

616.006.0

Ж 13

Э. А. Жаврид
С. П. Осинский
С. З. Фрадкин

ГИПЕРТЕРМИЯ И ГИПЕРГЛИКЕМИЯ В ОНКОЛОГИИ

3047081
АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ОНКОЛОГИИ им. Р. Е. КАВЕЦКОГО

Э. А. Жаврид
С. П. Осинский
С. З. Фрадкин

ГИПЕРТЕРМИЯ И ГИПЕРГИКЕМИЯ В ОНКОЛОГИИ

КИЕВ НАУКОВА ДУМКА 1987

616.006.0

Ж 13

УДК 616.006.097 + 576.8.06

1807250

Гипертермия и гипергликемия в онкологии / Жаврид Э. А.,
Осинский С. П., Фрадкин С. З. — Киев : Наук. думка, 1987. —
256 с.

В монографии представлены данные литературы и результаты собственных исследований авторов влияния гипертермии и гипергликемии на физико-химические характеристики и рост различных экспериментальных опухолей. Подвергнуты анализу факторы, модифицирующие термочувствительность, механизмы действия гипертермии, различные аспекты термохимио- и терморадикотерапии. Подробно освещен вопрос о влиянии искусственной гипергликемии на метаболизм и кинетику опухолевых и ряда нормальных клеток. Приведен большой клинический материал, указывающий на существенное повышение эффективности лечения онкологических больных в условиях комплексной терапии с включением гипертермии и гипергликемии.

Для врачей, биологов, биохимиков, С. Б. Биохимикова, И. И. И.
Ил. 69. Табл. 61. Библиогр.: с. 225—255 (655 назв.)

ADTI
AXB-RESURS MARKAZI

Библиотека
Ответственный редактор

В. Г. ПИНЧУК

INV № 7023

Рецензенты

В. Л. ГАНУЛ, Е. Е. ЧЕБОТАРЕВ

Редакция физиологической, биохимической
и медицинской литературы

Монография

616.006-08 + 616.004

Эдвард Антонович Жаврид
Сергей Петрович Осинский
Семен Захарович Фрадкин

ГИПЕРТЕРМИЯ И ГИПЕРГЛИКЕМИЯ В ОНКОЛОГИИ

Утверждено к печати ученым советом Института проблем онкологии
им. Р. Е. Кавецкого АН УССР

Редактор И. М. Акимова. Оформление художника А. Ф. Мороза.
Художественный редактор Б. И. Прищепя. Технический редактор
Б. М. Кричевская. Корректоры С. А. Евсюкая, А. С. Улезко, Р. С. Коган

ИБ № 8471

Сдано в набор 19.11.86. Подп. в печ. 13.02.87. БФ 26020. Формат 60×90/16.
Бум. тип. № 1. Обычн. нов. гарн. Выс печ. Усл. печ. л. 16,0. Усл.
кр.-отт. 16,0. Уч.-изд. л. 19,68. Тираж 1000 экз. Заказ № 6—2896.
Цена 3 р. 30 к.

Издательство «Наукова думка». 252601 Киев 4, ул. Репина, 3.

Отпечатано с матриц Головного предприятия республиканского производ-
ственного объединения «Полиграфкнига». 252057, Киев, ул. Довженко, 3
в Нестеровской городской типографии. 292310, Нестеров, Львовской обл.,
ул. Горького, 8. Зак. 1827.

Ж: 4116000000-114 467-87
M221(04)-87

© Издательство «Наукова думка», 1987

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени ведущим методом лечения многих онкологических заболеваний является хирургический, поскольку при радикальном оперативном вмешательстве обеспечивается наиболее быстрое избавление больного от первичного опухолевого очага. Однако биологическая природа опухолей, склонность их к деструктивному, иногда бурному, росту, рецидивированию, метастазированию ограничивают возможности хирургического метода. Поэтому на повестке дня очень остро стоят вопросы поиска факторов, повышающих эффективность и расширяющих возможности хирургического лечения онкологических больных.

Сегодня, когда достигнут значительный прогресс в расшифровке сути многих сторон опухолевого процесса и показана возможность оказания ингибирующего влияния на жизнеспособность опухолевых клеток посредством химиотерапевтических и лучевых воздействий, повышение эффективности хирургического лечения злокачественных новообразований, в том числе и паллиативного, с помощью этих воздействий стало вполне реальным. На этом основании еще в 1973 г. академик Н. Н. Блохин указывал, что на современном этапе развития онкологии существенное значение приобрели комбинированные и комплексные методы лечения [12]. Эти методы занимают все более прочное место при оказании лечебной помощи больным как с локализованными или распространенными в пределах регионарной зоны злокачественными новообразованиями, так и далеко зашедшими формами, рецидивами и метастазами заболевания. Указанные методы, безусловно, совершенствуются. Но, естественно, что созданием новых источников ионизирующего излучения и химиотерапевтических средств не исчерпываются пути повышения эффективности лечения злокачественных новообразований.

Весьма актуальным является поиск средств и способов, усиливающих противоопухолевую активность лекарственных и лучевых воздействий, используемых в качестве компонентов комбинированных и комплексных методов лечения или самостоятельно. Одна из задач, возникающих при разработке указанных способов, состоит в обеспечении быстрой инактивации опухолевых клеток при условии сохранения жизнеспособности нормальных тканей и даже повышения антибластомной защиты организма. Возможность такого избирательного повреждающего действия на опухолевые клетки принципиально до-

казана, однако подходы к ее практической реализации могут быть различными.

Существенные перспективы открываются, в частности, при использовании современных данных о различиях обмена веществ и кровотока нормальных и опухолевых тканей, чувствительности их к повышенной температуре, при искусственном создании (моделировании) таких ситуаций в организме, когда эти различия возрастают. Следовательно, в настоящее время все большее внимание уделяется вопросам целенаправленной модификации злокачественных клеток к химио- и радиационным воздействиям. В качестве модификатора чувствительности клеток используются различные химико-физические воздействия: гипербарическая оксигенация, перекиси, электронакаценторные соединения, вещества, синхронизирующие клеточный цикл, искусственные гипергликемия, гипертермия и т. д.

В настоящее время среди всех методов целенаправленного управления химио- и радиочувствительностью опухолей в клинических условиях наиболее реальным является применение искусственной гипертермии.

Интерес к гипертермии как к лечебному средству в онкологии возник в глубокой древности. Интересную историческую справку находим у Meyer [421]. Еще в 2000 г. до н. э. Нурocrates, Celsus и Galenus использовали прижигание железом для лечения поверхностных опухолей. Греческий хирург Leonides применил этот метод для лечения опухолей молочной железы в 2—3 ст. н. э. Метод заключался в выжигании раскаленным железом пораженной области. В 19 ст. метод прижигания получает дополнительное развитие в связи с появлением электронагревательных элементов. Примерно в 1830 г. Resamier начал использовать электроприжигание для лечения рака матки. В 1879 г. было опубликовано сообщение Вугне о 367 больных, из которых более чем у 100 человек наблюдалась ремиссия от 3 до 5 лет после применения указанного выше метода. Гипертермия с целью лечения неоперабельных опухолей применена в работе [251]. Ochsner применил этот метод для лечения рака полости рта, причем в ряде случаев сочетая его с облучением, и получил весьма неплохие результаты (цит. по [421]).

В 1898 г. Westermarck [630] использовал локальный контролируемый нагрев для лечения рака шейки матки, что достигалось с помощью спиральной полый металлической трубки, помещаемой возле опухоли и нагреваемой циркулируемой в ней водой, нагретой до 42—44 °С. Несмотря на то что в ближайшие сутки происходил распад и часто отторжение опухоли, Westermarck не считал нагрев самостоятельным методом лечения рака.

Развитие оперативных методов лечения рака тела и шейки матки вытеснило прижигание и нагревание, но в неоперабельных случаях она продолжали применяться. Проводимые наблюдения позволили Персу [484] высказать ряд интересных и важных предположений о том, что применение экстремального нагрева не обязательно и что масса опухоли разрушается при температуре 45 °С. Методы создания локального нагрева описаны в работе [247].

Повышение температуры всего тела также оказывало противоопухолевый эффект, о чем впервые сообщил Krzowitz de в 1775 г. (цит. по [421]), наблюдавший тормозящее влияние лихорадки, вызванной малярией. Busch [421] в 1866 г. описал случай полного исчезновения гистологически доказанной саркомы у больного после длительной лихорадки, вызванной рожистым воспалением. Несколько позже Coley [157] подтвердил этот факт и начал применять для лечения онкологических больных лихорадку, вызываемую искусственным путем заражения их рожей или введения бактериальных токсинов, получивших название токсины Coley. В 1953 г. Nauts и соавт. опубликовали итоги лечения свыше 800 больных предложенным Coley методом, продемонстрировав весьма неплохие результаты [446, 447].

В 1935 г. Warrén [625] применил общую гипертермию у больных с далеко зашедшими злокачественными заболеваниями, пользуясь нагревающей камерой, в которой температуру больного поднимали комбинацией диатермии и лампами с углеродной нитью. У большинства больных состояние после гипертермии улучшалось, масса опухоли в различной степени уменьшалась. Ремиссия длилась от 1 до 6 мес, но впоследствии у всех больных отмечено рецидивирование. Warrén считал оправданной дальнейшую работу по гипертермии, несмотря на то, что излечение больных им не было получено.

Что касается применения электромагнитных полей для создания лечебной локальной гипертермии, то, по данным Farrel [241], первым использовал этот метод Г. Лаховский. Первые эксперименты по индукционированию гипертермии были проведены им в 1923 г., а первый больной был подвергнут гипертермии в 1924 г. При этом применялось электромагнитное излучение частотой от 0,75 до 3000 МГц. В 1931 г. он начал использовать для гипертермии аппарат, генерирующий радиочастотное излучение с различными длинами волн и получил определенные успехи в клинике.

Существенное значение для развития метода локальной электромагнитной гипертермии имеют исследования, описанные в работе [364]. В ней указано на важность термометрического контроля в ходе сеанса гипертермического лечения, предложен невозмущающийся в электромагнитном поле кварцбензольный термометр. Автор разработал на фантомах и применил в клинике оригинальную методику создания локальной гипертермии в опухолях, локализующихся в области таза. Им впервые показана необходимость принудительного охлаждения поверхностных тканей при использовании излучателей емкостного типа. Разработанный метод локальной гипертермии в сочетании с ионизирующим облучением был применен автором у небольшого числа больных с далеко зашедшими формами злокачественных опухолей; в некоторых случаях был получен хороший эффект.

Birkner и Wachsmann [132] сообщили об опыте использования высокочастотной гипертермии («Ультратерм», длина волны 6 м, мощность 400 Вт) при лечении больных различными злокачественными опухолями. Гипертермию 42—44 °С в течение 2—3 ч проводили многократно — 2 раза в неделю, в течение 6 недель. Температуру изме-

ряли бензольным термометром в опухоли и окружающих здоровых тканях. У ряда больных авторы сочетали гипертермию с ионизирующим облучением. К сожалению, в работе не приводятся результаты лечения в целом.

В 1962 г. Crile [164] сообщил о результатах применения локальной гипертермии и гипертермии в сочетании с облучением при лечении злокачественных опухолей в эксперименте и клинике. Для создания локальной гипертермии применялись водяная баня и электромагнитные излучения. Лечение подвергались различные злокачественные опухоли: меланома, остеогенная саркома, рак кожи, прямой кишки, желудка и др. Автор пришел к заключению, что гипертермия в пределах 42—50 °С избирательно повреждает опухоль и значительно усиливает ее чувствительность к облучению. Исследования Crile привлекли внимание онкологов и в определенной степени инициировали разработки, касающиеся применения гипертермии в лечении злокачественных новообразований.

В 1966 г. Kirsch и Schmidt [356] сообщили о применении общей гипертермии, создаваемой с помощью установки von Ardenne у 48 больных с неоперабельными формами различных злокачественных опухолей. Приведены результаты лечения только нескольких больных: один пациент умер вскоре после лечения, а у четырех отмечена регрессия опухолей.

Cavaliere и соавт. [148] впервые применили регионарную гипертермию с помощью аппаратов искусственного кровообращения у 22 больных с запущенными злокачественными опухолями. Температуру в опухоли повышали до 41,5—43,5 °С и поддерживали в течение 50—410 мин. Авторы наблюдали много осложнений: 6 больных умерли, троим потребовались экстренные ампутации. Оценить эффект лечения не представилось возможным у 4 пациентов, у 3 — эффекта не отмечено, у остальных больных наблюдалась выраженная регрессия новообразований, вплоть до полного их исчезновения.

В последние два десятилетия интерес онкологов к использованию гипертермии при лечении злокачественных новообразований резко возрос. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации, а также ряд региональных и международных симпозиумов и конференций, специально посвященных применению гипертермии в онкологии. Актуальность проблемы весьма наглядно подтверждается числом участников международных симпозиумов. Так, первый симпозиум (Вашингтон, 1975) был представлен только 70 исследователями, в работе второго (Эссен, 1977) приняло участие 200 человек, третьего (Коло-радо, 1980) — 458 и четвертого (Дания, 1984) — почти 500 ученых. Значительно расширилась и география применения метода. В настоящее время те или иные аспекты клинического использования гипертермии как самостоятельного лечебного средства или адъюванта лучевой и химиотерапии изучаются практически во всех развитых странах: США, Японии, ГДР, Великобритании, ФРГ, Франции, Канаде, Италии, Дании, КНР и др.

В нашей стране первыми локальную гипертермию в форме регионарной изолированной перфузии применили Н. Н. Трапезников и

В. В. Яворский в 1967 г. [72]. С 1968 г. в Научно-исследовательском институте онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР начата широкая программа клинических исследований локальной электромагнитной и с 1970 г. общей водоструйной гипертермии с гипергликемией как факторов, избирательно усиливающих чувствительность злокачественных опухолей к лучевым и химиотерапевтическим воздействиям. Сложность и многопрофильность проблемы обусловили стремление ученых к объединению их научного потенциала. В нашей стране экспериментальные разработки и клинические испытания методов гипертермии проводятся в рамках Всесоюзной научно-исследовательской межведомственной программы «Модификатор», которая объединяет усилия онкологов, радиологов, радиобиологов, патофизиологов, биологов, биохимиков, биофизиков, физиков, математиков и других специалистов.

Глава 1

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРТЕРМИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

1.1. Термочувствительность опухолевых и нормальных клеток

В 1903 г. Loeb показал, что фрагменты крысиной саркомы инактивируются при нагревании их в течение 30 мин при 45 °C [392]. Ehrlich [195] и Jensen [324] установили, что ряд опухолей грызунов теряют способность к перевивке при обработке их термальными дозами от 44 °C в течение 30 мин до 47 °C в течение 5 мин. В 1912 г. Lambert [368] изучал термочувствительность клеток мышинной саркомы и нормальных клеток соединительной ткани с применением новой для того времени техники культивирования клеток в капле плазмы. Ему удалось установить, что в диапазоне температур 42—47 °C при различном времени нагрева степень повреждения зависит от величины температуры и длительности экспозиции. Для каждого температурного режима была определена продолжительность нагрева, при которой клетки саркомы погибали, тогда как нормальные клетки выживали. Однако, Lambert отметил, что различие в их термочувствительности было невелико.

Н. Н. Петров и Н. А. Кроткина [61] в опытах с мышинной карциномой Эрлиха, саркомой Йенсена, карциномой Брауна — Пирс и саркомой Синельникова — Кричевского показали, что прогревание эмульсии этих опухолей при 55—60 °C в течение 5 мин ведет к гибели всех опухолевых клеток. Прогревание же опухолевых клеток в более грубой эмульсии при температуре 48—52 °C оказывается недостаточным для гибели опухолевых клеток.

В последующем многими авторами были получены данные, указывающие на большую термочувствительность опухолевых клеток по сравнению с нормальными [147, 432, 433, 631].

Не столь категоричны выводы Bender и Schramm [121], которые установили, что, хотя чувствительность клеток опухоли к гипертермии более высокая, чем нормальных, различие невелико — 1—2 °C, причем в ряде случаев оно отсутствует.

В то же время von Ardenne [96] показал, что жизнеспособность опухолевых клеток снижается уже при 39 °C и при 40—42 °C резко подавляется. Необратимое повреждение опухолевых клеток наступает при воздействии температурой 42 °C в течение часа. Нормальная ткань остается жизнеспособной при воздействии температурой 44 °C в течение 130 мин и даже при 46 °C с экспозицией до 1 ч. Автор полагает, что гарантированной температурной границей, переносимой нормальными и непереносимой опухолевыми клетками, является температура 44 °C с экспозицией 60—75 мин.

Исследования с помощью светового и электронного микроскопов различных экспериментальных опухолей, нагретых до температуры 41—43 °C, позволили J. Overgaard и K. Overgaard [464, 473, 474] наблюдать разрушение клеток, которое возникает в злокачественных тканях без очевидных повреждений нормальных, таких, как фибробласты и эндотелиальные клетки.

Работы, выполненные *in vitro*, обнаружили подобные различия. Chen и Heidelberg [151] показали, что после озлокачествления клетки простаты мышей становятся намного более чувствительными к температуре 43 °C, чем исходные нормальные. Позднее Kase и Hahn [342] подтвердили эти наблюдения на линии вирус-трансформированных фибробластов человека и предположили, что злокачественность является характерным свойством, которое ассоциируется с увеличением термочувствительности.

Levine и Robbins [380] нашли, что клетки HeLa более восприимчивы к термовоздействию при 42 °C, чем нормальные диплоидные фибробласты человека, но полагают при этом, что это свойство опухолевых клеток относится скорее к контактному торможению, чем к злокачественному характеру клеток. Повышенная чувствительность к температуре 41—41,6 °C не была подтверждена в клетках хомячка, трансформированных *in vitro* вирусами SV-40 или полиомы, но если эти же клетки трансформировали химическими веществами, облучением или теми же самыми вирусами *in vivo*, наблюдалась заметная ингибция пролиферации клеток после умеренной гипертермии [332, 462].

При изучении действия гипертермии на нормальные и индуцированные канцерогеном опухолевые клетки соединительной ткани мышей Giovanella и соавт. [246] установили, что нагревание в течение 2 ч до температуры 42,5 °C обуславливает гибель 43 % нормальных клеток и 95 % опухолевых. При этом удалось отметить, что с возрастанием злокачественности увеличивается термочувствительность.

Показана *in vitro* различная чувствительность к гипертермии клеток лейкемии L 1210 [579], лейкемии AKR [507, 509] и нормальных клеток костного мозга. В то же время имеются работы, авторы которых не смогли установить большую термочувствительность опухолевых клеток.

Harisiadis и соавт. [276] обнаружили, что клетки гепатомы в значительной степени более резистентны к нагреванию, чем клетки нормальной печени. Kase и Hahn [343] установили, что при очень высокой плотности нормальных клеток (приблизительно $1-3 \cdot 10^7$ клеток на чашку) различие в термочувствительности между ними и опухолевыми клетками исчезает. Нивелирование различий по термочувствительности между клетками опухолей и их нормальными прототипами происходит при температуре выше 43—44 °C [185].

В исследовании Hahn [261] установлено, что во время фазы экспоненциального роста нормальные клетки линии 10T1/2 были лишь немногим терморезистентнее опухолевых клеток. В фазе же плато и при высокой плотности клеток это различие вообще исчезало.

Вопрос о различии в термочувствительности опухолевых и нормальных клеток остается, пожалуй, открытым. Если Giovanella и Mondovi [245] в предисловии к книге, названной «Селективная термочувствительность раковых клеток», указали, что «к сожалению, степень различий термочувствительности между нормальными и неопластическими клетками невелика», то в монографии «Гипертермия и рак» Hahn [262] добавил следующее: «... если это различие действительно существует».

Противоречивость экспериментальных данных, которые привели к этим заключениям, объясняется многими факторами: от трудно сравнимых методических подходов в воспроизведении гипертермии до различных и не всегда соответствующих поставленной задаче методов оценки реакции клеток на действие высокой температуры. В большинстве работ все же отмечается большая термочувствительность опухолевых клеток, которая, не являясь прерогативой злокачественности, обусловлена, вероятно, особенностями физико-химического строения их мембраны [509]. Необходимо отметить, что в настоящее время не имеется достаточных оснований говорить о том, что величина термочувствительности опухолевых клеток больше, чем нормальных. Более правильно и, пожалуй, обоснованно с точки зрения терапии говорить о большей термочувствительности опухолей по сравнению с нормальными тканями.

1.2. Микроокружение опухолевых клеток и термочувствительность опухолей

Существует несколько причин избирательного термоповреждения опухолевых тканей: низкие значения скорости кровотока, напряжения кислорода, рН, особенности питания, метаболизма и пролиферации. Рассмотрим зависимость действия гипертермии от указанных факторов как *in vitro*, так и *in vivo*, а также их изменения под влиянием гипертермии.

1.2.1. Скорость кровотока. Повышение температуры ткани во время нагрева в значительной степени зависит от притока тепла от внешнего источника и от оттока тепла путем рассеивания циркулирующей кровью [257]. Поэтому избирательное нагревание и разрушение опухоли может ожидать только тогда, когда тепло добавляется преимущественно в опухоль или когда рассеивание тепла кровотоком в опухоли меньше, чем в окружающих нормальных тканях. Второе условие выполняется практически всегда, так как скорость кровотока в опухоли значительно меньше, чем в нормальных тканях [406]. Большое значение имеет вопрос об изменениях кровотока в опухоли в условиях ее нагревания.

Хорошо известно, что тепло индуцирует быстрое увеличение кровотока, сопровождающееся дилатацией сосудов и увеличением проницаемости сосудистой стенки в нормальных тканях [553, 556]. Степень патофизиологических изменений в сосудистой системе зависит обычно от температуры и длительности нагрева. В опухолях индуцированные теплом изменения кровотока значительно отличаются от

таковых в нормальных тканях. Song [549] наблюдал, что кровоток в карциноме Уокера-256 не изменяется во время нагревания при температуре 43 °C в течение 1 ч. При 45 °C кровоток в маленьких опухолях незначительно увеличивался, а в больших — уменьшался к 5 ч после нагрева [555]. Gullino [255] не наблюдал изменений кровотока в опухоли Уокера-256 при температуре выше 43 °C.

Calderwood и Dickson [144] сообщили, что кровоток в саркоме Иошида не изменяется во время нагревания при 42 °C в течение часа. Если же нагревание продолжали, кровоток быстро уменьшался и к 3-му часу наблюдался полный стаз. В опухоли SCK мышей через 5—12 ч после нагрева в течение 30 мин при 43,5 °C кровоток составлял 1/10 контрольной величины и практически отсутствовал после нагревания при 44,5 °C в течение 30 мин [340].

В саркоме BA-1112 крыс кровоток уменьшался на 50 % после нагревания в течение 40 мин при 41 °C или 30 мин при 42 °C [198, 200]. Нагревание при 43° или 44 °C вызывало более выраженную и длительную окклюзию сосудов, сопровождавшуюся разрывами кровеносных сосудов и геморрагией.

В некоторых опухолях кровоток незначительно увеличивался во время нагревания. Rappaport и Song [497] определили скорость кровотока в аденокарциноме молочной железы 13762A крыс и установили, что при нагревании (43,5 °C 1 ч) кровоток в маленьких (0,2—0,5 г) опухолях увеличивался на 20 %, в больших (более 1 г) — на 80 %. Затем он уменьшался и к 1—5 ч после окончания нагрева составлял 20 % исходной величины.

В работе Vaupel и соавт. [609] показано, что интенсивность кровотока в аденокарциноме молочной железы мышей и DS-карциносаркоме крыс при температуре 42—44 °C резко снижалась, резистентность сосудов при этом существенно возрастала. В опухолях массой 5—8 г эти изменения не наблюдались.

Снижение кровотока при нагревании до 44 °C отмечено в индуцированной опухоли крыс, перевитой в печень [307], причем в нормальной паренхиме печени кровоток после первоначального снижения через 30 мин после гипертермии восстанавливался.

Shrivastav и соавт. [543] показали, что в перевивной аденокарциноме молочной железы SMT-2A крыс при температуре 44 °C в течение 45 мин кровоток снижался в 1,3 раза, тогда как в мышце он усиливался в 3 раза. Подобную динамику кровотока наблюдали многие исследователи. В работе Olch и соавт. [459], в которой измеряли скорость кровотока в опухолях человека, нагреваемых локально с помощью «Магнетрода», получены данные, отличающиеся от приведенных выше. Из 12 исследованных опухолей в 8 наблюдали заметное усиление кровотока во время нагрева. Примечательно, что в большинстве из этих 8 опухолей невозможно было получить повышение температуры выше 42 °C. Авторы заключили, что усиленный кровоток эффективно охлаждает опухоли, препятствуя повышению температуры. Действие высоких температур (42—45 °C) на кровоток в опухолях человека практически не изучено, хотя наблюдалось разрушение сосудов в опухолях легких после гипертермии [572].

⁵ Изменения скорости кровотока в опухолях в условиях гипертермии сопровождаются различными нарушениями их сосудистой сети. Eddy [193] в сквамозноклеточной карциноме при 41 °C (30 мин) наблюдал временную вазоконстрикцию, при 43 °C — вазодилатацию, петехии, стаз, изредка тромбоз и нерезко выраженную дегенерацию эндотелия. Отмечено постоянное уменьшение вязкости эритроцитов при 40—42 °C в сосудах рабдомиосаркомы крыс [202], при 42,5 °C в течение 2—3 ч наблюдали прекращение циркуляции и некроз [500].

В нагретых опухолях отмечены прилипание лейкоцитов к стенкам посткапиллярных и коллекторных венул и задержка тока эритроцитов [191, 202]. Окклюзия и стаз в капиллярах часто были необратимыми. Приведенные данные привели к заключению об ингибции кровотока в опухолевой ткани в результате гипертермического воздействия, обуславливающего в большинстве опухолей стаз, который наблюдается в течение нескольких часов после окончания нагрева. Установлено, что сосудистый стаз в экспериментальных опухолях наступает при гипертермии на уровне 41—43 °C в течение 30—60 мин, причем его выраженность зависит от вида опухоли.

В ряде экспериментальных опухолей сосудистый коллапс наступает после временного, обычно менее двукратного, увеличения скорости кровотока в опухолевой ткани. В то же время кровоток в коже и мышце животных увеличивается в 8—10 раз во время нагрева при температуре 43—45 °C, в некоторых опытах почти в 20 раз с сохранением интактности кровеносных сосудов при 46 °C [550]. Это позволяет получить во время гипертермии количественно значимое различие между опухолевой и нормальными тканями в скорости кровотока, имеющее важное значение для терапии.

Однако имеются опухоли, в частности маленькие, в которых кровоток сильнее, чем в окружающих нормальных тканях при нормотермии. Во время нагрева в таких опухолях скорость кровотока больше, чем в нормальных тканях, они хорошо охлаждаются, не позволяя достичь в опухоли необходимой (43 °C) температуры. В то же время в окружающих нормальных тканях температура получается выше, чем в опухоли, или такая же, что практически лишает нас терапевтического преимущества.

Существует мнение [550], что термоиндуцированная задержка кровотока в опухоли обусловлена следующими факторами: разбуханием эндотелиальных клеток, лизисом эндотелиальных и опухолевых клеток в капиллярной стенке, сопровождающимся просачиванием крови, прилипанием лейкоцитов к стенке сосудов и увеличением ригидности эритроцитов и вязкости крови. Эти изменения могут усиливаться в кислой среде, имеющей место в опухоли при гипертермии.

То обстоятельство, что кровоток играет центральную роль в получении эффективной гипертермии в опухоли, стимулировало проведение работ, направленных на создание методов управления кровотоком с целью усиления эффекта гипертермии [633]. Наиболее простым подходом явилось проведение гипертермии в условиях, когда конечность с опухолью пережималась турникетом, что приводило к более выраженному разрушению опухолевой ткани [112, 165, 574].

Были предприняты попытки изменить сосудистую реакцию в опухоли и нормальной ткани на нагрев для того, чтобы избирательно уменьшить кровоток в опухоли. Voorhees и Babbs [617] наблюдали уменьшение кровотока наполовину в подкожной опухоли собак и увеличение в 3 раза в прилежащей мышце после внутривенного введения гидралазина. Проведение гипертермии в этих условиях еще больше ослабляло

кровоток в опухоли и усиливало его в мышце, приводя к 17-кратному различию между ними. Erichsen и соавт. [205] перевивали индуцированную аденокарциному прямой кишки в печень крысам и через 6 суток проводили гипертермию при 42 °С в течение 1 ч в сочетании с введением в печеночную артерию микрозерен крахмала. Показано, что окклюзия печеночной артерии при гипертермии оказывает выраженный терапевтический эффект, уменьшая, вероятно, оксигенацию в опухоли, величину рН, поступление питательных веществ и снижая отток тепла из опухоли.

Ardenne и Reitnauer [106] отметили, что гипергликемия в сочетании с гипертермией вызывает полное прекращение кровотока в DS-карциносаркоме крыс. Reinhold и Berg-Block [500] сообщили, что индуцированное теплом нарушение кровотока в опухоли BA-1112 усиливается с помощью 5-тио-Д-глюкозы или мизонидазола.

В наших исследованиях прижизненное динамическое измерение рН и скорости кровотока с помощью микроэлектродной техники проводилось в саркоме 45 при локальной СВЧ-гипертермии опухоли (рис. 1). Установлено, что величина рН в центральной зоне опухоли в первые 30 мин гипертермии увеличивается, а затем постепенно снижается. Скорость кровотока при этом снижалась еще резче — с первых минут нагревания кровотоки в опухоли интенсифицировались более чем в 2 раза и к 80-й минуте снижались почти до нуля.

Поскольку микроэлектродная техника при измерении кровотока позволяет получить информацию о процессах, происходящих лишь в отдельных участках новообразования, нами изучен тканевой кровоток во всем объеме опухоли с помощью радиоизотопных методов. Эксперименты проведены на 670 половозрелых крысах линии Вистар с перевитой под кожу паховой области саркомой-45. На 8—12-й день после перевивки, когда объем опухоли достигал 4—6 см³, животным проводили однократные сеансы локальной СВЧ-гипертермии (частота 2450 МГц, длина волны 12,6 см) в течение 15; 30 и 60 мин при температуре (42 ± 0,2) °С. Температура измерялась в нижнем полюсе опухоли медьконстантановыми термопарами. Сразу же после окончания сеансов гипертермии для изучения функционирующего



Рис. 1. Изменение рН (1) и скорости кровотока (2) в саркоме-45 при локальной СВЧ-гипертермии (42 °С, 120 мин)

сосудистого русла опухолей животным в вену хвоста вводили раствор натрия О-йодгиппурата, меченного ^{131}I , в дозе 500 кБк на 100 г массы животного. Через 5; 30 и 60 мин животных контрольной и опытной групп забивали погружением в жидкий азот. Опухоли удаляли и на замораживающем микротоме готовили сагиттальные срезы толщиной 200 мкм, которые помещали на фотопленку типа РМ-5-1 и экспонировали в течение 7 сут при температуре $-4 - -6^\circ\text{C}$. Концентрацию радиоактивного препарата в любой точке среза опухоли определяли, учитывая дозу, полученную соответствующим участком фотоэмульсии, путем интегрирования формулы Левингера. Дозу, полученную пленкой, определяли сравнением плотностей почернения радиоавтографа и калибровочных пленок, облученных указанным количеством того же препарата и проявленных вместе с радиоавтографами.

Другой группе животных после сеансов локальной СВЧ-гипертермии в вену хвоста вводили взвесь эритроцитов крысы, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, в объеме 0,2 мл на 100 г массы животного. Через 5; 15; 30; 60 и 120 мин после введения меченых эритроцитов животных опытной и контрольной групп умерщвляли кровопусканием и измеряли радиоактивность 1 мл крови и гематокрит. Опухоли животных рассекали на пластинки в сагиттальном направлении толщиной 1,5 мм, взвешивали и измеряли радиоактивность образцов. Измерение радиоактивности проводили с помощью блока детектирования Б-931-20 со сцинтилляционным кристаллом размером 150×100 мм и селективного по энергии пересчетного устройства НК-150 (Венгрия). По полученным данным рассчитывали объем сосудистого русла опухоли и скорость кровотока с помощью разработанной нами математической модели на ЭВМ ЕС-1022.

Эритроцитарную массу метили путем добавления радиоактивного пертехната натрия (3,7 МБк на 1 мл) с последующей инкубацией при температуре 37°C в течение 90 мин. После инкубации эритроциты осаждали центрифугированием (60 g в течение 15 мин), трижды отмывали изотоническим раствором хлористого натрия и ресуспендировали в нем в отношении 1 : 1.

Часть опухолей животных, подвергнутых гипертермическому воздействию различной продолжительности, исследовали морфологически. Опухоли удаляли под наркозом по окончании гипертермии через 24, 48, 72 и 120 ч, фиксировали в жидкости Карнуа и окрашивали гематоксилин-эозином. Изучение термотопографии в опухоли во время сеанса гипертермии было проведено на отдельной группе животных с помощью термопар. Установлено, что температура в различных зонах опухолевого узла неравномерна в течение всего времени гипертермического воздействия. Максимальный перепад температуры между верхним и нижним полюсами опухолевого узла достигал 3°C .

Для расчета объемной скорости тока эритроцитов в сосудистом русле опухоли использовали двухкамерную математическую модель. Объем эритроцитов, содержащихся в 1 г опухолевой ткани ($\text{мл} \cdot \text{г}^{-1}$) в определенный момент времени, определяли из экспериментальных данных путем измерения гематокрита и радиоактивности

Таблица 1. Объем ($\text{мл} \cdot \text{г}^{-1}$) эритроцитов, поступивших в опухоль после локальной СВЧ-гипертермии

Воздействие	Время после введения эритроцитов, мин				
	5	15	30	60	120
Контроль	$0,014 \pm 0,001$	$0,014 \pm 0,001$	$0,016 \pm 0,001$	$0,016 \pm 0,001$	$0,017 \pm 0,002$
СВЧ-гипертермия, мин					
15	$0,021 \pm 0,002$	$0,026 \pm 0,002$	$0,027 \pm 0,002$	$0,03 \pm 0,004$	$0,027 \pm 0,003$
30	$0,020 \pm 0,001$	$0,031 \pm 0,004$	$0,035 \pm 0,004$	$0,037 \pm 0,003$	$0,038 \pm 0,004$
60	$0,014 \pm 0,001$	$0,019 \pm 0,001$	$0,025 \pm 0,002$	$0,027 \pm 0,001$	$0,026 \pm 0,003$

образцов опухолей, крови и рассчитывали следующим образом: удельная радиоактивность опухоли/удельная радиоактивность эритроцитов, где удельная радиоактивность эритроцитов равна удельной радиоактивности крови животного/гематокрит. Среднее значение гематокрита в наших экспериментах оказалось равным $0,48 \pm 0,004$.

В табл. 1 приведены средние значения экспериментально определенных величин объема эритроцитов в 1 г ткани. Сравнение экспериментальных данных показало, что различия в содержании меченых эритроцитов в опухолях после гипертермии различной продолжительности по сравнению с контролем статистически достоверны ($p < 0,05-0,001$). Максимум значений наблюдали после гипертермии в течение 30 мин. Гипертермическое воздействие в течение 60 мин приводило к статистически достоверному снижению содержания эритроцитов в опухолях по сравнению с таковым при гипертермии в течение 30 мин ($p < 0,05-0,001$). Однако количество эритроцитов в сосудах опухоли после часовой гипертермии было больше, чем у животных контрольной группы ($p < 0,02-0,001$) для всех наблюдений, кроме момента времени 5 мин после воздействия (рис. 2).

Величины максимального объема эритроцитов в сосудистом русле опухоли на 1 г ткани ($\text{мл} \cdot \text{г}^{-1}$) и объемную скорость тока эритроцитов на 1 г ткани ($\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$) определяли из экспериментальных измерений величины объема эритроцитов, содержащихся в 1 г опухолевой ткани ($\text{мл} \cdot \text{г}^{-1}$) в опреде-

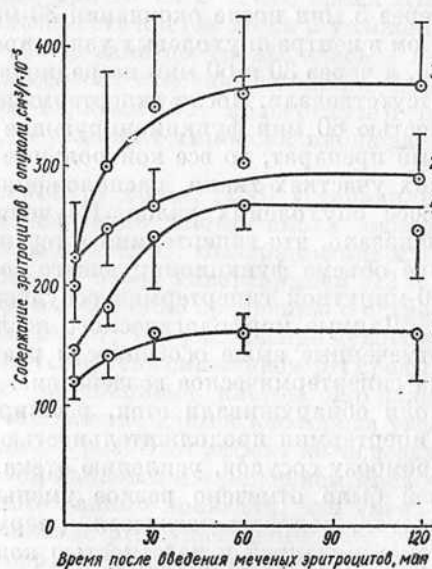


Рис. 2. Кровенаполнение опухоли после локальной СВЧ-гипертермии (42°C): 1 — контроль; 2, 3, 4 — гипертермия 15, 30 и 60 мин соответственно

Таблица 2. Скорость кровотока и объем эритроцитов в опухоли после локальной СВЧ-гипертермии различной продолжительности

Воздействие	Скорость кровотока, мл · мин ⁻¹ · г ⁻¹	Объем эритроцитов в опухоли, мл · г ⁻¹
Контроль	0,0010	0,016
СВЧ-гипертермия, мин		
15	0,0020	0,028
30	0,0034	0,037
60	0,0016	0,027

торациографии. У животных контрольной группы через 5 мин после введения радиоактивного препарата наблюдалось заполнение только узкой периферической зоны опухолей. Через 30 мин после введения препарата отмечено заполнение всего объема сосудистого русла, а через 60 мин — снижение плотности радиоавтографов.

После локальной СВЧ-гипертермии в течение 15 мин наблюдалось заполнение всего объема сосудистого русла опухолей уже через 5 мин после введения препарата. Через 30 и 60 мин радиоавтографы сосудистого русла опухолей не отличались от контрольных. Максимальное содержание радиоактивного препарата, свидетельствующее об интенсивном кровенаполнении сосудистого русла опухолей, отмечено через 5 мин после окончания 30-минутной гипертермии, однако при этом в центре опухолевых узлов препарат распределялся неравномерно, а через 30 и 60 мин на радиоавтографах признаки его выведения отсутствовали. После гипертермического воздействия продолжительностью 60 мин функционирующие сосуды, содержащие радиоактивный препарат, во все контрольные сроки определялись только в узких участках ткани, расположенных вблизи капсулы в нижнем полюсе опухолевых узлов. Изучение денситограмм радиоавтографов показало, что гипертермия в течение 15 и 30 мин вызывала увеличение объема функционирующего сосудистого русла опухолей. После 60-минутной гипертермии сосудистый объем опухолей уменьшался.

Данные морфологического исследования полностью подтвердили отмеченные выше особенности реакции сосудистого русла опухолей на гипертермическое воздействие. После 15 мин прогревания в опухоли обнаруживали отек, расширение и полнокровие капилляров. Гипертермия продолжительностью 30 и 60 мин приводила к стазу и тромбозу сосудов, усилению отека. При этом во всех отделах опухолей было отмечено резкое уменьшение размеров неопластических клеток, сопровождающееся разрушением гранул хроматина ядер, гомогенизацией и нечеткостью контуров цитоплазмы. В течение последующих 4—5 сут в участках опухолей с нарушенным кровотоком клетки подвергались полному лизису.

Характерной особенностью изменений в ткани опухолей после гипертермического воздействия было отсутствие воспалительного

ленный момент времени, методом наименьших квадратов. Как видно из табл. 2, скорость кровотока увеличивалась до 30-й минуты гипертермии, а к 60-й минуте снижалась. Соответствующим образом изменялся и объем эритроцитов в сосудистом русле опухоли.

В другой серии экспериментов изучали реакцию функционирующего сосудистого русла в зависимости от продолжительности сеансов гипертермии и термотопографии в опухоли, используя метод ав-

инфильтрата среди погибших клеточных элементов и зональность в распределении участков повреждения. Во всех случаях деструктивные изменения развивались в зонах опухолевых узлов с нарушенным кровотоком. В глубоких отделах опухолевых узлов около капсулы со стороны, противоположной зоне нагревания, всегда сохранялись участки неповрежденной ткани, клетки которой имели высокую митотическую активность. По периферии жизнеспособной опухолевой ткани на границе с зоной распада определялась инфильтрация лейкоцитами и макрофагами.

Используемые нами два метода изучения микроциркуляции в опухолях дополняют друг друга в оценке изменения этого процесса в ходе и после гипертермического воздействия. Изменения в сосудистой компоненте стромы опухолей в процессе гипертермического воздействия, вероятно, являются основной причиной последующей аутолитической гибели клеток. Это положение подтвердилось в эксперименте на перевиваемость опухолей после гипертермии. Если перевивку осуществляли сразу после сеанса перегревания, то опухоли развивались у 27 из 28 животных, а в случаях перевивки через 24 ч после гипертермии — только у 2 из 20 животных, причем из участков опухолей, где температура не превышала 42 °C.

1.2.2. Напряжение кислорода. Изучая различные аспекты действия гипертермии, Nahn [259] показал, что при нагревании клеток китайского хомячка HAI при 43 °C хроническое или острое лишение клеток кислорода лишь незначительно уменьшало их выживаемость. Bass и соавт. [116] обнаружили слабый протективный эффект гипоксии против тепловой гибели клеток HeLa при 43 °C. В то же время Kim и соавт. [348] установили, что выживаемость клеток HeLa в условиях гипертермии при температуре 42—43 °C заметно уменьшалась в гипоксических условиях, причем зависела от степени гипоксии. Возрастание величины потери клеток саркомы-180, подвергнутой *in vivo* гипертермии (42 °C, 60 мин), в условиях гипоксии наблюдали Dietzel и Weber [186].

В опытах с клетками CHO Gerweck и соавт. [238] установили, что оксигенированные и острогипоксические клетки имели одинаковую чувствительность к нагреванию при 42 °C. Выдерживание клеток в течение 30 ч в условиях гипоксии перед гипертермией (42 °C, 3 ч) уменьшало выжившую фракцию в 100 раз по сравнению с острогипоксичными клетками. Авторы полагают, что увеличение чувствительности к гипертермии частично обусловлено снижением pH среды, которое происходит в результате метаболизма клеток. Но даже при полном контроле pH длительное лишение клеток кислорода увеличивало их гибель при гипертермии в 5 раз. Этот эффект не исчезал при возвращении клеток в среду с нормальным напряжением кислорода перед воздействием. Полученные данные показали, что уменьшение напряжения кислорода и снижение pH существенно увеличивают чувствительность клеток к гипертермии при температуре 42 °C. Подобные данные получены и Overgaard [471], изучавшим перевивную опухоль молочной железы и установившим большую чувствительность к гипертермии гипоксических клеток.

Gerweck и соавт. [239] и Mivechi и соавт. [428] также показали, что хронические гипоксические клетки более чувствительны к гипертермии, чем хорошо оксигенированные. В то же время Song и соавт. [551] не получили столь выраженного усиления термочувствительности у хронически гипоксических клеток мастоцитомы P815-X2 и не наблюдали этого эффекта у клеток V-79 китайского хомячка.

Wondergem и соавт. [640] показали, что присутствие в опухоли (аденокарцинома молочной железы мышей) большой фракции гипоксических клеток повышает ее термочувствительность. Однако отсутствие четких данных, подтверждающих это положение, позволило авторам заключить, что повышение термочувствительности хронически гипоксических клеток обусловлено не гипоксией, как таковой, а другими факторами, такими, как условия питания, доступность энергии, pH. Влияние этих факторов на термочувствительность опухолевых клеток рассмотрено далее, а теперь обратимся к работам, изучавшим влияние гипертермии на напряжение кислорода в опухолевой ткани и содержание в ней фракции гипоксических клеток.

Ugano и Kahn [593] на мышках с перевивной фибросаркомой F5a-II или карциномой молочной железы MCa установили, что гипертермия (43,5 °C, 45 мин) вызывает заметное увеличение фракции гипоксических клеток в обеих опухолях непосредственно после воздействия и через 1—3 сут после него. Количество хронически гипоксических клеток уменьшалось после гипертермии. Song и соавт. [552] также сообщили о временном увеличении количества гипоксических клеток после гипертермии, но Dewey и соавт. [175] и Overgaard [471] наблюдали уменьшение числа этих клеток.

Bicher и соавт. [131] изучили эффект нагревания на напряжение кислорода в карциноме молочной железы мышей и установили, что pO_2 в опухоли постоянно увеличивается при гипертермии (41 °C) и быстро снижается при более высокой температуре. Такую же динамику наблюдали Vaupel и соавт., определившие увеличение оксигенации DS-карциносаркомы крыс после нагревания в течение 30 мин при температуре 43 °C (цит. по [550]). При температуре выше 43 °C оксигенация опухоли заметно уменьшалась.

Ugano и соавт. [599] изучали эффект гипертермии на количество гипоксических и хронически гипоксических клеток (последние не могут быть оксигенированы в гипербарических условиях). Показано, что гипертермия (43,5 °C, 45 мин, за 24 ч перед облучением) увеличивает количество гипоксических клеток в опухоли, что обусловлено повреждением ее сосудистой сети, но отчетливо уменьшает количество хронически гипоксических клеток.

Song [550] сообщил, что около 45 % клоногенных клеток опухоли SCK при нормотермии испытывают недостаток в кислороде. Количество гипоксических клеток увеличивалось до 95 % к 5-му часу после гипертермии при температуре 43 °C в течение 30 мин и затем уменьшалось до 60 % к 12—24 ч после нагревания. Автор подчеркивает, что увеличение количества гипоксических клеток в опухоли после гипертермии не означает, что возрастает их абсолютное количество. Фактически, несмотря на увеличение количества гипоксических кле-

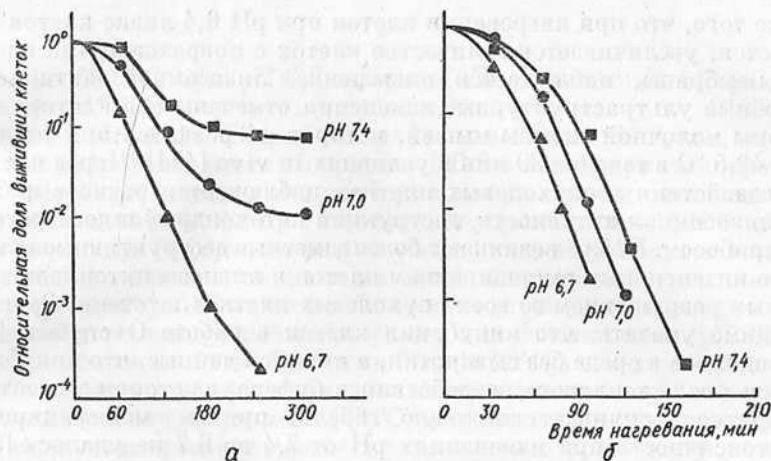


Рис. 3. Влияние pH на выживаемость клеток CHO, подвергнутых нагреванию при температуре 42 °C (а) и 43 °C (б) (по [234])

ток, абсолютное их количество в опухоли уменьшается после гипертермии (43 °C, 30 мин), что обусловлено уменьшением общей доли выживших клеток. Несомненно, что увеличение количества гипоксических клеток и уменьшение pO_2 в опухоли после гипертермии являются результатом ухудшения снабжения кислородом вследствие индуцированного теплом повреждения сосудистой сети.

1.2.3. Величина pH. Многими исследователями показано, что pH оказывает существенное влияние на термочувствительность клеток млекопитающих.

Gerweck [234] культивировал клетки CHO в среде Мак—Коя, содержащей 10 %-ную телячью и 5 %-ную эмбриональную телячью сыворотки. pH изменялся различными концентрациями бикарбоната натрия и соляной кислоты. Более выраженный эффект был получен при температуре 42 °C, где низкий pH (6,7 против 7,4 в контроле) более чем на два порядка увеличивал цитотоксический эффект повышенной температуры (рис. 3). При более высокой температуре различия в выживаемости при pH 7,4 и 6,7 сильно уменьшались, хотя в абсолютном выражении они были все же заметны. Gerweck показал также, что преинкубация клеток в слабокислой среде в некоторой степени сенсibiliзирует клетки, тогда как инкубация при pH 6,7 после нагрева не влияла на выживаемость. Очень важным оказалось то, что в условиях низкого pH ингибировалось развитие термотолерантности.

Overgaard [465] проводил исследование с асцитными опухолевыми клетками L1A2, которые нагревались в среде Игла (без сыворотки) при температуре 42,5 °C в течение 60 мин. Клетки, которые нагревались при pH 7,2 и сразу же перевивались животным, вызвали рост опухоли в 100 % случаев, тогда как нагревание при pH 6,4 делало их неспособными инициировать развитие опухоли. Установлено,

кроме того, что при нагревании клеток при pH 6,4 лизис клеток усиливается, увеличивается количество клеток с повреждениями клеточной мембраны, наблюдается повышение лизосомной активности. Подобные ультраструктурные изменения отмечены и в клетках карциномы молочной железы мышей, которая нагревалась при температуре 42,5 °C в течение 30 мин в условиях *in vivo* [464]. Через час после воздействия в опухолевых клетках наблюдается резко выраженная лизосомная активность, деструкция митохондрий и дезагрегация полирибосом. Позже возникают более заметные деструктивные изменения с интенсивным сморщиванием клеток и лизисом цитоплазмы и ее полным разрушением во всех опухолевых клетках в течение 24 ч. Необходимо указать, что инкубация клеток в работе Overgaard [465] проводилась в среде без сыворотки, а имеются данные, что инкубация клеток после теплового воздействия в буфере, в котором отсутствует сыворотка, усиливает тепловую гибель, причем модифицировать цитотоксичность при изменениях pH от 7,4 до 6,7 не удалось [384]. В то же время инкубация асцитных опухолевых клеток PNJ в буфере Кребс — Рингера с незначительным содержанием сыворотки (2 % эмбриональной) при pH 6,4 и температуре 42,5 °C приводила к значительному увеличению протеолитической активности клеток [475]. При инкубации клеток аденокарциномы молочной железы мышей в среде Мак-Коя с 10 %-ной эмбриональной телячьей сывороткой установлено, что нагревание клеток при температуре 42—45 °C на протяжении различного времени при pH 6,5 уменьшало количество выживших клеток в 20—40 раз [423].

В работе Nielsen и Overgaard [452] клетки L1A2 нагревали в Кребс — Рингер-фосфатном буфере с 10 %-ной эмбриональной телячьей сывороткой и обнаружили, что выживаемость клеток, определяемая по способности колониеобразования, изменяется весьма незначительно при вариациях pH от 7,2 до 6,5, лишь при pH ниже 6,5 наблюдался заметный эффект. Кроме того, установлено, что при pH 6,8 и 6,5 частично ингибировалось развитие термотолерантности. В этой работе температура была 42 °C, тогда как в предыдущих работах этих же авторов 42,5 °C. Hahn [262], комментируя эти результаты, пишет: «... трудно представить, что различие в 0,5 °C вызывает такие заметные изменения способности pH модифицировать реакцию клеток на нагревание». Тем не менее он пытается объяснить это, ссылаясь на данные Gerweck [234], показавшего, что при увеличении температуры выше 42 °C эффект изменений pH на выживаемость уменьшается. Hahn отмечает, что способность клеток образовывать опухоли у животных зависит не только от жизнеспособности, но и от иммунных реакций животного, которые могут реагировать на чуждые организму клетки. Возможно, в работе Overgaard [464] гипертермия вызывала не только гибель клеток, но и модификацию реакций организма.

В то же время в работе Freeman и соавт. [220], в которой клетки СНО инкубировали в среде Мак-Коя с добавлением сыворотки (10 %-ная телячья и 5 %-ная эмбриональная), показано, что выживаемость клеток снижалась на три порядка после 20 мин инкубации при тем-

пературе 45,5 °C при pH 6,6 по сравнению с аналогичной инкубацией при pH 7,5.

Hofer и Mivetschi [303] установили, что снижение pH среды, в которой инкубировали клетки саркомы ВР-8 мышей при температуре 43 °C в течение часа, приводило к резко выраженному усилению термочувствительности. Авторы измеряли внутриклеточный pH и применяли различные буферы, по-разному влияющие на pH внутри клетки. Полученные данные позволили им высказать мнение, что снижение внутриклеточного pH является более ответственным моментом в усилении гибели клеток при гипертермии, чем внеклеточного pH. Здесь необходимо отметить, что Dickson и Oswald [181] не смогли определить сенсibiliзирующий эффект низкого внутриклеточного pH на повреждающее действие гипертермии (42 °C) на клетки аденокарциномы молочной железы крыс *in vitro*.

В работе [181] для модификации pH применяли Кребс — Рингербикарбонат-фосфатный буфер, который, как полагают Hofer и Mivetschi [303], и является причиной отсутствия усиливающего термочувствительность эффекта низкого внутриопухолевого pH. Помимо этого, в работе Dickson и Oswald [181] выживаемость клеток определялась окраской трипановым синим, что дает весьма приблизительную информацию.

Gerweck и Richards [235] в работе с культурой клеток глиобластомы человека, которые в несколько раз более терморезистентны, чем клетки СНО, показали, что нагревание их в среде Мак-Коя с 10 %-ной телячьей и 5 %-ной эмбриональной телячьей сыворотками при температуре 43 °C при pH 6,1 значительно уменьшает количество выживших клеток по сравнению с инкубацией при pH 7,4. Эффект pH наблюдался при различных температурах, но более всего был выражен при температурах, которые при физиологическом pH оказывают умеренное цитотоксическое действие: 42 °C для клеток СНО и 43 °C для глиальных клеток [240]. Выживаемость глиальных клеток из астроцитомы человека, подвергнутых гипертермии *in vitro* при 42 °C в течение 48 ч, снижалась в значительной степени при pH 6,5 [517]. Изучая влияние низкого pH на развитие и исчезновение термотолерантности клеток СНО к температуре 42 °C, Gerweck и соавт. [240] установили, что хотя чувствительность клеток ко второму тепловому воздействию при pH 6,7 больше, чем при pH 7,4, низкий pH не препятствует развитию термотолерантности. К сожалению, в работе нет данных о влиянии более низких значений pH.

Nielsen и Overgaard [452] культивировали клетки линии L1A2 при температуре 42 °C при более низком pH и показали, что снижение величины pH от 6,8 до 6,5 приводило к уменьшению коэффициента термотолерантности на 24 и 42 % по сравнению с контролем. Снижение термотолерантности наблюдалось и при недостатке питательных веществ в культуре, тогда как гипоксия не оказывала влияния на термотолерантность. Все же вопрос о влиянии низкого pH на термотолерантность опухолей требует окончательного разрешения. Относительно влияния pH на термopовреждение считается твердо установленным значительное его усиление при низком pH. Это обстоятельство в соче-

тании с известным фактом более низкого рН опухолей по сравнению с нормальными тканями позволило предположить, что различная реакция на нагревание опухолей обусловлена различными значениями их рН [240].

В работе Gerweck и соавт. [241] на клетках СНО, инкубируемых в среде Мак-Коя с 10 %-ной телячьей сывороткой, представлены результаты по влиянию рН на термочувствительность. Установлено, что уменьшение внеклеточного рН увеличивает чувствительность клеток к однократному и фракционированному гипертермическому воздействию; рН-сенсibilизирующий эффект наиболее выражен при температурах, которые вызывают при обычном рН умеренное повреждение, и уменьшается с повышением температуры; при температуре 43°—45 °С рН-сенсibilизирующий эффект выше в клетках, подвергнутых фракционированному нагреву, чем в клетках, нагреваемых однократно; при 43 °С и выше снижение рН среды во время и между термовоздействиями увеличивает термочувствительность более выражено, чем снижение рН только во время гипертермии или только между периодами нагревания.

Применение кверцетина, ингибитора транспорта лактата, снижающего внутриклеточный рН, усиливало цитостатический эффект гипертермии (41—42 °С, 1—4 ч) на клетки HeLaS-3, подтверждая, пожалуй, уже неоспоримый факт усиления термочувствительности при низком рН [354].

В ряде работ показано снижение рН опухолевых тканей в условиях гипертермии, что должно усиливать термочувствительность опухолевых клеток. Так, Song и соавт. [554] сообщили о подкислении опухоли SCK мышей и карциномы Уокера 256 крыс при нагревании (43—46 °С). Измерение рН опухоли SCK показало, что через 30 мин нагрева при температуре 43,5 °С рН снижался в среднем от 6,92 до 6,71 и возвращался к контрольной величине через 24 ч после нагрева [504]. рН в бедренной мышце, равный 7,42, при таком же нагреве не изменялся. Bicher и Hetzel [127] отметили, что рН опухоли молочной железы мышей, составляющий в среднем 6,7, в течение 1 ч нагрева при температуре 43 °С снижался в отдельных опухолях почти на 1. Данные Vaupel и соавт. [609] также показали, что рН саркомы Йошида крыс при нагревании в течение 60 мин при температуре 44 °С снижался от 6,89 до 6,65 и поднимался до значения 6,93 через 24 ч. Снижение рН в среднем на 0,5 ед. при нагревании на уровне 43 °С наблюдали в аденокарциноме молочной железы мышей и опухоли Уокера крыс [610]. Wike-Hooley и соавт. [636], измеряя рН в опухолях человека в условиях общей (41,8 °С) или локальной (42,3 °С) гипертермии, не смогли установить снижения величины этого показателя. Объясняя эти результаты, не согласующиеся с данными других работ, авторы акцентируют внимание на уровнях температуры, при которых определяли рН различные исследователи. Vaupel [607], Vaupel и соавт. [610], Song и соавт. [554], Bicher и соавт. [131] применяли температуру 43 °С или выше, в работе Wike-Hooley и соавт. [636] температура не превышала 42,3 °С. Подтверждением этому являются данные о том, что в саркоме Йошида при температуре 42 °С нет изменений рН

[182], тогда как после нагревания при температуре 44 °С в течение 60 мин рН этой же опухоли снижался [610]. Кроме того, в исследовании Wike-Hooley и соавт. [636] многие опухоли были большими и некротизированными, что могло обусловить отсутствие снижения рН при гипертермии. Vaupel и соавт. [610] показали, что рН маленьких опухолей снижается сразу же после локальной гипертермии, тогда как рН больших опухолей не изменяется.

Полагают, что одной из причин снижения рН опухоли при гипертермии может быть накопление кислых продуктов метаболизма, образующихся в опухоли и задерживающихся в ней из-за медленного кровотока, еще более ухудшающегося при повышении температуры. Показано, что количество молочной кислоты в опухоли SCK значительно увеличивается при температуре 43,5 °С [519]. Имеются данные об увеличении содержания в опухоли 3-β-гидроксибутировой кислоты при гипертермии [568].

В наших исследованиях установлено, что в карциноме Герена через 90 мин нагревания при температуре 43 °С (СВЧ-гипертермия, 2450 МГц) содержание лактата незначительно, но достоверно увеличивается: исходное значение — $(9,2 \pm 1,1)$ мкМ/г ткани, через 90 мин — $12,3 \pm 0,9$ ($p < 0,05$).

Таким образом, в условиях гипертермии происходит подкисление опухолевой ткани, что в определенной степени должно усиливать термоповреждение опухолевых клеток, которые, как убедительно показано, при низких рН становятся более чувствительными к нагреванию.

1.2.4. Факторы питания. Сыворотка. Получены данные, что у клеток китайского хомячка линии HAI, растущих в среде без сыворотки, значительно возрастает термочувствительность и снижается способность восстанавливать индуцированные нагреванием при температуре 43 °С повреждения [259]. Сыворотка, присутствующая в среде при нагревании клеток, выполняет по отношению к ним защитную функцию, выраженность которой увеличивается с повышением концентрации сыворотки.

Rockwell [512] изучил эффект гипертермии на выживаемость EMT6 клеток опухоли молочной железы мышей и определил, что при температуре 43 °С клетки в инкубационной среде, содержащей 15 %-ную эмбриональную бычью сыворотку, более резистентны к цитотоксическому действию нагревания, чем в среде с меньшим ее содержанием.

Влияние факторов питания на модификацию термочувствительности показано и в экспериментах с клетками EMT6/ST, которые росли до конфлюентного состояния без смены среды [262]. Затем среду меняли и выдерживали в ней клетки на протяжении различного времени перед гипертермией (43 °С, 2 ч). Оказалось, что с увеличением времени инкубации клеток в новой среде перед гипертермией заметно увеличивается выжившая фракция, указывая на тесную зависимость терморезистентности клеток от наличия факторов питания. Подобный вывод получен и в работе Sertich и соавт. [534] на клетках СНО, которые были более чувствительны к температуре 43 °С при инкубации их без сыворотки.

Глюкоза. Kim и соавт. [350] установили, что 5-тио-Д-глюкоза (5-ТДГ), аналог *D*-глюкозы, усиливает термогибель клеток HeLa при инкубации их при температуре 40,5—42 °С в течение 0,5—4 ч в гипоксических, но не в нормоксических условиях. При температуре 37 °С эффект 5-ТДГ не проявлялся независимо от концентрации кислорода. Авторы предположили, что подкисление клеток, индуцированное 5-ТДГ, уменьшение усвоения кислорода и увеличение степени внутриклеточной гипоксии могут быть причинами усиления термочувствительности клеток. Так как 5-ТДГ, являясь конкурентным ингибитором активного транспорта *D*-глюкозы и препятствуя образованию *D*-глюкозо-6-фосфата в гликолизе [152, 634], изменяет метаболизм глюкозы, было высказано предположение исходя из приведенных выше данных, что метаболизм глюкозы может отвечать за термочувствительность гипоксических клеток [350]. Аналогичные результаты получены Song и соавт. [551] в работе с клетками мастоцитомы мышей и клетками V79-471b китайского хомячка. Авторы пишут, что «цитотоксичность 5-ТДГ для гипоксических клеток может потенцироваться умеренной гипертермией», и объясняют эффект ингибированием транспорта глюкозы и реакций гликолиза под влиянием 5-ТДГ, способствующей некоторому истощению продукции энергии в гипоксических клетках, обуславливая их гибель.

То обстоятельство, что комбинированное применение гипертермии с ингибитором гликолиза увеличивает гибель гипоксических клеток, послужило основанием для проведения работ по определению влияния глюкозы на термочувствительность. Kim и соавт. [353] инкубировали клетки HeLa в среде Игла с 10 %-ной эмбриональной телячьей сывороткой при температуре 42 °С, pH 7,4 при различных концентрациях глюкозы и установили, что в отсутствие кислорода при концентрации глюкозы ниже 0,25 мг/мл среды (1,5 мМ) количество выживших клеток заметно уменьшалось. Авторы констатируют факт повышения термочувствительности клеток в условиях «глюкозного голодания», но не дают ему какого-либо объяснения. Вместе с тем Nahn [259], работая с клетками китайского хомячка линии HA1, показал, что изменения концентрации глюкозы не играют большой роли в реакции клеток на инкубацию при температуре 43 °С.

В работе Haveman и Nahn [282] на тех же клетках установлено, что незначительное усиление термогибели клеток при отсутствии глюкозы заметно возрастает при добавлении разобщителя окислительного фосфорилирования. Авторы предположили, что доступность энергии для клеток, подвергнутых гипертермическому воздействию, имеет большое значение для характера ответа клеток на повышенную температуру. Вероятность того, что гипертермия ведет к ингибции продукции клетками энергии, подтверждается данными Mondovi и соавт. [432] о торможении клеточного дыхания при гипертермии. Взаимосвязь термочувствительности клеток с уровнем их энергообеспечения показана в работах [146, 373, 443]. В экспериментах с клетками гепатомы крыс и фибробластами китайского хомячка удалось установить, что максимальная гибель клеток при температуре 41—42 °С

происходила тогда, когда под влиянием различных факторов в клетках уменьшалось содержание АТФ.

1.2.5. Пloidность, плотность клеток и митотический цикл. На диплоидных и тетраплоидных субклинах клеток V-79 китайского хомьчка было показано, что экспоненциально растущие тетраплоидные клетки несколько более резистентны к нагреванию при температуре 42 °С, чем диплоидные клетки, тогда как в фазе плато различий в термочувствительности между этими клетками не выявлено [395]. Влияние ploидности на термочувствительность показано в экспериментах с дрожжами, тетраплоидные клетки которых более резистентны к нагреву, чем диплоидные [641].

В работе Lücke-Huhle [395] показано также, что клетки V-79 в фазе плато более резистентны к нагреву, чем в фазе экспоненциального роста, если определять термочувствительность в монослойной культуре или при росте клеток в виде сфероидов.

Клетки WI-38 и трансформированные клетки SV-40 проявили увеличение резистентности при росте в условиях высокой плотности [342, 343]. В то же время клетки V-79 оказались более резистентными при экспоненциальном росте [529], что совпадает с результатами исследований на клетках китайского хомьчка HA1 [259].

Более выраженную чувствительность к нагреванию в фазе плато обнаружили Gerner и соавт. [231] на клетках EMT6/Az и Bichel и Overgaard [125] на клетках ENJ асцитной опухоли. Bhuyan и соавт. [124] показали, что асцитные клетки L1210 наиболее термочувствительны в стационарной фазе роста, тогда как экспоненциально растущая популяция не чувствительна к нагреванию.

Объясняя противоречивость приведенных результатов, Hahn [262] указывает на отсутствие в различных работах стандартизации факторов микроокружения, таких, как питание, pH, плотность клеток сама по себе, которые скорее влияют на термочувствительность, чем стадии роста клеток. На это же указывает и Overgaard [466], предполагая, что условия роста клеток являются решающим фактором термочувствительности. Исследования *in vivo* в определенной степени подтверждают это предположение. Calderwood и Dickson [145] изучали реакцию солидной саркомы Йошида на гипертермию в зависимости от размеров опухоли. Установлено, что повреждающее действие гипертермии (42 °С, 1 ч) было одинаковым как в больших опухолях с малой фракцией роста, так и в меньших опухолях со значительно меньшим количеством пролиферирующих клеток и более коротким временем удвоения. Авторы [145] считают, что не имеется простой взаимосвязи статуса пролиферации и термочувствительности опухоли.

В работе Urano и соавт. [596] на мышах с перевивной фибросаркомой показано, что опухоли больших размеров проявили большую термочувствительность, чем опухоли меньших размеров, к нагреванию при температуре 41 °С в течение нескольких часов. Авторы полагают, что увеличение размеров опухоли может быть связано с возрастанием фракции ацидотических клеток, которые более термочувствительны, чем клетки с нормальным pH [592]. Подтверждением этого являются

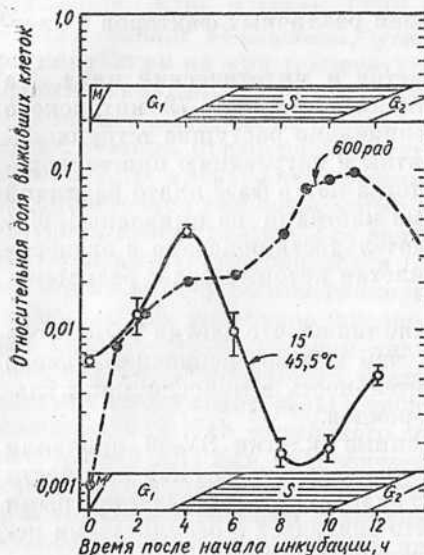


Рис. 4. Термо- и радиочувствительность клеток в различные фазы митотического цикла (по [632])

линиями показали, что клетки СНО более чувствительны к нагреванию при температуре 43 °C в поздней S-фазе, чем в митозе или в ранней S-фазе. Клетки в G₁-фазе были наименее чувствительны к гипертермии. Термочувствительность клеток L1210 в частично синхронизированной культуре повышалась с увеличением количества клеток в S-фазе.

Kim и соавт. [349] обнаружили, что клетки HeLa наиболее чувствительны к гипертермии (43 °C, 2 ч) в поздней S- и ранней G₂-фазах митотического цикла. О терморезистентности клеток HeLa в G₁-фазе сообщили ранее Rao и Engelberg [496]. Dewey и Holden [174] на синхронизированных клетках меланомы Гардинг — Пасси, растущих в культуре, также установили, что клетки в G₁-фазе наиболее резистентны к гипертермии.

Необходимо отметить, что во всех указанных работах клетки синхронизировались и, таким образом, гипертермия воздействовала на синхронизированную клеточную популяцию. При этом на термочувствительность могут влиять те условия, в которых проводилась синхронизация клеток. Поэтому для окончательного ответа на вопрос о термочувствительности клеток в различных фазах митотического цикла необходимо проведение исследований с асинхронными клеточными популяциями.

В ряде работ изучалось влияние гипертермии на кинетику клеток и прохождение их по фазам митотического цикла.

Kal и Hahn [336] обнаружили, что клетки саркомы молочной железы мышей при нагревании их *in vivo* и *in vitro* при температуре 43 °C в течение 1 ч накапливаются в S- и G₂-фазах. Schlag и Lücke

данные о том, что в больших опухолях pH ниже, чем в маленьких.

В различных работах изучалась зависимость термочувствительности клеток от их позиции в репродуктивном цикле. Westra и Dewey [632] (рис. 4) на синхронизированных клетках СНО установили, что наибольшую чувствительность к нагреванию (45,5 °C) клетки проявили в митозе и в поздней S-фазе. Большинство терморезистентных клеток было в ранней G₁- и G₂-фазах. Reeves [498] не обнаружил различий в реакции клеток почки свиньи, находящихся в различных фазах митотического цикла, и заключил, что клетки во всех фазах цикла имеют одинаковую термочувствительность.

Вhуан и соавт. [124] в экспериментах с различными клеточными

Huhle [528] установили, что количество клеток легких китайского хомячка V-79 заметно увеличивается в S-фазе через 4 ч нагревания при температуре 42 °C. Температурное воздействие в течение 1 ч синхронизирует клетки, вызывая блок в S- и $G_2 \rightarrow M$ -фазах. Клетки СНО, нагреваемые при температуре 42,5—46 °C, не переходят из G_1 - в S-фазу, а при 41,5 °C задерживаются при переходе в митоз почти на 2 ч [523].

Эксперименты с эмбриональными фибробластами легких WJ-3812 и трансформированными вирусом SV-40 клетками WJ-38-V A13/2RA13 показали, что при температуре 43 °C количество клеток в S-фазе увеличивается, тогда как в $G_2 \rightarrow M$ — уменьшается, указывая на блок $S \rightarrow G_2$ и митотический блок [342]. Нагревание клеток СНО в G_1 -, S- или G_2 -фазах при температуре 45,5 °C в течение 6 мин увеличивало время наступления митоза на 11 ч, нагревание M-клеток задерживало следующий митоз на 32 ч, что увеличивало до 90 % количество тетраплоидных клеток (при нагревании G_1 - или S-клеток количество тетраплоидных клеток составляло 10 %) [632]. При экспозиции клеток EMT-6 при температуре 43 °C в течение 1 ч через 16 ч в $G_2 \rightarrow M$ -фазе определялось 53 % клеток, тогда как в контроле их было 19 % [337].

Calderwood и Dickson [143], создавая в саркоме Иошида крыс температуру 42 °C и поддерживая ее в течение 1 ч, наблюдали сразу после нагрева уменьшение включения тимидина на 90 %, митотического индекса — на 60 %. Эти показатели возвращались к контрольному уровню через 48 ч и снижались затем до нулевого значения в течение 15 сут к моменту полной регрессии опухолей. Установлено, что через 14 ч после нагревания непролиферирующие клетки активируются и переходят в митотический цикл. Авторы [143] полагают, что в данном случае происходит быстрое разрушение пролиферирующих клеток и последующий вход непролиферирующих клеток в цикл, за чем следует медленная их гибель. Kal и соавт. [337] также обнаружили вход непролиферирующих клеток в пул циркулирующих после нагревания опухоли EMT-6 при температуре 43 °C, причем этот эффект гипертермии наблюдался только *in vivo*.

Подобные результаты получены Deztinger и Lücke-Huhle [172] со сфероидами V-79, что указывает на возможность возвращения нециклирующих клеток в пролиферирующую популяцию после гипертермического воздействия. Dewey и Holden [174] установили, что при нагревании клеток меланомы Гардинг — Пасси при температуре 44 °C в течение 36 мин переход клеток в S-фазу задерживается более чем на 20 ч, указывая на блок $G_1 \rightarrow S$. Таким образом, наиболее чувствительны к нагреванию клетки в S-фазе, хотя имеются различные варианты для разных клеток. Гипертермия вызывает блоки $S \rightarrow G_2$, $G_2 \rightarrow M$, $G_1 \rightarrow S$ в митотическом цикле и может активировать переход непролиферирующих клеток в цикл.

Приведенные результаты убедительно показали, что факторы микроокружения оказывают большое влияние на термочувствительность опухолевых клеток, что сказывается на конечном терапевтическом эффекте. Необходимо отметить также, что из работ, установивших

тесную корреляцию между усилением термоповреждений и ингибцией кровотока, становится очевидной большая выраженность противоопухолевого эффекта гипертермии *in vivo*, чем *in vitro*. На это вполне определенно указывают исследования, специально посвященные этому вопросу. Показано, что гипертермия (42,5 °C, 30—150 мин, водяная баня) оказалась более эффективной для клеток солидной опухоли, растущей *in vivo*, чем *in vitro* [513]. Подобные результаты получены Kang и соавт. [341] в работе с опухолью SCK.

Все сказанное свидетельствует о первостепенном значении исследований действия гипертермии в системе *in vivo* и о необходимости расширения именно таких исследований, потому что они максимально приближены к условиям, с которыми сталкиваются клиницисты.

1.3. Гипертермия и рост опухолей

Существует три вида наблюдений, которые указывают на перспективность применения одной гипертермии или в комбинации ее с радиацией, или с химиотерапевтическими препаратами для лечения онкологических заболеваний. Во-первых, умеренная гипертермия оказывает прямой цитотоксический эффект, что дает возможность влиять на рост ряда экспериментальных опухолей с допустимой степенью повреждения нормальных тканей [177, 468, 575]. Во-вторых, гипертермия сенситизирует клетки к ионизирующему излучению, что проявляется в усилении реакции опухоли на лучевое воздействие без изменения качественного эффекта [176, 177, 217, 472]. И в-третьих, гипертермия в сочетании с химиотерапевтическими препаратами повышает их цитотоксичность [134, 217, 260]. Рассмотрим прежде всего данные относительно прямого цитотоксического эффекта гипертермии, а сенситизирующее действие ее — ниже, в главах, специально посвященных этому вопросу.

1.3.1. Исследования *in vitro*. Многими работами показано, что кривые выживания клеток после гипертермического воздействия в целом подобны таковым после облучения. Установлено, что для асинхронно растущих клеток в диапазоне температур 40—45 °C кривые доза — эффект не имеют «плеча» (или оно незначительно), и выживаемость клеток экспоненциально уменьшается с увеличением времени нагревания (рис. 5). В стационарной фазе роста они имеют первоначальное «плечо» [529, 632]. В то же время для некоторых растущих клеток при температуре 40—42 °C и уровне повреждения 10 % и ниже за крутым экспоненциальным участком кривой появляется более пологий [29]. Механизм этого не совсем ясен, имеется предположение о развитии в данном случае термотолерантности [231].

В весьма обстоятельной работе Westra и Dewey [632] предложено описывать кривые выживания клеток после гипертермии теми же показателями, что и после радиационного воздействия: D_{37} , D_q , n . Так, D_{37} означает время воздействия при определенной температуре, необходимое для уменьшения выживаемости клеток на экспоненциальной части кривой со 100 до 37 %; D_q — ширина исходного «плеча» на кривой выживаемости, n — экстраполяционное число, опре-

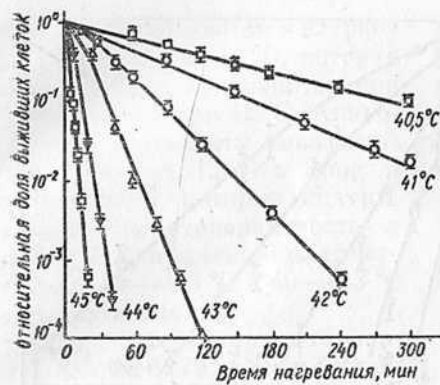
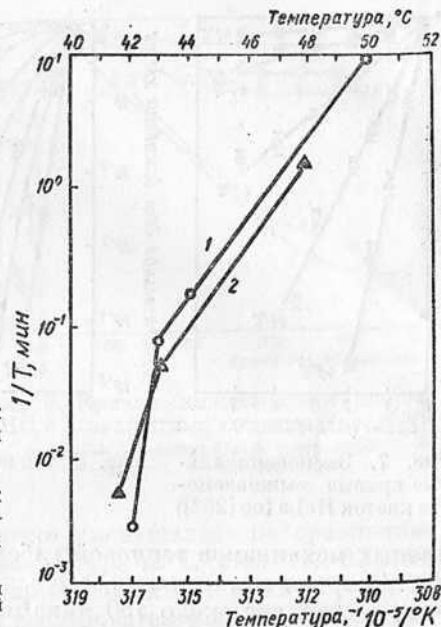


Рис. 5. Кривые выживаемости клеток LIA2, подвергнутых нагреванию при температуре 40,5—45 °C [451]

Рис. 6. График тепловой гибели клеток V-79 (1) и CHO (2) при различных температурах, построенный в координатах Аррениуса:

T_0 — время (мин), необходимое для снижения выживаемости в 1/е раз в экспоненциальной части кривой (по [117, 429])



деляемое как значение ординаты в месте ее пересечения экстраполированным прямолинейным участком кривой выживания при построении кривой «время воздействия — выживаемость клеток» в полулוגарифмических координатах. Подобная зависимость «время нагревания — повреждающий эффект» для тканей хорошо аппроксимируется нормальным законом «распределения». Это послужило основанием А. Г. Коноплянникову и Л. В. Штейн [29] предложить характеризовать чувствительность клеток к повреждающему воздействию еще двумя параметрами — средним временем инактивации и дисперсией.

Гибель клеток при гипертермии носит в основном интерфазный характер [476], хотя имеются указания и на отсроченную гибель, связанную с торможением кровотока [340], и на пролиферативную, обусловленную хромосомными aberrациями [175].

Зависимость повреждения клеток и тканей от температуры нагревания подобна температурной зависимости химических реакций первого порядка, что позволяет представить ее в аррениусовых координатах (рис. 6). На графике Аррениуса для гипертермической гибели клеток отмечается изгиб кривых при температуре, приблизительно равной 43 °C и указывающей на то, что энергия инактивации различна при температурах ниже и выше 43 °C. Выше участка перелома повышение температуры на 1 °C сопровождается уменьшением продолжительности равноэффективного воздействия в 2 раза, а при температурах ниже 42—43 °C подобное двукратное уменьшение времени нагрева наблюдается при увеличении температуры примерно на 0,5 °C и меньше. Изменение наклона кривых может отражать наличие раз-

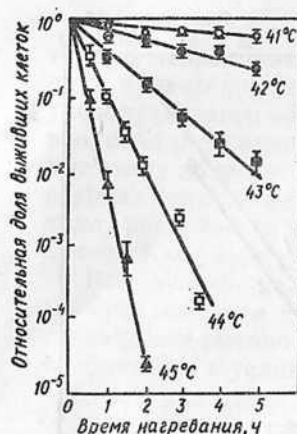


Рис. 7. Экспоненциальные кривые выживаемости клеток HeLa (по [262])

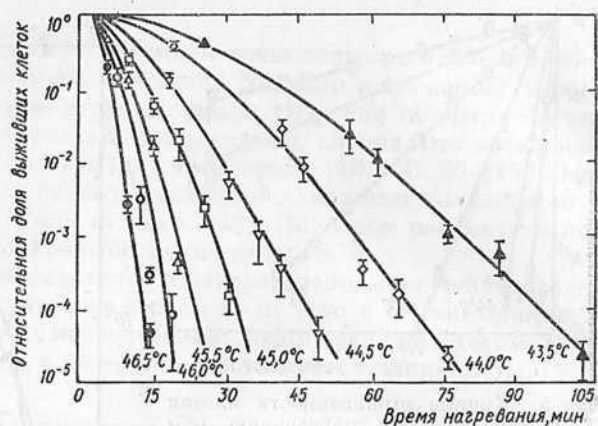


Рис. 8. Сигмовидные кривые выживаемости клеток СНО (по [262])

личных механизмов тепловой гибели клеток при разных температурах. Энергия инактивации, вычисленная на основании наклона кривых, составляет около 150 ккал/моль при температуре выше 43 °С. Dewey и соавт. [175] предположили, что такая энергия инактивации соответствует денатурации критических белков при гипертермии.

Кривые выживания, полученные для клеток, подвергнутых нагреванию в течение различного времени, могут быть разделены на три группы в соответствии с формой кривых [262]. Первая группа состоит из семейства кривых, характерным представителем которых являются кривые выживания клеток HeLa в условиях нагревания при температуре 41—45 °С (цит. по [262]). Выживаемость описывалась экспоненциальной кривой по всему диапазону продолжительности нагрева (рис. 7). Вторая группа характеризуется типом кривой выживания, полученной при нагревании клеток СНО при температуре 45,5—46,5 °С [632]. Кривые эти имеют «плечо», и только при продолжительной экспозиции форма кривых получается лог-линейной (рис. 8). Третья группа представлена кривыми выживания клеток СНО, нагретых при температуре ниже 43 °С [523]. Начальная часть кривых очень похожа на кривые второй группы, однако при продолжительной экспозиции кривые выживания становятся выгнутыми вверх, а примерно с 4 ч приобретают менее значительный наклон (рис. 9).

Интересны данные о ступенчатом гипертермическом воздействии, которое существует в двух вариантах. При «step-up»-гипертермии клетки V-79 нагревали при температуре 42 °С в течение 2 ч, а затем выдерживали их при температуре 44 °С на протяжении различного времени [429]. Кривая выживания при этом имела более пологий наклон, чем при одном нагреве при температуре 44 °С (рис. 10). К 50-й минуте воздействия при температуре 44 °С при «step-up»-гипертермии выживаемость клеток была в 10 раз выше, чем при обычном нагреве при температуре 44 °С. Авторы [429] отмечают развитие термо-

толерантности клеток к нагреву при температуре 44 °С, которая индуцируется предварительной гипертермией при 42 °С. Аналогичные результаты получены Henle и соавт. [290] и Jung и Kölling [330], которые индуцировали термотолерантность у клеток CHO при «step-up»-гипертермии: 40 → 45 °С и 40 → 43 °С соответственно.

При «step-down»-гипертермии клетки V-79 нагревали при температуре 44 °С в течение 15 мин, после чего их подвергали гипертермии при температуре 42 °С в течение различного времени [429]. Выживаемость клеток при таком режиме нагрева заметно уменьшалась по сравнению с таковой после гипертермии при температуре 42 °С (рис. 11). Эффект усиления клеточной гибели при «step-down»-гипертермии (45—40 °С и 43—40 °С) был отмечен и другими исследователями [288, 330]. Анализ полученных результатов с помощью координат Аррениуса показал, что энергия инактивации различна при температурах до 43 °С и выше. Это позволило предположить, что гипертермические повреждения, которые вызываются предварительным нагревом при температурах выше 43 °С, могут усиливать процессы клеточной инактивации

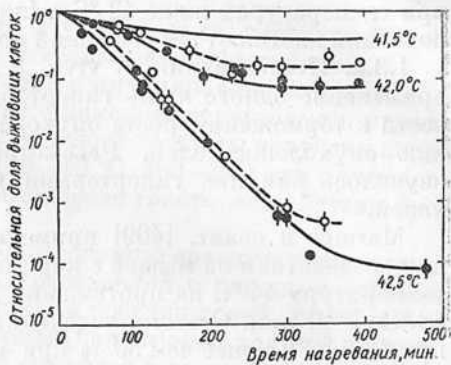


Рис. 9. Кривые выживаемости клеток CHO с резистентным «хвостом» (по [262])
—●— асинхронная популяция;
—○— G₁-популяция

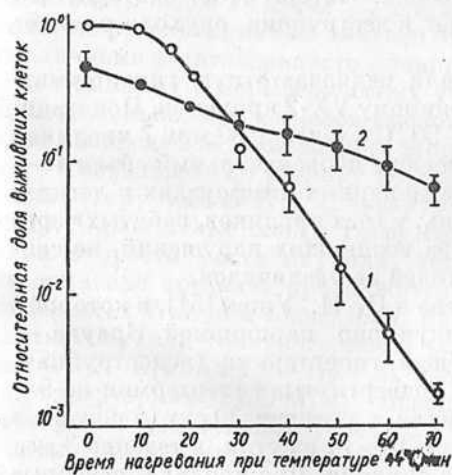


Рис. 10. Кривые выживаемости клеток V-79, нагретых однократно (44 °С, кривая 1) и по схеме «step-up» (42° → 44 °С, кривая 2) (по [429])

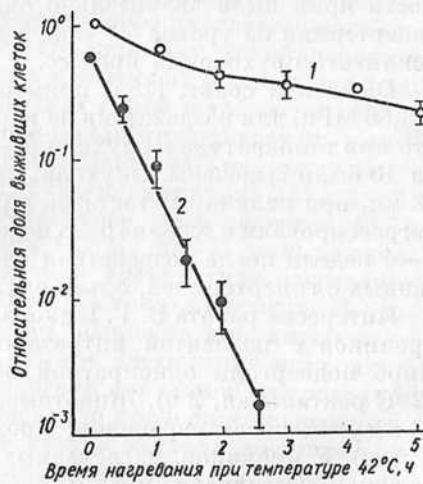


Рис. 11. Кривые выживаемости клеток V-79, нагретых однократно (42 °С, кривая 1) и по схеме «step-down» (44° → 42 °С, кривая 2) (по [429])

при температурах ниже 43 °С и (или) ингибировать процессы восстановления клеток от повреждений при низкой температуре.

1.3.2. Исследования *in vivo*. В различных работах показано, что применение одного лишь гипертермического воздействия может привести к торможению роста опухолей, а в ряде случаев — и к излечению опухоленосителей. Рассмотрим ряд исследований, в которых изучалось влияние гипертермии на рост экспериментальных опухолей.

Marmog и соавт. [409] применили радиочастотную гипертермию для воздействия на мышей с карциномой КН77. В опухоли создавали температуру 44 °С на протяжении 20 мин или 43,5 °С — 30 мин, или 43 °С — 40 мин. Степень излечения составила 90 % при 44 °С, 80 % при 43,5 °С и менее чем 50 % при 43 °С. 100 %-ной ремиссии не было получено. Гистологически определялась значительная гибель клеток. Подобные результаты получены и при нагревании саркомы ЕМТ-6 в водяной бане.

При нагревании саркомы Йошида разного объема в водяной бане Dickson и Ellis [180] получили весьма интересные результаты. При объеме опухоли 1—1,5 мл для получения регрессии на 11—13-е сутки температуру в опухоли 42 °С нужно было поддерживать в течение 1 ч, причем опухоль уменьшалась наполовину каждые 2,6 сут. После двухчасовой гипертермии (42 °С) опухоли исчезали на 6—7-е сутки (уменьшение наполовину каждые 1,2 сут). Для излечения опухолей объемом 2—3 мл необходима была гипертермия 42 °С в течение 2 ч. После нагревания при температуре 40 °С в течение 1 ч наблюдали возрастание усвоения кислорода на 50 % и анаэробной продукции CO_2 , что сопровождалось усилением диссеминации опухолевых клеток, приведшим к метастазированию. При больших опухолях (3—4,5 мл) выживаемость крыс была значительно снижена. Авторы [180] считают, что гипертермия на уровне 40 °С не ведет к деструкции опухоли и может усиливать опухолевый процесс.

Dickson и соавт. [184] применили радиочастотную гипертермию (13,56 МГц) для воздействия на карциному VX-2 кроликов. Показано, что при температуре в опухоли 47—50 °С в течение 30 мин 7 кроликов из 10 были вылечены. Опухоли, имевшие первоначальный объем 12—22 мл, при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах и легких, регрессировали в течение 6—8 недель; у трех кроликов, забитых через 3—4 недели после воздействия из-за возникших нарушений, не связанных с гипертермией, объем опухолей не увеличился.

Интересна работа В. Г. Николаева и Н. Н. Ужвы [51], в которой кроликов с перевитой интратестикулярно карциномой Брауна — Пирс подвергали однократной общей гипертермии (водоструйная, 42 °С ректальная, 2 ч). Животные, подвергнутые гипертермии на 5—13-е сутки после перевивки, прожили в среднем 30 сут (в контроле 18 сут). У кроликов, нагреваемых на 13—14-е сутки, в течение 3 мес не обнаруживались симптомы роста опухоли. Два кролика, леченные на 17-е сутки, прожили 47 и 80 сут. К сожалению, не известна температура в опухолевой ткани, но успешное воздействие гипертермии на столь агрессивную опухоль, как карцинома Брауна—Пирс, за-

служивает пристального внимания и указывает на перспективность гипертермии для терапии злокачественных новообразований.

Rigotti и соавт. [505] лечили собак с индуцированной β -нафтиламино-карциномой мочевого пузыря с помощью гипертермии, применяемой в различных режимах. Наилучшие результаты получены после трех гипертермических процедур ($39-40^{\circ}\text{C}$, 180—240 мин с интервалами в несколько недель). Животные после такого воздействия прожили почти 5 лет.

В работе Sparks и Breeding [557] проведено сравнительное изучение действия общей гипертермии, создаваемой с помощью водяной бани или микроволнового облучения, на рост опухолей. Эксперименты выполнены на мышах с перевивной карциномой толстой кишки. Эффект общей гипертермии на рост опухолей и выживаемость животных был временный, причем одинаковый при обоих способах создания гипертермии. К 16-м суткам после перевивки средний объем опухоли в контроле увеличился на 56 % по сравнению с 32 % в случае применения микроволнового облучения и на 24 % при использовании водяной бани. На 23-и сутки 8 из 8 мышей, подвергнутых облучению, и 7 из 8, нагретых в водяной бане, были живы, тогда как в контроле этот показатель составил 3 из 8.

Overgaard [467] определил, что при опухолях небольшого объема рассасывание после гипертермии ($42,5^{\circ}\text{C}$ в течение 60 мин) наступало в 21,7 % случаев, а при увеличении их размеров — только в 3,2 %. Результаты работы позволили предположить, что степень распространения опухоли влияет на результаты терапии. Так, В. Ф. Лопатин и А. Н. Деденков [41] наблюдали торможение роста рабдомиосаркомы РС-1 объемом $0,15\text{ см}^3$ на 35 % после гипертермии ($42-42,5^{\circ}\text{C}$, 1 ч, УВЧ-поле). В то же время при нагревании той же опухоли объемом более 1 см^3 (42°C , 1 ч, инфракрасное излучение) положительный результат не был получен [68]. По-видимому, это объясняется различиями в интенсивности кровотока в опухолях разного размера, в центральных и периферических участках одной и той же опухоли. Действительно, при хорошем кровотоке весьма трудно достичь в опухоли необходимой температуры Slotman и соавт. [547] не смогли получить в небольших по размеру опухолях (аденокарцинома 755 мышей) температуру выше $41,2^{\circ}\text{C}$ (электромагнитное поле частотой 13,56 МГц). Однократные сеансы гипертермии (42°C , 30—45 мин) не изменяли скорости роста опухоли, тогда как трехкратное нагревание увеличивало среднюю продолжительность жизни животных. В экспериментах Wallen и соавт. [620] крысам подкожно имплантировали клетки опухоли головного мозга 9L. После достижения опухолями массы 0,2—0,4 или 1,0—1,4 г их подвергали локальной микроволновой гипертермии (2450 МГц). Оказалось, что продолжительность гипертермии, вызывающей гибель 37 % клеток опухоли, уменьшалась с повышением температуры (40—10 мин при $42,5-45^{\circ}\text{C}$), причем она была практически одинаковой для клеток из опухолей разных размеров. Авторы [620] считают, что, хотя выживаемость клеток опухоли после гипертермии и коррелирует с излеченностью животных, этот показатель не является решающим фактором в ответе опухоли на

гипертермию. Кроме того, необходимо указать, что отсутствие различий в реакции клеток из больших и маленьких опухолей на гипертермию свидетельствует в пользу кровотока как одной из главных компонент в реализации противоопухолевого действия гипертермии. Но в опухолях большого размера кровоток в целом хуже, чем в маленьких, поэтому плохие результаты лечения животных с большими опухолями в приведенных выше работах не могут быть объяснены только скоростью кровотока. В то же время данные Umano и Rice [592] и наши собственные указывают на лучшие результаты лечения животных с большими по размеру опухолями. Umano и Rice объясняют это тем, что в больших опухолях имеет место более низкий pH, который усиливает термopовреждение.

Исследования Umano и Kahn [595] показали, что одно гипертермическое воздействие при температуре 42 °C на перевивную фибросаркому FSa-II мышей вызывает незначительную реакцию опухолей с диаметром 4 мм, но 8-миллиметровые опухоли отвечали выраженной первичной реакцией. Сравнивая полученные результаты с эффектами, наблюдаемыми при 43,5 и 45,5 °C, авторы заключили, что короткая гипертермия больших опухолей при температуре 42 °C (т. е. ниже 43 °C) вызывает разную реакцию опухолевой и нормальной тканей, фракционированная гипертермия при температуре 42 °C не является наилучшим режимом воздействия, и рекомендовали нагрев при температуре выше 43 °C.

В работе Hugander и соавт. [309] получен значительный противоопухолевый эффект гипертермии (42 °C, 1 ч, 2450 МГц) на перевивной аденокарциноме печени крыс. Эффект зависел от исходного размера опухоли, причем при максимально маленьких и предельно больших опухолях он был наименее значительным.

Мы полагаем, что нельзя однозначно объяснить как противоречивость этих результатов, так и более выраженный терапевтический эффект гипертермии на опухоли или маленьких, или больших размеров. Вероятно, здесь имеют значение многие факторы. Заслуживает внимания, например, пролиферативная активность опухолевой ткани. И хотя показана большая термочувствительность клеток в фазе плато, установлено, что быстрорастущая саркома-180 более чувствительна к нагреванию, чем медленно растущая рабдомиосаркома РС-1 [41].

Bland и соавт. [133] подвергли крыс с перевитой под кожу гепатомой Морриса 7777 гипертермии с помощью водяной бани (41,5—42 °C, 1 ч) и провели четыре таких сеанса с интервалом в 3 сут. Установлено уменьшение объема опухоли на 11—17-е сутки после начала сеансов гипертермии, но на 26-е сутки отличий от контроля не наблюдалось. Не приведены данные о температуре в опухоли, что не позволяет составить четкое представление о причинах неудачного воздействия гипертермии на данную опухоль.

Braasch [136] на крысах с перевивной фибросаркомой, имплантированной в стенку прямой кишки, показал, что локальная гипертермия (44 °C, 60 мин) с помощью ирригации прямой кишки горячим физиологическим раствором приводит к исчезновению опухолей.

в течение 4 недель. Wile и соавт. [637] на кроликах с опухолью VX-2 установили, что после общей гипертермии (41 °С, 28 мин) животные прожили в среднем 14 сут, что значительно меньше, чем в контроле (32 сут). Авторы объясняют это стимуляцией роста опухоли в условиях общего нагрева. Hugander и соавт. [310] не обнаружили эффекта общей гипертермии (41,5 °С) на опухоль печени крыс.

Murthy и соавт. [439] изучили эффект локальной однократной (43 °С, 30, 60 или 90 мин) или фракционированной гипертермии (43 °С, 30 мин, водяная баня) на перевивную опухоль молочной железы ТАЗНа, трансплантированную под кожу хвоста мышей. Установлено, что многократное нагревание с 5- или 7-суточными интервалами оказывает более выраженный местный противоопухолевый эффект, чем однократное (30 мин) воздействие или фракционированное с 3-суточными интервалами или с таковыми более 7 сут. Гипертермия не оказала влияния на выживаемость мышей и на метастазирование в легкие и поясничные лимфоузлы, хотя и уменьшила частоту появления метастазов в почечных лимфоузлах. Авторы объясняют это различной чувствительностью как разных по своей локализации метастазов, так и различиями в термочувствительности первичной опухоли и ее метастазов.

Нами изучено влияние гипертермии на солидную карциному Эрлиха, саркому-45 и карциному Льюиса. В эксперименте на мышцах с перевитой под кожу карциномой Эрлиха исследовали противоопухолевый эффект локальной СВЧ-гипертермии (41,5 °С, 30 мин). Сеансы гипертермии проводили ежедневно на протяжении 4 сут, начиная с 7-х суток после перевивки опухоли. Установлено, что к 21-м суткам после последнего сеанса гипертермии площадь деструктивных изменений у животных основной группы оказалась на 25 % больше, чем у мышей контрольной группы. Митотический индекс в опухолях резко снижался (на 30 %) и сохранялся на этом уровне в течение двух недель. Вместе с тем не получено различий в средней продолжительности жизни (СПЖ) в основной и контрольной группах животных.

Влияние гипертермии на саркому-45 изучено в опытах на крысах, в которых критериями оценки служили СПЖ, процент излеченности животных и длительность регрессии опухолей. После однократного сеанса СВЧ-гипертермии в режиме 42 °С, 60 мин СПЖ животных основной группы составила $(49,1 \pm 2,1)$ сут, излеченность — 5,9 %, в контроле случаев излеченности не было, СПЖ равнялась $(42,7 \pm 4,4)$ сут. Влияние двукратных сеансов СВЧ-гипертермии 41,5 °С — 60 мин на рост саркомы 45 показано на рис. 12. Наибольший эффект зарегистрировали при интервале между воздействиями 72 ч. Изучено также влияние на саркому-45 пятикратных сеансов СВЧ-гипертермии, проводимых на том же уровне и с такими же интервалами, но с различной экспозицией: 15, 30 и 60 мин. Оказалось, что 15- и 30-минутные сеансы гипертермии не оказывают существенного влияния на рост опухоли; пятикратные сеансы 60-минутной гипертермии несколько удлиняли СПЖ и в 11,5 % случаев приводили к излеченности животных.

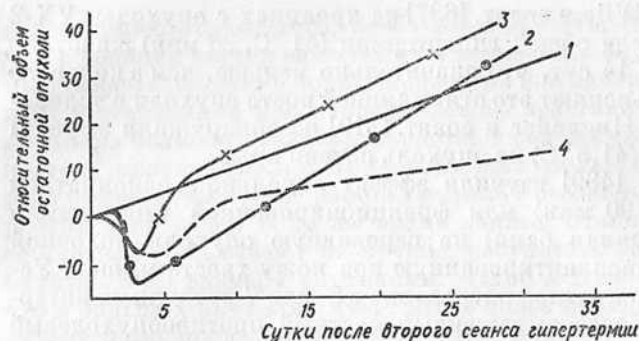


Рис. 12. Рост саркомы-45 после двукратных сеансов гипертермии:

1 — контроль; 2, 3, 4 — интервалы между сеансами 24, 48 и 72 ч соответственно

Исследования чувствительности карциномы легких Льюиса к гипертермии проведены на мышах-самцах линии $C_{57}Bl$. Общую гипертермию создавали с помощью СВЧ-поля частотой 2450 МГц и поддерживали на уровне $(40,5 \pm 0,3)^\circ C$ в течение 60 мин. Оказалось, что общая гипертермия удлиняла СПЖ животных основной группы по сравнению с контрольной в среднем на 7 % (различия не достоверны).

Таким образом, по нашим данным, гипертермия на уровне 40—42 °C обладает слабым противоопухолевым действием. Вместе с тем прослеживается четкая тенденция к увеличению противоопухолевой активности ее с повышением как уровня температуры, так и длительности воздействия.

Приведенные в этом разделе результаты весьма наглядно демонстрируют определенную способность гипертермии оказывать противоопухолевый эффект. Диапазон температур варьирует от 41 до 45 °C, время нагревания — от 30 мин до 2 ч. Установлено, что для излечения 50 % животных, подвергаемых гипертермии при температурах 43—48 °C, каждый дополнительный градус соответствует приблизительно 50 %-ному уменьшению времени, необходимого для нагревания опухоли. Ниже температуры 43 °C приблизительно каждые 0,5 °C требуют удвоения времени экспозиции.

Основной причиной гибели клеток опухоли при гипертермии *in situ* считают, помимо дезинтеграции клеточных мембран, отмечаемой в течение 6 ч после нагревания [209], сосудистые повреждения в опухоли, ведущие к ингибции кровотока [262]. Высказывается предположение, что этот феномен является наиболее вероятным кандидатом, ответственным за быструю первичную гибель клеток, наблюдаемую в течение 12 ч после гипертермии. Возможно, сочетание отсутствия снабжения питательными веществами и накопления продуктов метаболизма, ведущее к снижению внутриклеточного pH, также ответственно за быструю инактивацию клеток. Это предположение согласуется с данными, полученными *in vitro*: клетки, помещенные после нагревания в сбалансированный солевой раствор Хенкса при pH 6,4, продолжают погибать даже при 37 °C [384]. Уменьшение количества погибших клеток в опухоли ЕМТ6 через 12 ч, когда клинические признаки ишемии становятся

менее выраженными, может отражать наличие опухолеспецифических иммунных реакций, ответственных за элиминацию клеток опухоли, переживших воздействие [512]. Hahn [262] на основании собственных исследований и анализа литературных данных считает, что различие между курабельными и инкурабельными в условиях гипертермии опухолями может заключаться не столько в различиях клеточных реакций на нагревание (хотя они в определенной степени важны), сколько в вариациях реакций организма или в особенностях физиологии опухоли. Основную роль при этом может играть ее сосудистая система.

В различных работах применяются разные методы создания гипертермии в эксперименте: водяная баня, электромагнитные колебания, ультразвук. Во всех случаях действующим началом, как полагают, является та или иная высокая температура. Но возникает вопрос, не имеют ли здесь место и другие, нетепловые эффекты, способные влиять на рост опухоли и на излечение животных? К сожалению, сравнительного анализа не имеется, за исключением работы Magmor и соавт. [409]. Эти исследователи изучили выживаемость клеток опухоли ЕМТ6 сразу же после радиочастотной гипертермии и гипертермии, создаваемой с помощью водяной бани, и не определили различий между величинами фракции выживших клеток после того или другого воздействия. Magmor и соавт. [409] показали также, что не было значительных различий между количеством погибших клеток после применения ультразвука и указанных выше методов. Сравнение степени изменений опухоли ЕМТ6 и КНJJ мышей, обработанных ультразвуком или радиочастотным методом, показало, что они были очень похожи, хотя процент излечения был все же выше при радиочастотной гипертермии [262].

Если допустить, что кровоток в опухоли является основным фактором, определяющим величину противоопухолевого эффекта гипертермии, представляет интерес сравнить изменения скорости кровотока в опухоли при электромагнитном нагреве и в водяной бане. Из данных, представленных в табл. 3, отчетливо видно, что при обоих методах нагрева опухоли кровоток в ней тормозится, причем весьма существенно. Но при гипертермии в водяной бане ингибция кровотока наступает через какое-то определенное время после окончания воздействия, а не при нагревании, как в случае электромагнитной гипертермии. Это указывает на существование определенных различий в действии разных методов нагревания на опухоль. Если учесть, что в клинике не применяется локальная гипертермия в водяной бане, то для экспериментальной проверки методов терапии с включением гипертермии более предпочтительным является электромагнитный или радиочастотный нагрев.

Приведенные выше результаты позволяют рассматривать гипертермию как цитостатический фактор, который может применяться в лечении злокачественных новообразований. В то же время четкая зависимость между температурным режимом и поведением опухоли указывает на то, что самостоятельное применение гипертермии сопряжено с трудностями поддержания необходимой температуры в

Т а б л и ц а 3. Изменения скорости кровотока в экспериментальных опухолях при электромагнитной гипертермии и при нагревании в водяной бане

Метод и режим гипертермии	Время наступления и характер изменений кровотока	Литература
Водяная баня 42,5 °C, 140 мин	Через 7 ч после окончания гипертермии снижение сосудистого объема до 0,37 мл/100 г (исх. 8,80); через 20 ч—0,42	[533—555]
44 °C, 60 мин	Через 4 ч после окончания гипертермии максимальное снижение кровотока	[511]
43,5 °C, 60 мин	Через 1 ч после окончания гипертермии снижение скорости кровотока до 70 %, через 5 ч — до 58 %, через 16 ч — 42 %	[497]
СВЧ, 2450 МГц, 42 °C, 60 мин	60-я минута гипертермии, почти полное прекращение кровотока В ходе гипертермии резкое торможение кровотока	Наши данные [307]

опухоли, которые могут привести к нежелательной реакции опухоли на воздействие. Анализ данных литературы, проведенный Kirsch и Schmidt [356], позволил выделить три зоны гипертермии: с температурой 43—44 °C, при которой происходит прямое уничтожение опухолевых клеток; с температурой 40—42 °C, когда наблюдается сенсibilизация опухолевых клеток к химиотерапевтическим средствам; с температурой 38—40 °C, при которой может усиливаться рост опухоли. Отсюда более целесообразным представляется сочетание гипертермии с химиотерапевтическими препаратами и ионизирующим излучением.

1.3.3. Действие гипертермии на нормальные ткани. Применение гипертермии с терапевтическими целями подчас осложняется повреждением нормальных тканей, прежде всего прилежащих к области нагрева, что оказывает неблагоприятное влияние на исход лечения.

Кожа. Наибольшее число работ посвящено изучению реакции кожи на гипертермию [435]. Ухо мышей служило моделью для количественного определения реакции на нагревание. Установлено, что повреждение возникает после гипертермии на уровне 44 °C в течение 1 ч или более [374]. Полный некроз эпидермиса наблюдается у всех животных после нагревания при температуре 45,5 °C (45 мин) и развивается в течение 4 сут [262]. Восстановление происходит довольно медленно или вообще не отмечается. Ниже температуры 44 °C (1 ч) повреждения умеренны (главным образом гиперемия), и обычно наблюдается полное восстановление в течение 2 недель. Эти данные в общем совпадают с результатами Okumura и Reinhold [457], полученными на коже крыс. Установлено, что с повышением температуры нагревания на 1 °C продолжительность воздействия, необходимого для получения одинакового эффекта, уменьшается в 2 раза.

Распространен метод изучения термopовреждения при погружении лапки мыши в водяную баню. «Реакция лапки» характеризовалась изменениями, которые включали отек, эпидемию, влажную десквамацию и даже потерю лапки [598]. Показано, что экспозиция в течение 1 ч при температуре 43—44 °C не вызывает невосстанавливаемых повреждений кожи. При более высоких температурах повреждения становятся более значительными.

Кожа мышей, как оказалось, более чувствительна, чем кожа человека, которая обладает одинаковой реакцией с кожей свиньи. Установлено, что нагревание кожи человека и свиньи при температуре 45 °C в течение 1 ч не приводит к стойким и постоянным повреждениям [293]. Эти результаты получили подтверждение в работе Martinez и соавт. [414], в которой при нагревании, вызванном электромагнитными колебаниями (1 МГц), не было серьезных повреждений ни в коже, ни в жировой ткани свиней при температуре ниже 45 °C и экспозиции в течение 1 ч.

О. К. Курпешев и А. Г. Конопляников [35] изучили повреждающее действие локальной гипертермии в диапазоне температур 42—46 °C на коже мышей в условиях нагревания хвоста в водяной бане. Установлено, что сроки развития некроза после гипертермического воздействия зависят от уровня повреждения. При дозах, вызывающих выраженный эффект, повреждения кожи проявлялись с 4—6-х суток, при меньших уровнях нагрева — с 7—10-х. Формирование некроза обычно завершалось в течение 2 недель. Проведенный анализ дозовых кривых и значений T_{50} (продолжительность гипертермии, вызывающей некроз кожи у 50 % животных) позволил определить, что с увеличением температуры на 1 °C время равноэффективного воздействия сокращается примерно в 2 раза.

Необходимо отметить, что термочувствительность кожи не имеет большого значения для клинической гипертермии, особенно при электромагнитной гипертермии, так как кожа может эффективно охлаждаться во время нагревания [414].

Мягкие ткани. Локальная радиочастотная гипертермия поверхностных или глубоко расположенных опухолей часто требует приложения энергии в коже или в мезенхимальных тканях. Повреждения кожи могут быть сведены до минимума применением охлаждения, мягкие ткани, такие, как скелетные мышцы и жировая ткань, не могут быть эффективно охлаждены. Жировая ткань имеет относительно высокое электрическое сопротивление, которое вызывает поглощение большей части энергии, излучаемой радиочастотным генератором. Мышца имеет большую электропроводность и поглощает энергию микроволновых источников тепла. Так как в жировой ткани скорость кровотока низкая, то тепло из нее удаляется плохо. Кроме того, мышечно-жировые пограничные структуры вызывают отражение волн, ведущее к поглощению энергии жировой тканью на некоторых частотах. Все сказанное свидетельствует о том, что повреждение жировой ткани и смежных мышц может явиться лимитирующим фактором применения гипертермии.

Весьма тщательное изучение термopовреждений поверхностных скелетных мышц и жировой ткани свиней проведено Martinez и соавт. [414] и Meshorer и соавт. (цит. по [208]). Применена радиочастотная гипертермия с охлаждением кожи в диапазоне температур 40—48 °C (30 мин). В ранний период обнаружены отек, локальная геморрагия, некроз и гранулоцитарный инфильтрат, более выраженные в мышце, причем степень повреждений возрастала с повышением температуры. Через сутки и более наблюдались лимфогистиоцитарный инфильтрат в жировой ткани и мышце, некроз с липофагией, участки регенерации мышцы, фиброзные изменения. Отмеченные эффекты гипертермии были наиболее выражены обычно при температуре 46 °C и выше.

Печень. Изучение повреждений печени собак при радиочастотной локальной гипертермии (43—47,5 °C, 30 мин) осуществлено Fajardo [208]. К 28-м суткам среди нарушений гистоструктуры, наиболее выраженными и хорошо коррелирующими с дозами, были потеря гепатоцитов, локальный фиброз и искажение строения долек. Наблюдались большие очаги некроза, но их количество и выраженность не коррелировали с дозой. Для получения 50 %-ного максимального повреждения ткани требовалось нагревание при температуре $(43,6 \pm 1,0)$ °C в течение 30 мин.

Wills и соавт. [638] провели электронно-микроскопическое исследование биопсийных кусочков печени человека, полученных до и в течение 2 сут после гипертермии (40—42 °C, 65—495 мин). Сразу же после воздействия наблюдались нарушения ультраструктуры некоторых гепатоцитов, которые прогрессировали ко 2-м суткам, отражая, вероятно, некроз клеток печени.

У мышей, опухоли которых, находящиеся на боку, подвергались локальной радиочастотной гипертермии (44 °C, 30 мин), отмечен локальный некроз печени, почек и петель тонкого кишечника, прилежащих к месту воздействия [409]. К сожалению, в указанных работах отсутствуют данные о функциональном состоянии печени.

Нами ранее было показано [2], что после общей гипертермии собак (42 °C, 60 мин) наблюдается тенденция к снижению содержания белка и увеличению уровня билирубина и мочевины крови, значения которых не выходили, однако, за пределы нормы. При локальной СВЧ-гипертермии функциональное состояние печени не изменялось. Лишь в отдельных случаях отмечали некоторое уменьшение альбумино-глобулинового коэффициента и содержания общего белка в сыворотке крови.

Пищеварительный тракт. Показано, что после нагревания в водяной бане выведенной наружу петли тонкой кишки мышей (42,3—44,5 °C, 30 мин) отмечается некроз эпителиальных клеток ворсинок и крипт (несколько позднее) с подавлением митотической активности [312]. Интересно, что наблюдались или хорошо сохранившиеся крипты с делящимися клетками, или полностью некротизированные клетки. Сразу же после прекращения гипертермии возникал отек. Установлено также, что непролиферирующие энтероциты, прилежа-

щие к просвету кишки, более термочувствительны, чем клетки крипт [313].

Гистологическое исследование прямой кишки кроликов через 3 мес после нагревания при температуре 43 °C (30 мин) не выявило повреждений кишки у большинства животных [651]. Высказано предположение, что термopовреждения тонкого и толстого кишечника будут весьма существенны при наличии в просвете кишки содержимого, которое не поддается эффективному охлаждению [262]. Поэтому при проведении локальной гипертермии кишечника или при вероятности его перегрева необходимо, по возможности, полное освобождение его от содержимого.

Центральная нервная система. Появившиеся работы о возможности включения локальной гипертермии в схемы лечения опухолей головного мозга заостряют вопрос о влиянии нагрева на структуру и функцию нервной ткани. Ультразвук, примененный для воздействия на твердую мозговую оболочку кошек в течение 50 мин, вызывал острые нарушения при температуре выше 42,5 °C [139], которые были резко ограничены и выражались отеком белого вещества, потерей нейронов (особенно при 44—45 °C) и деструкцией миелина. При температуре 47 °C наблюдался коагуляционный некроз. При использовании внутричерепных микроволновых антенн для получения температур 40—47 °C (50—75 мин) у intactных собак и с вызванными саркоматозным вирусом SR-Rous опухолями головного мозга к концу экспозиции наблюдалась гибель животных [399]. При температуре выше 43 °C отмечен лизис нейронов, в опухолях наблюдались некроз и геморрагия. Авторы заключили, что порог необратимых поражений находится при температуре 42,2 °C в течение 50—60 мин. Физиологические исследования у человека во время общей гипертермии позволили установить, что обратимые повреждения наступают при температуре 41,8—42 °C [190].

Почки и мочевыводящие пути. Принято считать, что благодаря высокой скорости кровотока почки не подвержены опасности повреждения при гипертермии. Elkon и соавт. [197] провели тщательное гистологическое исследование почки мышей, которая после удаления второй почки и ограждения от прилежащих органов нагревалась с помощью ультразвука при температурах 40,5; 42,5 и 44,5 °C (35 мин). Через 24 ч обнаружены резко ограниченные участки некроза, располагавшиеся под капсулой, наблюдались также поражения канальцев, клубочков и даже сосудов, но разной степени выраженности. В дальнейшем эти явления не нарастали и исчезали к 28-м суткам. Отмечено отложение кальция, возраставшее со временем. В почках, нагреваемых при температуре 40,5 °C, поражения паренхимы не достигали 5 %, при 42,5 и 44,5 °C в трети случаев отмечено 5 %-ное ее поражение. Авторы определили, что некроз почечной ткани может наступить при нагревании при температуре 43 °C в течение 20 мин.

При воздействии на почки кроликов ультразвуком общей мощностью 30 Вт в течение 15 с через 10 мин обнаружены признаки поражения, такие, как лизис эритроцитов, ранний некроз клеток

канальцев, карполизис, отек с прогрессированием некротических изменений между первыми и 10-ми сутками (некроз гломерул, появление участков коагуляционного некроза, нейтрофильная инфильтрация и кальцификация) [196]. Позже наблюдался фиброз, приводивший в конце концов к рубцеванию. К сожалению, не измерялась температура в почечной ткани, хотя авторы указывают, что при такой экспозиции возможна температура 60—70 °С. Но такие температурные режимы не являются клиническими, и поэтому вряд ли возможны описанные поражения почек в условиях клинической гипертермии. Необходимо отметить также, что ультразвук оказывает помимо теплового еще и механическое воздействие на биологические структуры, что может искажать истинное положение вещей.

Нагревание стенки мочевого пузыря собак с помощью орошения теплой водой в течение 8 мин осуществлено Linke и соавт. [391]. Через 6 недель ни больших, ни микроскопических изменений не было обнаружено при температурах вплоть до 44,5 °С. Участки деструкции слизистой оболочки и очаговый некроз мышечного слоя наблюдались при температурах 46,5—61,5 °С. Полное разрушение стенки мочевого пузыря возможно при температуре 59—69 °С, при которых через 6 недель мочевой пузырь замещался рубцовой тканью. Температурные режимы, применяемые в клинике, не вызывают каких-либо существенных поражений, что уже нами отмечено ранее [2].

Костно-суставная система. Исследуя эффект гипертермии на костную ткань кролика (53 °С, 1 мин, имплантированные титановые камеры), Ericksson и соавт. [206] обнаружили ряд нарушений жизнеспособности костной ткани, которая начинала нормализоваться через 3—5 недель после воздействия. Но эта работа весьма далека от клинических режимов гипертермии и не позволяет сделать какое-либо заключение. Изучалось влияние гипертермии на хрящевую ткань путем оценки способности нагревания (водяная баня) тормозить рост хвоста у 7-суточных крысят и мышей [262]. Показано, что через несколько дней после экспозиции при температуре 44 °С в течение 1 ч у 50 % крыс наблюдались участки некроза, уменьшение времени нагрева до 40—50 мин предотвращало их появление. При температуре 43 °С (1 ч) отмечена 10 %-ная ингибция роста хряща, но не обнаружен некроз. Сделано заключение, что для крыс температура 44 °С в течение 1 ч является максимально переносимым тепловым режимом для хрящевой ткани.

1.3.4. Восстановление клеток и тканей после гипертермического воздействия. Этот вопрос чрезвычайно важен, так как знание кинетики восстановления нормальных и опухолевых тканей после нагревания помогает правильно выбрать момент следующего гипертермического воздействия и планировать всю схему лечебных мероприятий.

При нагревании карциномы молочной железы мышей при температуре 44,5 °С Thrall и соавт. [587] обнаружили, что одно воздействие в течение 51 мин вызывает большее торможение роста опухоли, чем 4-суточные нагревания по 15 мин каждое. Но в работе Overgaard

и Overgaard [473] не получено существенных различий между реакциями карциномы молочной железы на одно гипертермическое воздействие и на два одинаковых по величине нагревания, разделенных 24-часовым интервалом. Suit [573] изучил эффект фракционированного воздействия при температуре 43,5 °C с различными интервалами и сравнил его с таковым после одного нагревания. Установлено, что время нагревания, необходимое для торможения роста фибросаркомы FSa1, у 50 % животных увеличивается. Не выявлено восстановления опухолевой ткани при фракционированном воздействии (2- и 6-часовые интервалы) и обнаружено умеренное восстановление через 24 ч после нагревания. Через 12—24 ч после нагревания в ряде нормальных тканей уже не определялись остаточные признаки термopовреждения [265].

В культуре клеток подобное восстановление после гипертермии возникало в течение нескольких часов. Максимум восстановления клеток легких через 10 ч после нагревания наблюдал Nielsen [449]. Двухкомпонентный характер кривой восстановления тепловых повреждений клеток СНО установили Gerweck и соавт. [237], показавшие, что после гипертермии (45 °C) первая компонента имеет продолжительность 30 мин, вторая — до 12 ч. Время полувосстановления обратимых повреждений составило около 3 ч.

Такой же период полувосстановления определили О. К. Курпешев и А. Г. Конопляников [35] для кожи мышей. По данным Law и соавт. [374], восстановление термopовреждений кожи и хряща ушной раковины мышей не наблюдалось в течение 4 ч после нагревания, но затем начинались довольно интенсивные восстановительные процессы. Хотя показано, что термopовреждение может аккумулироваться при использовании нескольких ежедневных фракций, отмечено заметное восстановление от повреждений, наблюдаемых при таких режимах [574, 587].

Восстановление от повреждений, обусловленных гипертермией в водяной бане (42,5—44,5 °C, две одинаковые фракции с 2, 6 и 24-часовыми интервалами), изучено в перевивной фибросаркоме и окружающих нормальных тканях [478]. Полученные результаты показали, что имеет место медленное и почти параллельное восстановление в опухоли и нормальной ткани при фракционированном воздействии, признаки которого выявляются через 6 и развиваются до 24 ч, когда восстановление фактически заканчивается. Вследствие параллельной динамики восстановления в опухоли и в нормальных тканях терапевтический коэффициент по существу одинаков для единичного и для фракционированного гипертермического воздействий с 6- и 24-часовыми интервалами. При 2-часовом интервале обнаружена незначительная тенденция к увеличению терапевтического коэффициента, особенно при температуре 44,5 °C. Зависимость время — температура при фракционированной гипертермии также не отличалась от таковой при одном нагревании. Применение 2, 5 и 10 одинаковых фракций с 24-часовыми интервалами при температуре 43,5 °C показало, что терапевтический эффект повышается при 10 фракциях. Авторы считают, что вопрос о фракционировании

гипертермического воздействия весьма сложен и нуждается в тщательном исследовании на широком спектре опухолевых и нормальных тканей.

1.4. Термотолерантность

Исследования фракционированной гипертермии позволили установить, что одно нелетальное тепловое воздействие на клетки млекопитающих или медленное нагревание могут изменять, причем весьма значительно, их реакцию на последующее нагревание. Феномен снижения эффективности гипертермии после предварительного нагрева был назван термотолерантностью [287]. Описываются два типа термотолерантности. Один из них индуцируется после длительной, непрерывной экспозиции при низкой гипертермической температуре [275, 479], другой — во время фракционированной гипертермии [229, 232, 287].

Palzer и Heidelberger [479] при длительной инкубации клеток HeLa при температуре 42 °C наблюдали появление резистентного «хвоста» на кривой выживаемости и отметили, что это, вероятно, связано с селекцией фенотипически резистентных клеток, возможно находящихся в период нагрева в терморезистентных фазах митотического цикла.

В экспериментах на клетках китайского хомячка V-79 Harisididis и соавт. [275] установили, что через 3,5—4 ч после выдерживания клеток при температуре 42,5 °C (от 1 до 8 ч) появляется терморезистентность, выражающаяся в изменении наклона кривой выживаемости. Если применяли два 4-часовых нагревания при температуре 42,5 °C, разделенных различными интервалами вплоть до 36 ч, то фракция выживших клеток уменьшалась обратно пропорционально интервалу времени между воздействиями. Когда клетки, инкубированные при температуре 42,5 °C от 3,5 до 7 ч, сразу же переносили в водяную баню при 45 °C и выдерживали от 5 до 60 мин, наблюдали появление терморезистентности.

Sapareto и соавт. [522] обнаружили термотолерантность синхронизированных в G₁-фазе клеток СНО к температуре 45,5 °C через 20 ч после первого нагревания. Кроме того, термотолерантность имела место у клеток, обработанных одной термодозой в диапазоне температур 41,5—42,5 °C от 1 до 14 ч. Выживаемость снижалась экспоненциально как функция продолжительности нагревания почти до 4 ч, после чего наблюдалось незначительное дополнительное снижение выживаемости.

Gerner и Schneider [229], работая с клетками HeLa, показали, что выживаемость клеток, предварительно инкубированных при температуре 44 °C в течение 1 ч и выдержанных затем при температуре 37 °C в течение 2 ч, значительно возрастает после повторного нагрева при 44 °C, причем увеличение времени экспозиции не сказывается существенно на количестве выживших клеток. Длительная инкубация клеток HeLa при повышенной температуре (41—45 °C) приводит к их гибели, величина которой возрастает экспоненциально.

Если клетки выдерживали при температуре 37 °C после начального нагревания, то их чувствительность к последующему нагреву уменьшалась [232]. Авторы сделали заключение, что одна термодоза может вызывать термотолерантность; степень ее зависит от величины первой термодозы (температура и продолжительность нагрева); термотолерантность не развивается при повышенной температуре, но появляется после возвращения клеток в условия с температурой 37 °C; приобретение клетками термотолерантности зависит от состояния их метаболизма, так как при выдерживании их при 0 °C термотолерантность не появляется; термотолерантность представляет собой временный феномен, исчезающий после деления клеток, которое имеет место после первой термальной дозы. При разделении двух гипертермических воздействий (42 °C, 1,5 ч) временным интервалом выживаемость клеток L_1A_2 увеличивалась и повышалась до максимума к концу 10-часового интервала, во время которого клетки инкубировались при температуре 37 °C [451].

В проведенных исследованиях применялась система *in vitro* и лишь в нескольких работах изучали феномен термотолерантности *in vivo*. Kamura и соавт. [339] выполнили работу на мышах с перевивной карциномой молочной железы. Показано, что предварительное нагревание при температуре 43,5 °C (30 мин) индуцирует терморезистентность опухолей ко второму термовоздействию при температуре 43,5 °C (60 мин). Термотолерантность увеличивалась с увеличением интервала времени между воздействиями и достигала максимума при интервале 16 ч. Впоследствии развитие ее замедлялось и она полностью исчезала при интервале 120 ч. В опухолях не обнаружены признаки восстановления после гипертермического повреждения. Эти данные подтвердили результаты, полученные для клеточных культур и для некоторых нормальных тканей.

Rhee и соавт. [504] исследовали термочувствительность опухолей SCK мышей после нагревания при температуре 43,5 °C (30 мин). Последующая гипертермия при той же температуре проводилась через различные интервалы времени. Установлено, что термочувствительность клеток опухоли увеличивается после предварительного нагрева с максимальным увеличением к 5 ч, а затем снижается с максимумом к 12 ч. После этого в течение нескольких дней термотолерантность исчезала. Авторы полагают, что начальное усиление термочувствительности обусловлено повышением кислотности опухолевой ткани и истощением запасов питательных веществ, явившихся результатом разрушения сосудистой сети при гипертермии.

Феномен термотолерантности обнаружен и при изучении реакции нормальных тканей на гипертермию. Имеются данные о появлении термотолерантности ушной раковины мышей, кожи хвоста крыс и тонкого кишечника мышей с максимальным ее значением к 24—48 ч после нагревания [216]. Время наступления термотолерантности в тканях значительно больше, чем у большинства клеток *in vitro*, и зависит от температуры нагрева. Величина термотолерантности в тканях бывает такова, что интенсивность второго воздействия должна быть увеличена в 2—5 раз для преодоления резистент-

ности к нагреву. Ослабление термотолерантности в тканях относительно медленное и она может исчезать полностью через неделю и более. Существенных различий между характеристиками нормальных и опухолевых тканей не выявлено.

В опытах А. Г. Конопляникова и соавт. [28], проведенных на коже мышей, показано, что термотолерантность может быть индуцирована уже относительно слабым (практически неповреждающим) нагреванием. Она развивается через несколько часов после первого теплового воздействия и достигает максимума через 1—2 сут. В период максимальной терморезистентности для получения при той же температуре какого-либо определенного эффекта нужно либо в 3—4 раза увеличить продолжительность воздействия, либо при одинаковом времени воздействия повысить температуру на 1,5—2 °C. Степень выраженности термотолерантности зависит от уровня первого воздействия: для кожи мышей максимум термотолерантности достигается при частоте некроза в 0,055 % случаев. После достижения максимума термотолерантности наблюдается быстрое ее ослабление. Период снижения термотолерантности во времени может быть разделен на два этапа. В течение первых 4 суток после достижения максимума термотолерантности происходит резкое уменьшение величины T_{50} — на 44 %. В дальнейшем кривая снижения уровня термотолерантности идет более полого и даже на 45-е сутки величина T_{50} выше уровня термотолерантности кожи контрольных животных такого же возраста.

Заслуживает внимания работа Weshler и соавт. [629] о развитии и распаде системной термотолерантности у крыс. Животных нагревали в водяной бане при температуре 41,8 °C (1 ч), затем через различные интервалы времени повторяли общий нагрев при температуре 42,5 °C и определяли параметры выживаемости. Предварительный нагрев крыс приводил к развитию системной термотолерантности, что выражалось в увеличении времени нагрева, необходимого для гибели 50 % животных, с максимальным ее проявлением через 48 ч. Проявления термотолерантности отмечались уже через 24 ч и исчезали к 120 ч после первого нагрева, что по временным характеристикам совпадает с результатами по кинетике термотолерантности клеток *in vitro* и тканей при локальной гипертермии *in vivo*.

Существует несколько определений термотолерантности, которые, пожалуй, далеки от совершенства. Henle и Dethlefsen [289] определяют термотолерантность исключительно с позиций изменений наклона кривой выживания клеток после нагрева. Hahn [262] полагает, что это не может удовлетворить клиницистов, применяющих гипертермию, и предлагает свое определение: термотолерантность представляет собой индуцированное нагревом увеличение резистентности к гипертермическому воздействию, выявленное по изменению «плеча» или наклона кривой выживания клеток. Критерии наличия термотолерантности при этом вновь содержат в себе элементы «клеточной» гипертермии. Однако они могут быть применены при оценке экспериментов *in vivo* с помощью построения кривых роста индивидуальных опухолей [339]. Более выраженный клини-

ческий подход имеет место в определении термотолерантности Field [216], который различает следующие четыре формы: резистентность, развивающаяся во время пролонгированного термовоздействия, обычно при температурах ниже 43 °С; резистентность после острого термовоздействия; снижение эффекта гипертермии как радиосенсибилизатора (уменьшение коэффициента термального усиления — КТУ); уменьшение способности нагревания взаимодействовать с химиотерапевтическими препаратами.

На индукцию и ослабление термотолерантности могут влиять различные факторы, среди которых с точки зрения различий между опухолевыми и нормальными тканями наиболее важными являются: 1) низкий рН (во время и особенно между периодами нагрева), при котором выражено уменьшается величина термотолерантности [244, 451]. Низкий внеклеточный рН может также ослаблять развитие термотолерантности, индуцированной длительным нагреванием [220]; 2) в клетках, которые пролиферируют, термотолерантность менее значительная, чем в клетках, находящихся в фазе плато [236]; 3) лишение клеток питания уменьшает степень термотолерантности, причем независимо от внеклеточного рН [450].

Установлено, что острая гипоксия не влияет на развитие термотолерантности клеток [450]. В то же время показано, что выживание клеток V-79 в течение 2—8 ч в гипоксических условиях при рН 7,4 приводит к появлению весьма выраженной термотолерантности при температуре 43 °С в нормоксических условиях [491]. Авторы не дают однозначного объяснения полученным результатам, которые отличаются от данных Gerweck и соавт. [238], показавших, что длительная инкубация клеток СНО в условиях гипоксии повышает термочувствительность. Вероятно, методические особенности работы [491], в которой клетки находились в суспензии, привели к противоречивым результатам. Получены данные, что изменение уровня АТФ в мутантах клеточной линии L5178YS коррелирует с появлением и исчезновением термотолерантности [397].

Зависимость термотолерантности от условий клеточного микроокружения, столь явная в условиях *in vitro*, не была обнаружена в исследованиях на солидных опухолях молочной железы мышей [453]. Это несколько неожиданный результат, если учесть, что солидные опухоли, плохо васкуляризированные, характеризуются сниженным рН и недостаточным питанием. Вопрос этот нуждается в тщательном изучении, так как наличие в опухолях условий, не имеющих в нормальных тканях (прежде всего низкий рН), тормозящих развитие термотолерантности, может явиться основой для защиты нормальных тканей, которые при этом будут приобретать более выраженную термотолерантность. Это может усиливать также повреждение опухолевых клеток при гипертермии, особенно при фракционированной, которая довольно широко применяется в клинике. Одним из путей реализации такого подхода может явиться рациональное сочетание гипергликемии с гипертермией, которая, как показано в гл. 2, избирательно и весьма существенно снижает рН опухолей. Существуют данные, что введение глюкозы мышам со-

спонтанной фибросаркомой за 1 ч до начала гипертермии не ингибирует развитие термотолерантности, но способствует ее исчезновению [599].

Hall и Roizin-Towle [271] полагают, что более многообещающим может явиться применение коротковолнового нагрева для индуцирования термотолерантности в нормальных тканях перед применением более глубоко проникающих электромагнитных волн для получения гипертермии в глубже расположенных опухолевых тканях.

Наблюдавшиеся многими авторами различия в термочувствительности клеток разных линий и различных опухолей могут быть прежде всего объяснены их генотипическими особенностями. Harris [278] рекультивировал оставшуюся после нагревания при температуре 44,4 °C колонию из культуры клеток китайского хомячка и получил термоустойчивую линию. Проведенный анализ позволил установить, что терморезистентность относится к рецессивным или слабодоминантным признакам.

Появившиеся в последнее время работы о синтезе в различных клетках при развитии термотолерантности определенных белков [262, 264, 369, 382] и о взаимосвязи их с экспрессией ряда генов заставляют по-новому оценить данные Harris и задуматься о новых подходах к управлению феноменом термотолерантности.

Имеющееся предположение, что в развитии термотолерантности играют роль такие факторы, как перераспределение клеток по фазам митотического цикла, не получило экспериментального подтверждения [451]. Интересно мнение Gerner [228] о том, что на развитие термотолерантности может оказывать влияние изменение проницаемости клеточной мембраны под действием полиаминов. В его работах установлено, что сразу же после нагревания клеток СНО при температуре 43 °C (1 ч) уменьшается внутриклеточный уровень спермина и спермина за счет выхода их из клеток. Наблюдалось также снижение интенсивности репликации ДНК. Приведенные данные, как мы полагаем, не противоречат гипотезе о взаимосвязи синтеза специфических белков в клетках с развитием термотолерантности, так как этот процесс весьма сложный и может затрагивать как клеточную кинетику, так и метаболизм клеток и проницаемость их мембран.

Результаты экспериментов Van Dongen и соавт. [605] позволили сделать заключение, что такие процессы, как синтез белка и ДНК и прохождение клеток по митотическому циклу, также могут становиться терморезистентными, причем индукция термотолерантности зависит от фазы цикла.

Интересны данные Storm и соавт. [566] о возможной роли простагландинов в терморезистентности опухолевых клеток. Авторы, предположив, что простагландины участвуют в стабилизации клеточной мембраны, нагревали клетки термочувствительных меланом (42 °C, 1 ч) при добавлении в среду экзогенного простагландина E₂. Установлено при этом, что с увеличением концентрации простагландина выживаемость клеток после гипертермии повышается. Нагревание клеток терморезистентной линии после инкубации их

в течение суток с ингибитором синтеза простагландинов приводило к снижению в несколько раз выживаемости клеток. Если же после инкубации клеток с ингибитором нагревание их проводили в присутствии простагландина, то терморезистентность сохранялась.

Еще в 1977 г. Леерг и соавт. [377] показали, что присутствие циклогексимида (частично ингибирующего синтез белка) во время инкубации клеток СНО после гипертермического воздействия ингибирует индукцию термотолерантности. В клетках, находящихся при температуре 41 °С, только частично ингибируется синтез белка [224], но при этой температуре развивается термотолерантность. Li и Hahn [383] установили, что клетки, помещенные в сбалансированный солевой раствор, в котором синтез белка значительно снижен, обнаруживают термотолерантность в такой же степени, как и клетки в обычной питательной среде. Из этого было сделано заключение, что здесь может иметь место синтез только каких-то специфических белков, которые и вовлекаются в развитие термотолерантности [262]. Эти белки получили название белков теплового шока (БТШ) и являются гетерогенным классом белков, которые синтезируются во многих организмах, включая клетки млекопитающих, в ответ на различные стрессовые реакции. Li и соавт. [385] показали, что кинетика развития термотолерантности хорошо коррелирует с синтезом БТШ в клетках СНО, но плохо — с синтезом структурного белка актина. Проведенный анализ позволил установить, что эти белки имеют молекулярную массу 59; 70 и 87 тыс. дальтон.

Landry и соавт. [369] обнаружили синтез таких белков в клетках печени при развитии индуцированной термотолерантности. Subjectk и соавт. [571], показавшие наличие корреляций между синтезом БТШ и развитием термотолерантности у клеток СНО, указали на соответствие этого явления индуцированной тепловым шоком транскрипции генов у *Drosophila melanogaster*. Высказывается предположение, что БТШ могут выполнять какую-то функцию, необходимую для выживания после определенных видов стресса [385].

В работе Currie и White [167] были исследованы практически все ткани крысы после теплового шока (42 °С). Установлено, что сразу же после воздействия в тканях почти не содержится БТШ-70, но через 2—2,5 ч легко обнаруживаются и синтез, и накопление этого белка. Синтез уменьшается через 1—2 сут после теплового шока, но концентрация остается высокой до 21-х суток.

Li [382] обнаружила, что после умеренного теплового воздействия (41,5 °С, 40 мин; 43 °С, 15 мин), индуцирующего термотолерантность в перевивной сквамозноклеточной карциноме мышей, повышается величина синтеза и накопления БТШ, особенно БТШ-70. Показано также, что существует тесная корреляция между уровнем БТШ-70 и термочувствительностью. Так, когда концентрация белка уменьшается, выживаемость клеток СНО после нагрева при температуре 45 °С в течение 45 мин снижается. Эти результаты позволили Li [386] высказать предположение, что измерение уровня БТШ-70 может быть применено для определения термочувствительности тканей во время фракционированной гипертермии.

Интересны данные Mitchell и соавт. [427] о том, что глутатион может играть важную роль в развитии термотолерантности. В их работе показано, что в клетках V-79 при возникновении термотолерантности увеличивается содержание глутатиона. Уменьшение уровня глутатиона с помощью диэтилмалеата или бутионин-сульфоксимида (БСО) повышает термочувствительность и снижает степень термотолерантности. При экспозиции клеток с этанолом, который способствует развитию толерантности, уровень глутатиона в клетках увеличивается. Показано также, что в клетках V-79, обработанных БСО, уменьшается синтез белков теплового шока. В этом плане примечательна работа Henle и соавт. [294], показавших, что арсенит натрия, «запускающий» синтез БТШ, увеличивает уровень глутатиона.

Freeman и соавт. [224], изучая один из возможных механизмов этого явления на клетках СНО, установили, что кислая внеклеточная среда (рН 6,7) уменьшает внутриклеточный уровень глутатиона и увеличивает термочувствительность (42—43 °С), ингибируя развитие термотолерантности. Авторы высказали предположение, что увеличение термopовреждений, наблюдаемое при нагревании клеток в кислой среде, частично обусловлено снижением концентрации глутатиона.

Приведенные данные убедительно свидетельствуют, что феномен развития термотолерантности тканей необходимо учитывать при разработке схем комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей с использованием гипертермических воздействий.

1.5. Механизмы действия гипертермии

Существуют различные взгляды на «мишень» для гипертермического воздействия. Полученные результаты многочисленны, интересны и весьма противоречивы. Мы не будем подробно рассматривать эти работы, так как их анализ пока еще не позволяет сделать более или менее правильное заключение о механизмах термической гибели клеток при температуре 42—44 °С, т. е. при температуре, применяемой с терапевтической целью.

1.5.1. ДНК и синтез ДНК. Маловероятно, что молекула ДНК сама по себе является непосредственной мишенью для теплового воздействия [262]. Температура плавления ДНК составляет примерно 87 °С. При такой температуре клетки млекопитающих будут инактивироваться вторично. Имеется все же ряд доказательств того, что сама ДНК может быть мишенью для термального воздействия, а синтез ДНК вовлекаться в механизмы термopовреждения клетки.

Установлено, что синтез ДНК существенно депрессируется после экспозиции клеток при повышенной температуре [262, 433]. Эта ингибция обратима, и синтез ДНК возобновляется в течение нескольких часов после возвращения клеток в условия с нормальной температурой, хотя величина синтеза снижается.

Получены данные об уменьшении интенсивности удлинения нити ДНК клеток HeLa-S3 после нагревания их при температуре 45 °C в течение различного периода времени [626]. При этом величина ингибиции повышалась с увеличением продолжительности гипертермии. Разрывы нити ДНК не обнаруживались или их число было незначительно сразу же после гипертермии, но с увеличением времени экспозиции при температуре 37 °C после гипертермии количество разрывов увеличивалось и выходило на плато через 20—24 ч. Авторы [626] полагают, что эти результаты указывают на повреждение ДНК в клетках, подверженных гипертермическому воздействию.

1.5.2. РНК и синтез РНК. Исследования ряда авторов показали, что в результате умеренной гипертермии быстро и весьма существенно ингибируется синтез РНК, причем не только в опухолевых клетках, но и в ряде нормальных тканей [173, 433]. Установлено, что этот эффект гипертермии временный с полным восстановлением синтеза РНК в течение 1—2 сут после воздействия [394]. Синтез ДНК и белка при этом также подвергался изменениям, но позднее и в меньшей степени [173, 433], что позволило высказать предположение о первичном повреждении механизма синтеза РНК при гипертермии. Установлено, что ингибируется синтез 45S РНК и превращение этого предшественника в зрелые 28S и 18S РНК [624]. Большинство этих работ выполнено *in vitro* при температуре 42 °C, но имеются данные о подобном эффекте гипертермии на солидные опухоли *in vivo* [464].

Strom и соавт. [570] сообщили о необратимой ингибиции включения меченого уридина в рибосомальную РНК клеток асцитного рака Эрлиха после нагревания их при температуре более 41 °C с заметным нарушением синтеза 28S и 18S РНК и блокированием созревания прерибосомальной РНК. Ввиду активного возобновления синтеза белка через некоторое время после нагрева трудно считать, что основную роль в гибели клеток играет РНК, и прежде всего рибосомальная РНК, без учета возможности разрушения специфических генов, вовлеченных в синтез РНК [262].

1.5.3. Белок и синтез белка. Термодинамический анализ гибели клеток при повышении температуры указывает на большое значение повреждения белковых молекул, так как энергия тепловой инактивации клеток близка к таковой тепловой денатурации белков-ферментов. Так, при температуре 43—46,5 °C энергия тепловой инактивации для клеток составляет 125—140 ккал/моль, тогда как для тепловой инактивации ДНК эта величина равна 25—35 ккал/моль [466].

Показано, что синтез белка в лимфобластах ингибируется при температурах 37—44 °C [224]. Сразу после нагревания при 45 °C в клетках СНО ингибировался синтез белка, тогда как синтез нуклеиновых кислот тормозился лишь через 2 ч [375]. При экспозиции клеток СНО при 43 °C отмечено снижение активности орнитиндекарбоксилазы — фермента, лимитирующего биосинтез полиаминов [228]. Имеется значительное число работ, в которых показана ингибиция

белкового синтеза при гипертермии, но его восстановление, а также участие белков теплового шока в развитии термотолерантности, фактически демонстрирующее один из механизмов защиты клетки, указывают на то, что вряд ли белки могут быть основной мишенью для термовоздействия. Подробное обсуждение этих данных, пожалуй, не является уместным здесь, тем более, что этот вопрос хорошо рассмотрен Hahn [262], и весьма обстоятельно в широком биологическом плане В. Я. Александровым [4]. В последнее время появились данные об участии в гибели клеток при нагревании ДНК-полимеразы β [558]. Примечательно, что снижение активности этого фермента становится более выраженным при нагревании клеток с веществами, способными изменять структуру и функции клеточной мембраны [649]. Это указывает на то, что возможной точкой приложения гипертермии может быть мембрана клеток, которая играет большую роль в регуляции жизнедеятельности клеток.

1.5.4. Другие биологические объекты. Многими авторами установлено, что при гипертермии заметно ингибируются окислительный метаболизм и анаэробный гликолиз, хотя и менее значительно [182, 432]. Этот эффект гипертермии отмечен только в опухолевых клетках, что может быть связано с особенностями их метаболизма [466].

Ультраструктурные, гистологические и биохимические исследования солидных опухолей показали, что в течение первых нескольких часов после нагрева наблюдается активизация лизосомного аппарата клеток [466]. Менее заметные его изменения происходят при этом и в нормальных клетках, в которых лизосомы более стабильны при нагревании. Но необходимо помнить, что лизосомы выполняют специфические функции, направленные на «удаление» продуктов распада, поэтому активирование лизосомных ферментов после гипертермии, вероятнее всего, имеет вторичную природу.

Серьезное внимание уделялось исследованиям состояния клеточной мембраны при гипертермии. Проведенные работы весьма многочисленны, их анализ повлек бы за собой отступления в различные разделы биологии клетки, что не вполне вписывается в нашу основную задачу. Этот пробел может быть восполнен читателем при изучении обзоров Strom и соавт. [570] и Wallach и соавт. [619], монографии Hahn [262]. Здесь же представляется целесообразным изложить основные взгляды на роль клеточной мембраны в термopовреждении клеток.

Strom и соавт. [570] после анализа различных данных, установивших корреляцию между повреждением мембраны и тепловой инактивацией, отметили, что, хотя термовоздействие на опухолевые клетки модифицирует структуру и функции их мембраны, это не может рассматриваться как первичный эффект нагревания, а является следствием повреждения клетки при гипертермии. Wallach и соавт. [619] на основании полученных результатов предполагают, что не только мембрана клетки является первичной мишенью для гипертермии, но и специфические мембранные белки опухолевых клеток ответственны за их термочувствительность.

Рассмотрев различные работы аналогичного профиля, Hahn [262] высказал мнение, что плазматическая мембрана фактически является первичной мишенью и имеет первостепенное значение для тепловой инактивации. В то же время он не исключает возможность того, что другие клеточные органеллы могут иметь большее значение, чем мембрана клетки, для реализации цитотоксического действия гипертермии. В особенности это относится к хромосомам, митохондриям, лизосомам, рибосомам, возможно, к другим, менее изученным структурам.

Получен еще ряд интересных данных, указывающих на участие клеточной мембраны в реакции клетки на гипертермию. Показана взаимосвязь внутриклеточной концентрации ряда катионов, содержание которых в клетке регулируется ионными каналами мембраны, с термочувствительностью клеток (615). Hidvegi и соавт. [300] на мышах с асцитной опухолью P388, подвергнутых гипертермии в водяной бане, установили, что включение в пищевой рацион ненасыщенных жирных кислот, усиливающих текучесть мембраны, или прокаина, оказывающего подобный эффект, повышает термочувствительность.

Показано, что локальное и системное применение анестетика лидокаина перед гипертермией (43,5 °C, 1 ч) значительно увеличивает выживаемость животных с перевивной карциномой молочной железы [508]. Эффект воспроизведен и на клетках лейкемии AKR, причем при нагревании в течение 2 ч при температуре 42,5 °C терапевтический индекс в присутствии лидокаина увеличивается почти в 20 раз [509].

Приведенные результаты объясняются в основном увеличением текучести клеточной мембраны, что является фактором не только усиления термочувствительности, но и более выраженной тепловой гибели опухолевых клеток по сравнению с нормальными [649]. Большое значение придается и содержанию в липидах мембраны ненасыщенных жирных кислот, увеличение которых также повышает термочувствительность [649]. Кормление мышей пищей, обогащенной линолевой кислотой, повышало термочувствительность опухолей молочной железы при нагревании их в течение 1 ч при температуре 43,5 °C [648]. Увеличивая микровязкость мембраны с помощью холестерина, что должно было снизить термочувствительность, Yatvin и соавт. [649] неожиданно обнаружили увеличение термочувствительности клеток асцитной опухоли P388. В то же время на фоне увеличения микровязкости мембран клеток V-79 выживаемость их после гипертермии не отличалась от таковой при отсутствии изменений мембраны. Авторы делают заключение, что текучесть липидов не всегда коррелирует с термочувствительностью.

Сложность этого вопроса и развитие целого комплекса изменений в клетке, влекущих за собой ее гибель при гипертермии, демонстрирует работа Clark и соавт. [155]. Сразу же после окончания гипертермической обработки опухолей молочной железы (43 °C, 1 ч) отмечена везикуляция аппарата Гольджи, которая нарастала в течение 30 ч. Лидокаин, усиливающий термоповреждение и влияющий

Таблица 4. Содержание циклических нуклеотидов в плазме крови крыс при СВЧ-гипертермии и спустя 48 ч, пмоль/мл

Показатель	Контроль	СВЧ-гипертермия	После гипертермии через	
			48 ч	12 сут
цАМФ	18,6±9,7	19,2±4,9	13,2±6,4	9,7±4,2
цГМФ	7,9±4,4	4,6±1,4	6,9±3,8	2,0±1,3

на мембраны, оказался способным усиливать и пролонгировать паралич аппарата Гольджи после гипертермии.

Представляют интерес и циклические нуклеотиды, которые, как известно, участвуют в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток, причем через сложную систему ферментов, часть из которых связана с клеточной мембраной [9, 76]. Нами определялся уровень циклического аденозин-3'5'-монофосфата (цАМФ) и циклического гуанозин-3'5'-монофосфата (цГМФ) в плазме крови и в саркоме-45 у крыс, подвергнутых действию локальной СВЧ-гипертермии при температуре 42 °С в течение 30 мин (табл. 4). Установлено, что уровень цГМФ в плазме во время гипертермии снижается по сравнению с контролем, тогда как цАМФ несколько возрастает и через 48 ч падает до уровня, ниже исходного. Динамика отношения цАМФ/цГМФ повторяла в общем динамику содержания цГМФ. Через 12 сут после гипертермии отношение цАМФ/цГМФ значительно возрастало. В опухолях изменение отношения цАМФ/цГМФ в сторону увеличения отмечалось уже через 48 ч после гипертермии, причем оно оставалось на таком уровне и через 12 сут, отражая, возможно, торможение пролиферации опухолевых клеток. Таким образом, ответить на вопрос о первичной «мишени» гипертермии пока еще не представляется возможным.

1.5.5. Иммунологические механизмы. Одним из механизмов реализации противоопухолевого действия гипертермии является активация защитных сил организма, среди которых основное значение принадлежит иммунной системе [409]. Имеются данные, что гипертермия воздействует на иммунную систему опухоленосителя или прямо, путем стимуляции иммунных реакций [171], или непрямо, путем увеличения иммуногенности опухолевой ткани [431]. Получены результаты, подтверждающие эти предположения. Cavaliere и соавт. [147], Goldenberg и Langner [249] наблюдали, что при нагревании одной из опухолей с множественными метастазами происходит регрессия и ненагреваемых опухолевых узлов. Gee и соавт. [227] отметили возможность стимуляции противоопухолевого иммунитета после «тепловой» гибели опухолевых клеток.

Mondovi и соавт. [431] отметили усиление иммуногенности клеток асцитного рака Эрлиха после гипертермического воздействия (42,5 °С, 180 мин). Подобный результат получили Suit и соавт. [576] на мышках с саркомой FSa после гипертермии *in vitro* (43,5 °С, 240 мин) и *in vivo* (43,5 °С, 120 мин), Janiak и Szmiagielski [323] после

нагревания саркомы 180 и саркомы 11 у мышей при температуре 43 °С (1 ч) 3 раза в неделю, Alfieri и соавт. [90] при локальной гипертермии фибросаркомы мышей (44,5 °С, 20 мин). В. Ф. Лопатин [40] полагает, что за счет изменения антигенности опухолевых клеток, происходящего под влиянием локальной гипертермии, возможно усиление противоопухолевого иммунитета.

Изучение участия иммунной системы в регрессии саркомы МС7 крыс при гипертермии (43 °С, 2 ч) проведено Shah [536]. Излечение животных наступало в 71 % случаев. При этом возрастала кожная реакция на введение экстракта, полученного из этой саркомы. Увеличивался также уровень антител против бычьего альбумина, но не повышался уровень антител против опухоли. У крыс, вылеченных гипертермией, не наблюдалось метастазирование. При блокировании ряда иммунных реакций число излеченных животных снижалось. У половины излеченных животных после повторного введения опухолевых клеток роста опухоли не отметили. Shah высказал предположение, что в излечении животных при гипертермии главную роль играет иммуностимуляция, связанная с реакцией Т-лимфоцитов и макрофагов.

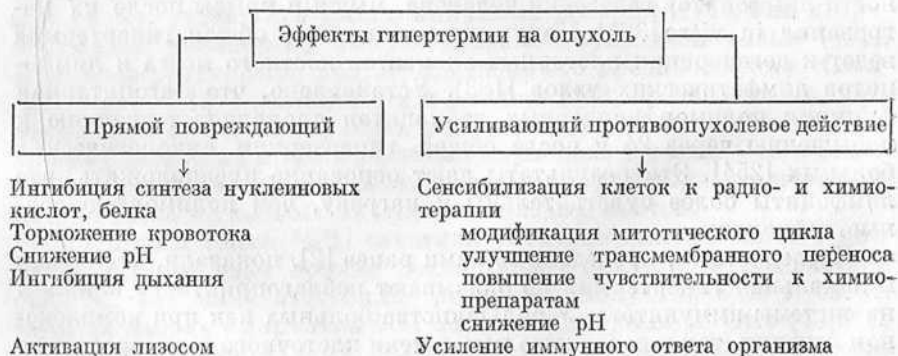
В то же время имеются работы, в которых показано снижение реактивности иммунокомпетентных клеток как *in vivo*, так и *in vitro* в результате гипертермического воздействия [279, 537]. Исследования Izumi и соавт. [318] определили, что через 1 ч после общей гипертермии (41,5—42 °С, 3—5 ч) у больных на поздних стадиях заболевания имеет место резкая иммунодепрессия, которая постепенно уменьшается, но не достигает исходного уровня к концу наблюдения (7-е сутки). В работе Salama и соавт. (цит. по [40]) обнаружено, что у больных после локальной гипертермии (42 °С, по 1 ч 3 раза в неделю в течение 2 недель) улучшается один из показателей иммунитета. Авторы предположили, что эффективность гипертермии обусловлена активированием в этих условиях естественных киллеров и реакций гиперчувствительности замедленного типа. После общей гипертермии (41,5—42 °С, 3—4 ч) у больных наблюдается вначале временное ухудшение состояния иммунитета, но в течение одной недели все изученные показатели, в основном, восстанавливались до исходных значений [361]. Имеются указания на снижение активности лимфоцитов селезенки человека, мыши и крысы после их нагревания *in vitro* [361]. Получены данные, что общая гипертермия ведет к дегенерации клеточных элементов костного мозга и лимфоцитов лимфатических узлов [183]. Установлено, что фагоцитарная функция полиморфноядерных лейкоцитов проявляет тенденцию к повышению через 24 ч после общей гипертермии онкологических больных [254]. Эти результаты дают основание предположить, что лимфоциты более чувствительны к нагреву, чем полиморфноядерные лейкоциты.

Исследования, проведенные нами ранее [2], показали, что общая и локальная гипертермии не оказывают неблагоприятного влияния на системы иммунитета. У большинства больных как при комплексном лечении, так и после него показатели клеточного и гуморального

иммунитета оставались стабильными, а у ряда больных они нормализовались.

Janiak и Szmigielski [323] установили, что общая микроволновая гипертермия (2450 или 3000 МГц) ведет к ингибции различных иммунных реакций, тогда как локальный нагрев опухоли стимулирует функцию макрофагов и (или) лимфоцитов у животных с опухолями. Регрессия опухолей после локальной гипертермии была более выражена при сочетании ее с иммуномодуляторами, такими, как Streptolysin S или *Corynebacterium parvum*. Показано, что эта регрессия сопровождается стимуляцией как специфических, так и неспецифических реакций клеточного иммунитета. Авторы [323] полагают, что термopовреждение опухолевой ткани может являться пусковым механизмом иммунных реакций организма. Действие этого механизма обусловлено или потерей опухолью антигенов, или экспрессией антигенов на поверхности ее клеток, подвергнутых нагреванию [431]. Возможно также, что действие блокаторов, ингибирующих иммунные механизмы, ответственные за деструкцию опухолевых клеток, или ослабевает, или они вообще исчезают при локальной микроволновой гипертермии. Получены данные об иммуностимулирующем эффекте слабых электромагнитных полей при их действии на организм [40]. Анализируя данные литературы, В. Ф. Лопатин [40] отмечает, что температуры выше 41—42 °С могут изменить антигенность опухолевой ткани, способствуя поддержанию противоопухолевого иммунитета на достаточно высоком уровне. Это позволит успешно бороться с основной опухолью, подвергнутой гипертермии, предотвратить образование метастазов и оказать тормозящее действие на рост «ненагретых» опухолевых узлов.

Данных об участии иммунных реакций в реализации противоопухолевого действия гипертермии не так уж много. Значительно больше работ посвящено изучению изменений иммунной системы организма после гипертермии в плане выяснения необходимости применения иммуномодуляторов. Мы не проводили специального разбора имеющихся данных, так как вопрос весьма специфичен и требует особого внимания. На основании приведенных результатов полагаем возможным обобщить их в виде схемы, включающей различные механизмы и стороны действия гипертермии на биологичес-



кие объекты и, в частности, на опухоль. Такое обобщение систематизирует полученные данные и как бы сглаживает некоторую противоречивость взглядов и суждений, а также указывает на наиболее «горячие» участки научного поиска.

1.6. Термохимиотерапия

В различных работах показано, что применение ряда химиотерапевтических препаратов в условиях гипертермии приводит к усилению противоопухолевого эффекта химиотерапии.

Имеется довольно много работ, выполненных на клеточных культурах, результаты которых обсуждаются Hahn [262] и Bleehen [134]. Назовем препараты, цитотоксичность которых повышается при гипертермии в условиях *in vitro*: циклофосфамид, блеомицин, CCNU, тиофосфамид, митомицин С, *цис*-платина, BCNU, мелфалан, адриамицин, MeCCNU, актиномицин D. Среди них отсутствуют такие широко применяемые препараты, как метотрексат, винкристин, винбластин, 5-фторурацил. Но, как указывает Bleehen [134], анализ цитотоксической активности *in vitro* сопряжен с рядом трудностей, которые усугубляются в условиях повышенной температуры. К ним относятся растворимость и стабильность препарата, токсичность растворителя, связывание препарата со стенками инкубационного сосуда, влияние состава среды, в частности pH, сыворотка, соли и оксигенация, наличие возможности длительной реализации препарата из погибших и лизированных при высокой температуре клеток. Поэтому наибольшее значение имеют экспериментальные работы, выполненные *in vivo*, которые максимально приближены к условиям клиники.

Взаимодействие гипертермии с химиотерапевтическими препаратами характеризуется двумя основными моментами: временным режимом применения гипертермии и химиотерапии и изменением метаболизма препаратов. Имеется мало данных о влиянии последовательности применения гипертермии и химиотерапии на противоопухолевый эффект их комплексного использования. Вопрос этот весьма важен для разработки рациональных схем термохимиотерапии.

Как известно, к настоящему времени онкологическая клиника располагает уже более чем 60 противоопухолевыми препаратами, а в эксперименте в сочетании с гипертермией и на относительно ограниченном числе животных изучена лишь одна четвертая часть из них. Необходим дальнейший поиск оптимальных схем термохимиотерапии в эксперименте на животных, поскольку ряд принципиальных вопросов еще остается неизученным. К ним относятся выявление оптимального по отношению к началу гипертермии момента времени, когда достигается максимальный противоопухолевый эффект, изучение повторных сеансов термохимиотерапии, поиск оптимальных интервалов между ними, определение разовых и суммарных доз препаратов.

Изменение метаболизма химиотерапевтических препаратов при гипертермии может иметь место как в печеночной, так и опухолевой микросомальной фракциях, что повлияет на трансформацию пре-

паратов в активные метаболиты, на их инактивацию и экскрецию активной части печенью и почками. Работ, которые бы освещали эти вопросы, практически нет [260, 408], что указывает на необходимость изучения метаболизма противоопухолевых препаратов при различных режимах гипертермии.

Среди химических соединений, противоопухолевый эффект которых изучен в условиях гипертермии, выделяют четыре группы веществ [260]. К первой группе относятся препараты, для которых характерно линейное увеличение цитотоксичности с повышением температуры: алкилирующие препараты (тиофосфамид), бифункциональные алкилаты (нитрозомочевины), митомицин С, *цис*-платина. Ко второй группе относятся препараты, которые демонстрируют не линейное, а пороговое увеличение цитотоксичности с возрастанием температуры. В интервале температур 37—42 °С (43 °С) эти препараты обнаруживают лишь незначительные изменения цитотоксичности, но выше 42—43 °С устанавливается четкий синергизм действия гипертермии и препаратов. К ним относятся адриамицин, блеомицин и актиномицин D. Третья группа включает препараты, которые не цитотоксичны при температуре 37 °С, но становятся таковыми при высоких температурах: например, цистамин, амфотерицин В, лидокаин. В четвертой группе представлены химиотерапевтические препараты, которые не изменяют свою цитотоксичность при температурах 37—45 °С. К ним относятся метотрексат, 5-фторурацил, винкристин, винбластин.

Установлено, что цитотоксическое действие блеомицина в культуре клеток повышается при температуре 43 °С [260, 430]. В экспериментах *in vivo* Magmoe и соавт. [410] подтвердили это, показав, что при нагревании перевивной карциномы КНТ молочной железы до 43 °С имеет место синергизм, тогда как при температуре 42 °С этот эффект не наблюдается.

Szezepanski и von Trott [580] изучали действие блеомицина и гипертермии (43,5 или 44,5 °С, 20 мин) на перевивную аденокарциному-284 мышей. При введении препарата за 30 мин до гипертермии коэффициент термического усиления составил 1,5, а при введении его через 30 мин после нагревания — 2,7.

Исследование Hassanzadeh и Charman [281], проведенное на мышах с перевивной опухолью, показало, что при гипертермии (43 °С) значительно усиливается противоопухолевое действие блеомицина, причем максимальный терапевтический эффект обнаружен при одновременном воздействии препаратом и гипертермией.

Mizuno и соавт. [430] в опытах *in vitro* на клетках мышинной лейкемии L5178y и клетках карциномы FM3A молочной железы мышей определяли эффективность сочетания различных противоопухолевых препаратов с гипертермией (42—43 °С, 20—120 мин). Установлено, что цитостатический эффект блеомицина существенно возрастает при температуре 43 °С, причем при 42 °С усиление эффекта не столь выражено. Нагревание клеток с адриамицином приводило к уменьшению их выживаемости, но при экспозиции свыше 30 мин клетки становились резистентными. Отмечено усиление действия актино-

мицина D и митомицина C при температуре 42 °C, но не выявлено повышение при гипертермии цитостатического эффекта дауномицина, цитозинарабинозида, 5-фторурацила и винкристина.

Существует весьма четкий синергизм между гипертермией и адриамицином, что показано в культуре клеток [514]. Но в отличие от блеомицина, где экспозиция при температуре 43 °C ингибирует восстановление потенциально летальных повреждений, синергизм, установленный для адриамицина и нагревания, может быть результатом увеличения проницаемости клеток для адриамицина после нагревания [123]. Установлено также, что чувствительность клеток к адриамицину при температуре 43 °C ограничивается коротким временем экспозиции при гипертермии, и клетки приобретают резистентность к цитостатическому действию адриамицина после нагревания в течение более 30 мин [430]. Возникновение толерантности к адриамицину после нагревания при температуре 43 °C в течение 1 ч у опухолевых клеток EMT6 наблюдали Morgan и Bleehen [434], а после гипертермии при 42 °C (6 ч) установлено усиление цитотоксического эффекта. В то же время в опытах *in vivo* не удалось наблюдать синергизма действия адриамицина и гипертермии на опухоль КНТ [410]. Такой же результат получен и при общей гипертермии мышей с перевивными опухолями [515].

Dahl и Mella [168] изучили влияние локальной гипертермии (44 °C, 1 ч) и ряда противоопухолевых препаратов на нейрогенную перевивную опухоль BT42 крыс. Адриамицин вводили за 30 мин до гипертермии. Несмотря на более выраженную задержку роста опухоли при совместном применении адриамицина и гипертермии, излечения животных не наблюдалось. Введение циклофосфамида за 1 ч до гипертермии вызывало усиление противоопухолевого эффекта, причем в ряде случаев отмечено излечение животных. Блеомицин не оказывал влияния на рост опухоли, но в сочетании с гипертермией противоопухолевый эффект был весьма отчетлив.

Имеются данные, что в клетках, подвергнутых нагреванию при температуре 43 °C с *цис*-платиной, обнаруживается большее количество сшивок ДНК сразу же после воздействия, чем при 37 °C [294, 424]. В работах Barlogie и соавт. [115], Fisher и Hahn [219], Roizin-Towle и соавт. [514] показано значительное усиление гибели клеток при воздействии *цис*-платиной в условиях гипертермии. Цитотоксичность *цис*-платины возрастает плавно с повышением температуры до 42 °C, оставаясь без существенных изменений при повышении ее до 44 °C. Одновременное применение *цис*-платины с гипертермией вызывает максимальный эффект [123].

Adwankar и Chituis [87] установили синергизм действия адриамицина, винкристина и 5-фторурацила с гипертермией (42 °C, 1 ч) на клетки лейкемии P388, когда препараты добавляли в инкубационную среду сразу после нагрева. Усиления же действия циклофосфамида и цитозинарабинозида обнаружить не удалось.

Определяя влияние гипертермии (42 °C, 1 ч) на цитостатический эффект различных препаратов антрациклинового ряда, Ohnoshi и соавт. [456] обнаружили следующее: на клетках злокачественной

меланомы гипертермия потенцировала действие адриамицина, даунорубицина, митоксантрона и квеламина; на клетках лимфомы Беркита гипертермическое потенцирование отмечено для адриамицина и митоксантрона. Показано также, что величина выжившей фракции клеток при нормотермической инкубации их с адриамицином не изменялась, если клетки предварительно нагревали при температуре 42 °C в течение 60 мин, но если после гипертермии (42 °C, 60 мин) клетки обрабатывали адриамицином при температуре 42 °C, цитотоксический эффект препарата возрастал.

Нерман и соавт. [297] изучили влияние «step-down»-гипертермии на противоопухолевый эффект ряда препаратов и высказали предположение о перспективности применения адриамицина и блеомицина со «step-down»-гипертермией.

На модели перевивной опухоли молочной железы мышей показано, что усиление действия *цис*-платины при гипертермии наблюдается при нагревании до температуры 44—45 °C после внутрибрюшинного введения препарата [188]. Alberts и соавт. [89] также выявили синергизм *in vivo*, причем наибольший эффект был получен при введении *цис*-платины непосредственно перед гипертермией.

Mella и Dahl [418] изучили действие локальной гипертермии (44 °C, 60 мин) с *цис*-платиной и BCNU на перевивную нейрогенную опухоль крыс и показали, что применение обоих препаратов непосредственно перед гипертермией приводит к значительному усилению их противоопухолевого эффекта. Wile и соавт. [637] не наблюдали усиления противоопухолевого эффекта *цис*-платины в условиях общей гипертермии кроликов с опухолью VX-2 (41 °C, 28 мин).

Bertino и соавт. [123] изучили взаимодействие метотрексата и 5-фторурацила с гипертермией (41—42 °C, 1—2 ч) на примере лимфобластов мыши и человека. Не удалось обнаружить усиления цитотоксического действия препаратов, что авторы объясняют изменением кинетики клеток после гипертермии, в частности уменьшением их количества в S-фазе, наиболее чувствительной к антиметаболитам. Не наблюдали усиления противоопухолевого эффекта метотрексата в условиях гипертермии (42 °C) Muckle и Dickson [437], не получили повышения эффективности 5-фторурацила при введении его на фоне общей гипертермии Rose и соавт. [515]. Hugander и соавт. [308] изучили эффект локальной микроволновой гипертермии (2450 МГц, 42 °C, 1 ч) в сочетании с внутривенной инфузией 5-фторурацила, которая начиналась через 30 мин после начала гипертермии, на перевивную гепатому крыс. Установлена значительная задержка роста опухоли на 7-е сутки после воздействия. Этот эффект, однако, был не лучше, чем после применения одной гипертермии. Показано, что гипертермия приводит к быстрому уменьшению концентрации препарата в сыворотке, вероятно, благодаря усиленному его катаболизму.

Нерман и соавт. [296] наблюдали, что резистентные к метотрексату клетки СНО становились чувствительными к нему в результате гипертермии (43 °C). Klein [360] на резистентных к метотрексату мутантах клеток мышинной лейкемии P388 получил подобные ре-

зультаты, применив нагревание клеток при температуре 41,5 °C в течение 1 ч.

Neumann и соавт. [448] нагревали культуру клеток ряда опухолей человека при температуре 40,5 °C в течение 2 ч. Установлено, что в условиях гипертермии усиливается цитотоксический эффект винкристина на клетки злокачественной меланомы и адриамицина на клетки хондросаркомы. Но не наблюдалось усиления действия винкристина на клетки бронхиальной карциномы и актиномицина D — на клетки злокачественной меланомы. В работе Rose и соавт. [515] общая гипертермия мышей с лейкемией P388 не усиливала действия винкристина. Не удалось обнаружить синергизма действия цитозинарабинозида и гипертермии (42 °C, 60 мин) Mizuno и соавт. [430].

Имеются сведения об усилении при гипертермии противоопухолевого эффекта митомицина C [415], синергизм установлен как в нормоксических, так и в гипоксических условиях [585]. Koga и соавт. [362], применив гипертермическую перфузию (41,5 °C, 60 мин) в сочетании с митомицином C у крыс с перевивной гепатомой 100В, установили, что в этих условиях значительно увеличивается средняя продолжительность жизни животных. Усиление противоопухолевого эффекта митомицина C при локальной гипертермии наблюдал Hirai (цит. по [362]) на примере рака Эрлиха мышей и опухоли VX-2 кроликов. Повышение цитотоксичности митомицина C гипертермией наблюдали Teicher и соавт. [585], причем наиболее существенно этот эффект проявлялся в гипоксических условиях.

В работе Joiner и соавт. [327], в которой препараты вводили внутривенно перед гипертермией (43 °C, 1 ч), показано, что при меланоме B16 коэффициент термального усиления (КТУ) составил для мелфалана — 1,55, для CCNU — 1,38, при раке легких Льюиса — для мелфалана — 2,43, для CCNU — 1,58. Максимальный эффект при введении CCNU наблюдался за 30 мин до гипертермии. Senapati и соавт. [533] установили, что в условиях гипертермии (43 °C, 30 мин) значительно усиливается противоопухолевый эффект мелфалана в отношении рака молочной железы человека, растущего у бестимусных мышей.

Ugano и Kim [594] на примере мышинной фибросаркомы показали, что введение циклофосфамида за 30 мин до начала гипертермии (41,5 °C, 60 мин) усиливает противоопухолевое действие препарата, которое возрастает с увеличением его дозы. Примечательно, что включение в схему лечения гипергликемии, которая создавалась до начала гипертермии, увеличивало КТУ до 2,86 (без гипергликемии КТУ составил 1,31).

Сочетание актиномицина D и нагрева при температуре 43 °C, изученное на культуре клеток в фазе плато, приводило к синергизму только тогда, когда нагревание применялось одновременно с введением препарата [487]. Более длительная экспозиция при температуре 43 °C или предварительное нагревание вызывало резистентность клеток к актиномицину D.

Clawson и соавт. [456] обнаружили, что активация циклофосфамида микросомальными оксидазами в печени уменьшается при

Таблица 5. Влияние однократного введения различных доз химиопрепаратов на летальность белых мышей в условиях общей гипертермии

Препарат, мг/кг	Число мышей		
	всего в опыте	перенесших гипертермию	выживших спустя 3 недели
Контроль (общая гипертермия)	8	6	6
Циклофосфамид			
300	8	6	6
200	8	6	6
100	8	6	6
Проспидин			
900	8	7	4
600	8	7	5
300	8	7	6
Адриамицин			
4	20	14	11
Блеомин			
25	20	6	4
Дактиномицин			
0,05	20	20	19

повышении внутрипеченочной температуры до 40—42 °С, причем активность ферментов снижалась параллельно повышению температуры. При этом увеличивалась экскреция с мочой неметаболизированного циклофосфамида. Эти результаты указывают на то, что если при гипертермии в печени температура повышается до 40—42 °С, то применение циклофосфамида нецелесообразно.

Ostrow и соавт. [463] сравнили фармакокинетику циклофосфамида при нормотермии и при общей гипертермии (41,8 °С) и показали, что гипертермия увеличивает экскрецию с мочой неметабо-

лизированного препарата и уменьшает выделение алкилирующей активной формы. Dahl и Mella [169] изучили противоопухолевый эффект циклофосфамида в сочетании с локальной гипертермией (44 °С, 1 ч) на перевивную опухоль крыс и показали, что при введении препарата непосредственно перед нагреванием или за 1 ч до гипертермии значительно возрастает противоопухолевое действие, причем при таком временном сочетании двух факторов оно наиболее выражено.

В. Ф. Лопатин и А. Н. Деденков [41] на мышах с саркомой 180 установили, что применение локальной гипертермии (УВЧ, 42 °С) через 5 мин после внутривенного введения карминомицина приводит к существенному возрастанию противоопухолевого эффекта препарата. Показано также избирательное повышение концентрации карминомицина в опухоли под влиянием гипертермии.

Нами изучен противоопухолевый эффект ряда химиотерапевтических препаратов при общей и локальной гипертермии на карциноме легких Льюиса и саркоме 45. Эксперименты проведены на беспородных мышах и крысах и мышах линии С57В1. Общую электромагнитную гипертермию — (40,5 ± 0,3) °С, 60 мин — и химиотерапию мышам проводили на 5-е сутки после перевивки им подкожно карциномы Льюиса. Химиотерапевтические препараты вводили внутрибрюшинно за 5—15 мин до начала нагрева. Критерием эффекта проводимого лечения являлось увеличение продолжительности жизни животных в процентах к контролю. В табл. 5 представлены результаты влияния однократных доз препарата на летальность мышей в условиях общей гипертермии при введении их в максимально пе-

реносимой дозе (МПД), $\frac{2}{3}$ МПД и $\frac{1}{3}$ МПД. Для дальнейшей работы выбирались дозы препаратов, не приводящие к гибели животных после сеанса общей гипертермии. Результаты опытов по изучению чувствительности карциномы Льюиса к химиотерапевтическим препаратам в условиях общей гипертермии представлены в табл. 6.

Однократный сеанс общей гипертермии, проведенный у мышей на 5-е сутки после перевивки, не оказывал существенного влияния на среднюю продолжительность жизни животных. Внутривентрикулярное однократное введение циклофосфамида вызывало увеличение продолжительности жизни животных на 69,1 %, проспидина — на 23, адриамицина — на 50,4, блеомицина — на 47,2 %. Не получен эффект при использовании сарколизина и дактиномицина. Использование циклофосфамида в сочетании с общей гипертермией привело к увеличению продолжительности жизни мышей по сравнению с контрольной группой на 134,5 %, проспидина — на 11,1, адриамицина — на 46,6, блеомицина — на 61,2 %.

Таким образом, общая гипертермия вызывала значительное усиление цитотоксического действия только циклофосфамида и незначительное блеомицина на карциному легких Льюиса. Фактор терапевтического выигрыша (ФТВ), определяемый как отношение комбинированного действия гипертермии и химиотерапии к действию только одного препарата, составил 1,94 для циклофосфамида и 1,29 для блеомицина. Полученные величины ФТВ для циклофосфамида довольно значительны, что может указывать на аддитивный эффект.

Комбинации проспидина, адриамицина, дактиномицина, метотрексата и общей гипертермии практически не вызывали увеличения продолжительности жизни животных по сравнению с таковой при действии только химиотерапевтических препаратов. Введение мышам сарколизина в сочетании с общей гипертермией приводило к резкому снижению СПЖ. Таким образом, из семи препаратов в условиях общей гипертермии усиливалось действие циклофосфамида и менее выражено — блеомицина.

Изучена противоопухолевая активность ряда препаратов в условиях локальной гипертермии (43 °С, 30 мин), которую создавали с помощью электромагнитного поля частотой 2450 МГц на 8—9-е сутки после перевивки крысам саркомы 45 под кожу, когда объем ее достигал 1,0 см³. Химиотерапевтические препараты вводили внутривентрикулярно за 10 мин до начала гипертермии. Критериями оценки эффективности термохимиотерапии служили СПЖ животных и торможение роста опухоли. Как видно из табл. 7, в условиях локальной гипертермии усиливался противоопухолевый эффект только сарколизина и циклофосфамида.

Модифицирующее действие локальной гипертермии на химиочувствительность опухоли изучали также на животных с перевитой в подушечку задней лапки саркомой 45. На 14-е сутки после перевивки, когда толщина опухоли достигала 4 мм, проводили сеанс локальной гипертермии с помощью водяной бани. Химиотерапевтические препараты (циклофосфамид, адриамицин и платидиам в дозах 100, 5 и 5 мг/кг соответственно) вводили внутривентрикулярно за

Таблица 6. Влияние общей гипертермии, химио- и термохимиотерапии на среднюю продолжительность жизни (СПЖ) мышей с карциномой легких Льюиса

№ п/п	Воздействие	Число мышей		СПЖ, сут	Увеличение продолжительности жизни, %	p
		всего в опытах	перенесших воздействие			
1	Контроль	27	—	44,3±1,4	—	—
2	Гипертермия	20	20	49,9±2,4	12,6	$p_{1-2} < 0,1$
3	Циклофосфамид, 150 мг/кг	20	20	74,9±7,1	69,1	$p_{1-3} < 0,001$
4	Циклофосфамид + гипертермия	20	17	103,9±5,6	134,5	$p_{1-4}, 2-4, 3-4 < 0,01$
5	Проспидин, 250 мг/кг	20	20	54,5±2,3	23,0	$p_{1-5} < 0,01$
6	Проспидин + гипертермия	20	17	49,3±1,4	11,1	$p_{1-6} < 0,05,$ $p_{2-6} > 0,1,$ $p_{5-6} > 0,1$
1	Контроль	58	—	36,9±1,4	—	—
2	Гипертермия	40	35	39,8±2,3	7,8	$p_{1-2} > 0,1$
3	Адриамицин, 4 мг/кг	30	30	55,5±5,1	50,4	$p_{1-3} < 0,001$
4	Адриамицин + гипертермия	30	25	54,1±5,1	46,6	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,02$ $p_{3-4} > 0,1$
5	Блеомицин, 25 мг/кг	30	30	54,3±4,7	47,2	$p_{1-5} < 0,001$ $p_{1-6} < 0,01$
6	Блеомицин + гипертермия	30	27	59,3±6,4	61,2	$p_{2-6} < 0,05$ $p_{5-6} > 0,1$
1	Контроль	35	—	37,3±1,3	—	—
2	Гипертермия	20	19	38,1±1,9	2,1	$p_{1-2} > 0,1$
3	Метотрексат, 5 мг/кг	30	30	38,9±1,6	4,2	$p_{1-3} > 0,1$
4	Метотрексат + гипертермия	20	18	38,5±3,2	3,2	$p_{1-4}, 2-4 > 0,1$
1	Контроль	30	—	46,6±1,9	—	—
2	Гипертермия	20	19	48,1±3,2	3,2	$p_{1-2} > 0,1$
3	Сарколизин, 10 мг/кг	15	15	49,0±4,5	5,2	$p_{1-3} > 0,1$
4	Сарколизин + гипертермия	20	15	11,7±2,9	-74,9	$p_{1-4}, 2-4, 3-4 < 0,001$
5	Дактиномицин, 0,05 мг/кг	20	20	50,9±2,7	9,2	$p_{1-5} > 0,1$
6	Дактиномицин + гипертермия	20	15	46,6±3,3	—	$p_{1-6}, 2-6, 5-6 > 0,1$

Таблица 7. Влияние однократного сеанса локальной гипертермии (43°C, 30 мин) в сочетании с химиотерапией на саркому 45

№ п/п	Воздействие	Всего животных	СПЖ, сут	Излеченность, %	Торможение роста опухоли к 30-м суткам, %	p (для СПЖ)
1	Контроль	11	42,9±2,8	—	—	—
2	Гипертермия	10	43,7±4,5	—	—21	$p_{1-2} > 0,1$
3	Тиофосфамид, 2 мг/кг	11	51,9±4,6	—	32,8	$p_{1-3} < 0,1$
4	Тиофосфамид + гипертермия	10	67,9±11,9	—	22	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4, 3-4} < 0,1$
5	Винкристин, 0,5 мг/кг	12	54,2±2,1	—	59,1	$p_{1-5} < 0,01$
6	Винкристин + гипертермия	14	49,3±5,4	—	15,5	$p_{5-6} > 0,1$
1	Контроль	16	48,0±2,8	—	—	—
2	Гипертермия	15	47,2±2,5	—	15,4	$p_{1-2} > 0,1$
3	Сарколизин, 5 мг/кг	18	50,7±2,1	—	31,1	$p_{1-3} > 0,1$
4	Сарколизин + гипертермия	12	62,0±5,2	25	69,3	$p_{1-4} < 0,02$ $p_{2-4} < 0,01$
5	Адриамицин, 5 мг/кг	13	60,1±3,9	—	39,0	$p_{1-5} < 0,02$
6	Адриамицин + гипертермия	10	58,0±4,0	—	55,4	$p_{1-6} < 0,05$ $p_{2-6} < 0,02$ $p_{5-6} > 0,1$
7	Циклофосфамид, 100 мг/кг	16	66,5±4,1	—	71,4	$p_{1-7} < 0,001$
8	Циклофосфамид + гипертермия	10	53,8±7,9	20	89,2	$p_{7-8} > 0,1$

0,5; 4 ч до или через 0,5; 4 ч после начала гипертермии. Полученные данные, представленные на рис. 13—15, свидетельствуют о том, что локальная гипертермия (43 °C, 60 мин) усиливает противоопухолевое действие изученных препаратов на саркому 45.

Механизмы взаимодействия гипертермии с химиотерапевтическими препаратами весьма сложны и мало изучены. В настоящее время предполагают, что усиление цитотоксического эффекта препаратов в условиях гипертермии обусловлено следующими моментами: усилением реакции препарата с молекулами-мишенями; повышением активации препарата; тепловой ингибцией восстановления сублетальных или потенциально летальных повреждений; увеличением проницаемости клеток для препаратов; взаимодействием с мембрано-активными препаратами, не цитотоксичными при температуре 37 °C [134].

Установлено линейное взаимоотношение времени, температуры и дозы препаратов, в частности алкилирующих, что объясняют уве-

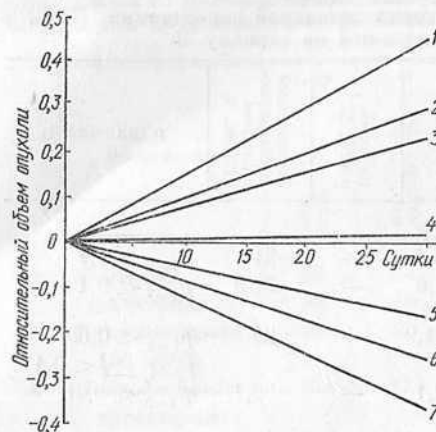


Рис. 13. Рост саркомы-45 после однократного сеанса локальной гипертермии (43 °С, 60 мин) в сочетании с платидином:

1—контроль; 2 — платидин; 3 — платидин за 4 ч до гипертермии; 4—гипертермия; 5—платидин через 4 ч после гипертермии

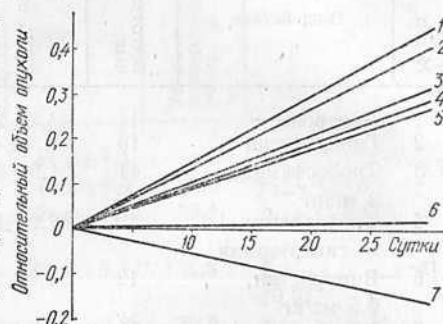


Рис. 14. Рост саркомы-45 после однократного сеанса локальной гипертермии (43 °С, 60 мин) в сочетании с адриамицином:

1 — контроль; 2 — адриамицин; 3 — адриамицин через 4 ч после гипертермии; 4—гипертермия; 5—адриамицин за 4 ч до гипертермии; 6—адриамицин за 30 мин до гипертермии; 7—адриамицин на 30-й минуте гипертермии

личением взаимодействия препаратов с их мишенями. Активность блеомицина увеличивается за счет ингибции восстановления потенциально летальных повреждений [262]. Повышение цитотоксичности адриамицина обусловлено, вероятно, индуцированным гипертермией увеличением клеточной проницаемости для препаратов.

Повышение цитотоксичности алкилирующих препаратов наблюдается при температурах выше и ниже 42 °С. Эффекты блеомицина и адриамицина отмечаются лишь при температуре выше 42 °С, причем

обнаружено уменьшение токсичности адриамицина по мере возрастания продолжительности гипертермии. При высокой температуре нитрозомочевина становится нестабильной.

Уточнение механизмов усиления гипертермией цитотоксичности указанных препаратов и детальное изучение многих других являются актуальной задачей термохимиотерапии [263]. Повышение эффективности химиотерапии при гипертермии, отмеченное в эксперименте и в клинике, о чем речь идет ниже, диктует необходимость усиления работы в этой области.

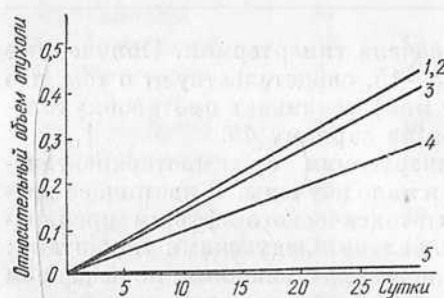


Рис. 15. Рост саркомы-45 после однократного сеанса локальной гипертермии (43 °С, 60 мин) в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ):

1 — контроль; 2 — гипертермия; 3 — ЦФ; 4 — ЦФ на 30-й минуте гипертермии; 5 — ЦФ за 30 мин до гипертермии; 6 — ЦФ за 4 ч до гипертермии; 7—ЦФ через 4 ч после гипертермии

Терапевтический выигрыш возможен тогда, когда при максимальном поражении опухолевых минимально повреждаются нормальные ткани. К сожалению, различными авторами установлено, что токсичность циклофосамида, *цис*-платины, BCNU, MeCCNU, винкристина по отношению к ряду нормальных тканей повышается при гипертермии [134]. Вопрос этот также изучен весьма мало, причем необходимо исследовать эффект гипертермии с химиотерапией на опухолевые и нормальные ткани у одного и того же животного с применением одинаковых критериев, что далеко не всегда выполняется.

1.7. Терморадитерапия

Имеется значительное число работ, в которых показан синергизм действия гипертермии и ионизирующего излучения на рост опухолей. Полагают, что модифицирующее действие гипертермии на эффекты облучения состоит из следующих основных моментов [216]:

- увеличение чувствительности к радиации, в частности уменьшение величины D_0 ;

- уменьшение способности клеток восстанавливать сублетальные и потенциально летальные повреждения;

- селективное влияние на клетки, находящиеся в радиорезистентной фазе митотического цикла (поздняя S-фаза).

Рассмотрим лишь основные моменты терморадитерапии, которые позволяют планировать рациональное применение двух противоопухолевых факторов.

На клетках HeLa показано, что нагрев клеток (42°C , 3 ч) после облучения значительно снижает их выживаемость [347]. Такое же комплексное воздействие на мышечные фибробласты 3T3 не вызывает заметного повышения радиочувствительности, что авторы [347] объясняют различной термочувствительностью опухолевых и нормальных клеток в фазе экспоненциального роста.

Умеренная гипертермия (41°C , 1 ч или 43°C , 10 мин) не влияла на жизнеспособность клеток карциномы мочевых путей крысы, но значительно снижала выживаемость облучаемых клеток [328]. Установлено, что нагревание при температуре 41°C эффективно тогда, когда проводится сразу же после облучения. При температурах 43°C или 45°C эффект отмечен при нагревании как до, так и после облучения. Временной промежуток в 5–10 мин приводил к очень быстрому уменьшению потенцирующего эффекта.

Murthy и соавт. [438], применив гипертермию (41°C , 1 ч) перед или после облучения клеток V-79 в фазе плато, не выявили существенных различий в степени усиления гибели клеток при различных вариантах сочетания двух воздействий. Установлено, что восстановление потенциально летальных или сублетальных повреждений не тормозится гипертермией, примененной перед облучением. Авторы предположили, что потенцирование гипертермией радиационного эффекта на клетки в фазе плато может не зависеть от ингибции восстановления повреждений.

Применение гипертермии (42 °С, 1 ч) с последующим облучением у крыс с различными опухолями показало [68], что нагревание усиливает противоопухолевый эффект облучения на рабдомиосаркому и не потенцирует его действие на быстрорастущую фибросаркому.

Nahn и соавт. [266] показали, что локальная гипертермия (43,1 °С, 20 мин), примененная непосредственно после облучения, существенно усиливает действие облучения, причем не только на радиочувствительные опухоли, но и на относительно радиорезистентные. Установлено, что гипертермия позволяет значительно уменьшить дозу облучения, необходимого для получения изологичного эффекта. Получены также данные, что противоопухолевый эффект комбинации облучения + гипертермии не зависит от схемы фракционирования облучения, но на него оказывает влияние общая доза облучения [267].

Изучение влияния гипертермии (42,5 °С, 15 мин), примененной сразу же после облучения, на метастазирование остеогенной саркомы Дунп у мышей показало, что это воздействие, ни само по себе, ни в комбинации, не только не усиливает метастазирование [268], а оказывает заметный тормозящий эффект.

Wondergem и соавт. [640] установили, что гипертермия (43 °С, 1 ч), проводимая сразу после облучения, усиливает радиационный эффект на опухоль молочной железы мышей, который возрастает с увеличением дозы облучения. Вместе с тем потенцирование эффекта облучения не столь выражено, как предсказывалось теоретически. Авторы предположили, что эффект гипертермии обусловлен ее влиянием на фракцию хронически гипоксических опухолевых клеток.

Henderson и соавт. [286] изучили действие гипертермии и облучения на клетки 9L-KC из опухоли мозга крысы. Установлено, что при сочетании нагрева (45 °С, 15 мин) с облучением усиливается гибель клеток во всех фазах митотического цикла независимо от последовательности их применения с максимальным эффектом в G₁- и S-фазах. При увеличении интервала между воздействием от одного до четырех выживаемость клеток повышается во всех фазах цикла, причем в большей степени, если облучение предшествует гипертермии.

Комбинированное применение гипертермии (42,5 °С, 1 ч) и облучения показало, что при этом существенно возрастает противоопухолевый эффект радиации [422], причем он максимально выражен при одновременном применении этих воздействий [244]. Установлено также, что радиосенсибилизирующее действие гипертермии усиливается при низких рН.

В ряде работ, авторы которых изучали влияние гипертермии на некоторые нормальные ткани, показана довольно значительная их реакция на температуру 41—43 °С, способствующая усилению действия ионизирующей радиации. Полученные данные представлены в табл. 8. К сожалению, корректное сравнение КТУ, полученных в этих работах, не может быть выполнено, так как применены различные критерии выживаемости клеток, длительность нагрева и последовательность гипертермии и облучения. Все же необходимо отметить,

Таблица 8. Коэффициент термального усиления нормальных тканей в условиях гипертермии

Ткань	Критерий	Температура, °C	КТУ	Литература
Тонкий кишечник	Реакция крипт	41	1,09	[420]
		42	1,40	
		43	1,90	
Кожа	Кожная реакция	41	1,18	[510]
		43	2,05	
Яичко мышей	Выживаемость сперматогенных стволовых клеток	41	1,27	[499]
		42	1,80	
		43	3,97	
Спинной мозг крыс	Параплегия у 50 % животных	42	1,12	[425]
Тонкий кишечник	LD ₅₀	42	1,60	[218]
Костный мозг мыши	Выживаемость клеток	43	4,39	[510]

что клетки костного мозга наиболее чувствительны к гипертермии. Весьма существенна для реакции нормальных тканей величина температуры, с повышением которой реакция усиливается [36]. При температуре выше 42 °C КТУ не очень варьирует от ткани к ткани [218]. Приведенные здесь результаты указывают на то, что нормальные ткани отвечают на повышенную температуру выраженной реакцией, усиливающейся с повышением температуры. Все изученные ткани являются интенсивно пролиферирующими (исключение составляет спинной мозг, показавший наименьшую термочувствительность).

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что радиосенсибилизирующий эффект гипертермии зависит от последовательности применения нагревания и облучения: наибольший эффект достигается при одновременном их применении. Если облучение предшествует гипертермии, восстановление радиационных повреждений будет иметь место при их взаимодействии с тепловыми повреждениями; когда нагревание применяется первым, восстановление тепловых повреждений осуществляется на фоне их взаимодействия с радиационными повреждениями. Показано, что этот феномен хорошо коррелирует с величиной невосстановленных нитчатых разрывов ДНК [426]. Кинетика восстановления радиационных повреждений относительно независима от дозы облучения, тогда как степень восстановления термоповреждений снижается по мере возрастания их величины, что наблюдается при повышении температуры, увеличении продолжительности нагрева, снижении pH во время гипертермии [177, 222].

Установлено, что максимальный КТУ имеет место тогда, когда гипертермия и облучение применяются одновременно [469]. Если эти два воздействия разделены временным интервалом, то при гипертермии, которая следует после облучения, взаимодействие этих двух факторов ослабевает и снижается почти до нуля при интервале 4 ч. Полагают, что в это время они действуют уже независимо [216].

469]. В то же время наряду экспериментальных опухолей показано, что комбинация облучения с последующей гипертермией (более чем через 4 ч) позволяет получить положительный КТУ. При этом комбинированное воздействие оказывается более эффективным для опухоли, чем для нормальных тканей [216]. Это объясняется различиями как некоторых биологических характеристик опухолевых и нормальных тканей, так и величин их восстановления [216].

Максимальный КТУ для опухоли еще не означает, что этот режим терморadioвоздействия наилучший, так как при этом довольно часто определяется весьма высокий КТУ для нормальных тканей, что уменьшает ФТВ. В работе Overgaard [469] наибольший КТУ для опухоли имел место при одновременном применении гипертермии (43,5 °C, 60 мин) и облучения — 4,91, но и для кожи он составил при этом 5,40, что дало ФТВ, равный 0,91. При нагревании опухоли через 4 ч после облучения КТУ для нее составил 2,11, для кожи — 1,01, что позволило получить ФТВ, равный 2,09.

В ряде работ указывается на большую эффективность применения гипертермии после облучения [126, 429, 485], однако отмечен больший эффект комбинации гипертермия — облучение [244].

Если принять во внимание известные эффекты гипертермии, то представляется возможным обосновать следующие схемы сочетания гипертермии и облучения. Гипертермия селективно повреждает и радиосенсибилизирует клетки в S-фазе, которые относительно радиорезистентны. Гипертермия также повреждает хронически гипоксические клетки, также радиорезистентные, которые после нагрева приобретают радиочувствительность. Отсюда следует, что весьма целесообразно облучать опухоль после гипертермии, т. е. в условиях повышенной радиочувствительности. Но, как показано [469], наблюдается значительное поражение окружающих нормальных тканей, что может объясняться более длительным периодом восстановления гипертермических повреждений по сравнению с лучевыми. Кроме того, необходимо учесть, что гипертермия уже в течение 30—60 мин приводит к ингибции микроциркуляции в опухоли, способствующей увеличению в ней количества гипоксических клеток, которые являются радиорезистентными. Поэтому возникает необходимость сокращения интервала между гипертермией и облучением, который, если принять во внимание результаты некоторых работ [244], может быть сокращен до минимума или вообще ликвидирован. В этом случае речь пойдет уже об одновременном применении гипертермии и облучения. При такой ситуации можно говорить о прямой гипертермической радиосенсибилизации. *In vitro* получены доказательства этого эффекта: уменьшение величины D_0 и ингибция способности накапливать сублетальные лучевые повреждения [174, 177]. Но происходящие при этом повреждения нормальных тканей несколько снижают значимость данной схемы.

Если же гипертермию создавать после облучения, примененного даже в низких дозах, удается получить существенное усиление терапевтического эффекта. Полагают, что в данном случае гипертермия ингибирует восстановление сублетальных и потенциально ле-

тальных лучевых повреждений. Кроме того, в этих условиях гипертермия будет повреждать радиорезистентные клетки в S-фазе и хронически гипоксические клетки, что в идеальном случае должно обусловить почти полную гибель опухолевых клеток. Весьма ценно, что при этом меньше страдают нормальные клетки, позволяя считать данную схему, а именно «облучение, интервал 1—4 ч, гипертермия», наиболее оптимальной. Целесообразно «заполнить» интервал между облучением и гипертермией искусственной гипергликемией (1—1,5 ч), что снизит рН опухоли, приведет к торможению внутриопухолевого кровотока и позволит усилить термopовреждения. Создание в опухоли низкого рН после облучения будет тормозить восстановление клеток от лучевых повреждений, что, как показано, повысит противоопухолевый эффект лучевого воздействия [85].

Интересны результаты Miyakoshi и соавт. [429], изучавших эффекты сочетания облучения со «step-up» и «step-down»-гипертермией. Оказалось, что применение облучения со «step-down»-гипертермией (44 °С, 15 мин, затем 42 °С, 60 мин) в несколько раз повышает эффективность терморадикотерапии на примере клеток V-79.

Изучение взаимодействия гипертермии (43 °С, 1 ч) и облучения с различной линейной передачей энергии (ЛПЭ) показало, что эффект менее синергичен при облучении с высокой ЛПЭ, чем с низкой [230]. Наблюдалось только очень малое увеличение наклона кривой выживания клеток СНО при облучении с высокой ЛПЭ сразу же после нагрева.

Имеются данные, что при облучении во время гипертермии радиационный эффект более выражен тогда, когда доза уменьшается от 300 до 3 рад/мин [122]. В этой работе, однако, изменялась продолжительность гипертермии соответственно времени, необходимого для облучения. В исследовании Harisiadis и соавт. [277], в котором продолжительность гипертермии была постоянной (41 °С, 6 ч), радиосенсибилизирующий эффект при дозе 90 рад/мин слабо отличался от такового при дозе 3 рад/мин, когда облучение осуществлялось во время нагревания. Если же гипертермия непосредственно предшествовала облучению, радиосенсибилизирующий эффект был наибольшим при низких дозах облучения. Тем не менее больших различий в тепловом усилении эффекта радиации в малых и больших дозах не выявлено. Gerneg и соавт. [233], применив гипертермию (43 °С, 30 мин) непосредственно перед облучением, не получили отчетливой зависимости КТУ (при 10 %-ном уровне выживаемости) от величины дозы облучения. Так, КТУ уменьшался от 1,6 до 1,2 при снижении дозы от 300 до 6 рад/мин, повышаясь затем до 1,6 при уменьшении дозы до 0,6 рад/мин. Весьма сложно сделать какие-либо определенные выводы на основании полученных результатов, тем более что работы по этому вопросу все еще немногочисленны [524].

Имеются данные, что низкий рН и сниженный уровень питания, которые повышают термочувствительность, усиливают и гипертермическую радиосенсибилизацию [173]. Установлено также, что радиорезистентные гипоксические клетки при физиологическом рН и

достаточном питании в условиях гипертермии не становятся более радиосенсибилизированными, чем оксигенированные. Изменений коэффициента кислородного усиления (ККУ) не наблюдалось при воздействии гипертермией и облучением на гипоксические или ауоксические клетки [216].

Dewey и соавт. [175] изучили влияние гипертермии (44,1 °C, 15 мин, водяная баня) на противоопухолевый эффект облучения, проводимого в нормоксических и гипоксических условиях. Показано, что гипертермия после облучения оказывает одинаковый эффект на оксигенированные и острогипоксические клетки опухоли и кожи. При этом отмечено селективное действие на хронически гипоксические опухолевые клетки.

Существуют данные, что радиорезистентные клетки в S-фазе селективно сенсибилизируются гипертермией [177, 349]. Это приводит к элиминации радиорезистентных клеток и в конечном итоге к удалению их из клеточной популяции при комбинации гипертермии и облучения. Задержка прохождения клеток по митотическому циклу под влиянием нагревания приводит к накоплению их в G₂-фазе. Поэтому при комбинации гипертермии с фракционированным облучением оптимальное время для второй дозы может быть значительно изменено [173]. Существенно также и то, что в G₂-фазе клетки наиболее чувствительны к облучению.

Величина тепловой радиосенсибилизации клеток, как и термодигибели, зависит от комбинации время — температура. Приблизительно одинаковый тепловой эффект наблюдается при температуре выше 42,5 °C, при уменьшении продолжительности нагрева в 2 раза, при повышении температуры на 1 °C. При повышении температуры увеличение тепловой радиосенсибилизации менее значительно, чем усиление термоповреждений [521]. В работе Loshek и соавт. [393] показано, что энергия активации для тепловой радиосенсибилизации составляет около 91 ккал/моль, тогда как для тепловой гибели — 150. Максимальный эффект тепловой радиосенсибилизации имеет место при температуре 42,5—43 °C, снижение температуры уменьшает радиосенсибилизацию.

Обнаружено, что фракционированное воздействие не позволяет получить терапевтический выигрыш, когда применяются две или более дозы [562]. Опухолевые клетки становятся резистентными ко второму воздействию. Кроме того, гипертермия вызывает сосудистые нарушения, увеличивающие радиорезистентную фракцию гипоксических клеток. При этом высказано предположение, что ежедневные нагревы не рациональны и требуется около 7 сут для ликвидации термотолерантности.

Термотолерантность при сочетании гипертермии и облучения наблюдалась в ряде работ *in vivo*. Nielsen и соавт. [453] отметили, что продолжительность гипертермии, необходимая для получения 50 %-ного эффекта, существенно возрастала при увеличении интервала между периодами нагрева, примененного после облучения, до 16 ч. Overgaard и Nielsen [477] наблюдали, что при пяти фракциях (каждая представляет сочетание облучения и гипертермии), раз-

деленных интервалом 24 ч, эффект был не большим, чем при той же гипертермической дозе, примененной однократно с одним облучением. Если интервалы между фракциями увеличивали до 5 сут, предполагая исчезновение термотолерантности, эффект последующих доз нагрева существенно возрастал.

Механизм гипертермической радиосенсибилизации, как предполагают, связан с увеличением повреждений на уровне хроматина. Установлено, что выживаемость клеток линейно связана с частотой хромосомных аберраций при облучении клеток в какой-либо фазе цикла при наличии или отсутствии существенной радиосенсибилизации гипертермией [177]. Имеются данные, что гипертермия может увеличивать частоту мутаций и злокачественной трансформации [173], если применяется сама или с облучением. Показано, что гипертермия задерживает восстановление индуцированных облучением нитчатых разрывов ДНК, причем величина задержки коррелирует с увеличением тепловой гибели [177]. Примечательно, что при увеличении интервала между гипертермией и последующим облучением восстановление клеток и нитчатых разрывов ДНК совпадает по времени. Кроме того, существует положительная корреляция между тепловой ингибцией непланового синтеза ДНК, индуцированного облучением, и снижением активности клеточной полимеразы- β [173]. Эти эффекты могут быть обусловлены индуцированным гипертермией увеличением негистоновых белков, связанных с ДНК, которые могут изменять третичную структуру и доступность ферментов репарации к поврежденной ДНК [173]. Эффекты гипертермии на уровне хроматина могут быть обусловлены прямым ее влиянием на хроматин и ферменты репарации и косвенным действием, опосредованным повреждением клеточной мембраны.

Изучено действие терморадии на солидную опухоль Эрлиха и саркому 45. СВЧ-гипертермию создавали посредством СВЧ-генераторов с частотой 2450 МГц в режиме температуры 41,5 °C в течение 30—60 мин. Измерение температуры в опухоли осуществляли с помощью медьконстантановых термопар. Гамма-облучение (^{60}Co) проводили на установке Луч-1. Разовые дозы облучения составляли 5—10, суммарные — 10—20 Гр. Критериями оценки эффективности указанных воздействий служили: изменение объема опухоли, выживаемость животных, особенности морфологических изменений, возникающих в опухоли (степень выраженности деструктивных изменений, площадь некроза, митотический индекс).

Изучение динамики роста опухоли в указанных группах животных показало, что как при однократном, так и при повторном облучении в условиях гипертермии наблюдается значительно большее (не менее чем в 1,5 раза) торможение роста опухоли, чем при одной только радиотерапии. После терморадии продолжительность жизни мышей оказалась существенно большей, чем при одном облучении или нагревании: $50,6 \pm 2,9$, $42,8 \pm 2,6$ и $(38,6 \pm 2,0)$ сут соответственно.

С целью определения оптимального промежутка времени между СВЧ-нагревом и облучением изучена динамика роста опухоли при

Таблица 9. Влияние пятикратных сеансов локальной СВЧ-гипертермии (42 °С), терморadio- и радиотермотерапии на саркому 45 при интервале между воздействиями 72 ч

Воздействие	Всего животных	СПЖ павших животных, сут	Излеченность животных, %
Контроль	125	50,5±2,3	0
СВЧ-гипертермия, 42 °С, 15 мин	57	60,6±5,2	0
Радиотерапия	30	80,6±4,9	0
Терморadioтерапия	32	78,2±3,0	3 (9,3)
Радиотермотерапия	26	78,1±3,8	4 (15,3)
СВЧ-гипертермия, 42 °С, 30 мин	12	61,0±5,1	0
Терморadioтерапия	27	87,5±3,1	2 (7,4)
Радиотермотерапия	27	76,8±3,6	4 (14,8)
СВЧ-гипертермия, 42 °С, 60 мин	26	57,6±6,1	2 (7,7)
Терморadioтерапия	15	89,0±4,5	2 (13,2)
Радиотермотерапия	15	91,3±6,6	6 (40)

временных интервалах менее 5 мин, 24, 48 и 72 ч. Эффективность терморadioтерапии оказалась наибольшей в тех случаях, когда локальная СВЧ-гипертермия непосредственно предшествовала облучению, а наименьшей — при интервале в 72 ч. Установлено также, что наиболее выраженная регрессия имела место у животных при промежутках времени между терморadioтерапевтическими воздействиями в 24 ч. Что касается влияния последовательности применения гипертермических воздействий и облучения на рост опухоли, то этот вопрос еще нуждается в специальном изучении. По нашим данным оказалось, что при однократном сеансе терморadioтерапии в случаях, когда гипертермия предшествует облучению, коэффициент торможения роста саркомы 45 составил 10 %, а при обратной последовательности — 25 %. При двухфракционированном терморadioтерапевтическом воздействии это различие значительно уменьшается: коэффициент торможения роста опухоли в случае терморadioтерапии составил 37, а радиотермотерапии — 43 %.

Изучено также влияние многократных сеансов терморadio- и радиотермотерапии на саркому 45 (СВЧ, 2450 МГц, 42 °С, 15, 30 или 60 мин). Облучение опухоли осуществляли на аппарате РУМ-11 разовой дозой 6 Гр. Все воздействия проводили пятикратно с интервалами 72 ч. Критериями оценки лечебного эффекта были процент излеченности и СПЖ погибших животных.

Как видно из приведенных в табл. 9 данных, гипертермия на уровне температуры 42 °С усиливает противоопухолевый эффект облучения, особенно при увеличении продолжительности нагрева до 60 мин. Что касается эффекта терморadio- и радиотермотера-

пии, то при продолжительности гипертермии 15 и 30 мин различий не получено, а при 60 мин, судя по проценту излеченности, радиотермотерапия превосходит терморрадиотерапию.

Анализируя в целом представленные в этом разделе данные, можно заключить, что несмотря на значительное число сообщений и большой экспериментальный опыт, до сих пор остается открытым вопрос об оптимальной схеме комбинации гипертермии и облучения при лечении злокачественных опухолей. В частности, не установлены последовательность использования этих воздействий, их кратность, величина временных интервалов между сеансами лечения и т. д.

Глава 2

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

2.1. Гипергликемия, рН и рост опухолей

В 1924 г. Warburg [623] удалось установить, что обычно, однако не всегда, срезы различных опухолевых тканей продуцируют больше молочной кислоты, чем срезы нормальных. Этот факт наблюдался в анаэробных и аэробных условиях, в то же время дыхание в опухолях количественно не уменьшалось и эффект Пастера не снимался.

О причинах этого явления в опухоли высказывались различные предположения, но полной ясности нет и до настоящего времени. Тем не менее в многочисленных работах показано, что опухолевые ткани способны утилизировать и превращать в лактат значительно больше глюкозы, чем нормальные. Это, пожалуй, наиболее характерное свойство опухоли, явившееся отправной точкой для развития многих исследований как фундаментального, так и прикладного значения. В частности, изучалась взаимосвязь интенсивности гликолиза в опухолевой ткани и величины ее пролиферативной активности, что позволило установить следующее. В клетках саркомы мышей, которые вызывают при перевивке рост опухоли в 97 % случаев, активность анаэробного гликолиза в 3 раза выше, чем в клетках, вызывающих опухоли только в 1 % [398]. Burk и соавт. [142] на перевивных гепатомах с различным темпом роста установили существование прямой зависимости между скоростью роста и величиной анаэробного гликолиза. Оказалось, что даже самые медленно растущие гепатомы крыс имеют большую активность анаэробного гликолиза, чем нормальная печень и печень животного-опухоленосителя [642]; с уменьшением степени дифференцировки клеток различных линий гепатомы крыс увеличивается поглощение ими глюкозы [526].

В работах с опухолями человека получены аналогичные результаты. Установлено, что величина анаэробного гликолиза в карциноме толстого кишечника в 4—5 раз выше, чем в изолированной нормальной слизистой [248]. Jurga и соавт. [331] определили повышение уровня лактата в крови онкологических больных, обусловленное, вероятно, избыточным образованием его опухолью. Исследования В. С. Шамота [80] также выявили значительное повышение интенсивности гликолиза в ряде злокачественных опухолей человека.

Полученные данные подтверждают мнение о том, что значительное усиление анаэробного гликолиза является постоянным призна-

ком неопластической трансформации. Высказывается предположение, что повышенная молярная мощность гексокиназы, ключевого фермента гликолиза, находится в основе этого феномена, и на этом свойстве гексокиназы базируется способность опухолей поглощать огромные количества глюкозы [46]. Примечательно, что изоферментный спектр гексокиназы различных опухолей отличается от такового гомологичных нормальных тканей [25, 50, 627], причем в опухолях появляется изофермент гексокиназы с высоким сродством к глюкозе. Интересны данные о наличии в мембране раковых клеток всех ферментов гликолиза, что позволяет им усваивать глюкозу из окружающей среды, даже при низкой ее концентрации, и успешно конкурировать за нее с нормальными клетками, в мембране которых ферменты гликолиза не обнаружены [80].

Необходимо отметить, что довольно интенсивный гликолиз, в частности аэробный, имеет место в нормальных тканях, таких, как лимфатические узлы, эмбриональная ткань, слизистая кишечника, сетчатка глаза, сперматозоиды, гранулоциты [80]. Но опухолевые клетки утилизируют глюкозу со значительно большей скоростью, способствуя развитию гипогликемии и являясь своеобразной «ловушкой» глюкозы [80, 539a].

При столь интенсивном гликолизе естественно ожидать образование в опухоли большого количества лактата, который будет задерживаться в ее ткани или выходить в кровеносное русло. Увеличение лактатами у онкологических больных [331] и у экспериментальных животных с различными опухолями [56] указывает на выход лактата из опухоли в кровь. В то же время известно, что сосудистое пространство экспериментальных опухолей крыс в 3 раза меньше, чем печени [256], и в различных перевивных опухолях лабораторных животных скорость кровотока составляет 26,9 (1,0—78,0) мл/100 г массы в минуту, тогда как в нормальных тканях (почка, селезенка, подкожная клетчатка, скелетная мышца, миокард, кишечник, кожа) — 89,9 (8,0—344,0), в ряде опухолей человека — 21,2 (11—38) [406]. Если учесть, что в опухоли очень интенсивный гликолиз, в результате которого образуются большие количества лактата, то при плохом кровотоке естественно ожидать задержку в опухолевой ткани определенного количества лактата. Подтверждение этому находим в работах Cori и Cori [159], Reiss и Hochwald [502], впервые установивших этот феномен. Увеличение содержания лактата в опухоли должно оказывать влияние на pH ткани, который находится в тесной зависимости от концентрации лактата [494].

pH опухолевой ткани определяется уже на протяжении довольно продолжительного периода времени. В ранних работах Goldfeder [250], Partridge и соавт. [483] измерение pH осуществлялось электрометрически pH-хингидроновым и pH-стеклянным электродами как в тканевых гомогенатах, так и в удаленных кусочках ткани. Установлено, что в опухолях мышей, карциноме Флекснер — Джоблинга крыс и саркоме Роуса кур величина pH составляет 7,3—7,5, тогда как в мышце и печени — 6,6—6,9. Эти данные, указывающие на сдвиг реакции опухолевых тканей в щелочную сторону, получили

подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях [314, 329].

Имеются данные [639], что величина рН ряда опухолей крыс не отличается от таковой нормальных тканей. Dickson и Calderwood [182], Jähde и соавт. [322], применив стеклянный рН-электрод, не обнаружили различий по рН между саркомой Йошида, трансплантированной нейроэктодермальной опухолью, мышцей, печенью, мозгом и почками крыс. В то же время весьма значительное число исследований показало, что рН опухолевых тканей сдвинут в кислую сторону.

Еще в работе Harde и Henri [273] индикаторным методом показано, что в саркомах Иенсена и 37 рН составляет 5,8—6,2, что ниже, чем в нормальных тканях. Примечательна работа Voegtlin и соавт. [616], в которой впервые применен рН-электрод из конселективного стекла, вводимый в опухолевую ткань и измеряющий рН в условиях *in vivo*. Авторы установили, что рН саркомы Иенсена — 7,1, карциномы Флекснер — Джоблинга — 7,1, тогда как мышечной ткани — 7,55.

В последующих исследованиях различных авторов, применявших аналогичный метод измерения рН, и описанных в работе Vaurel и соавт. [608], весьма убедительно показано, что рН опухолей человека и животных ниже, чем нормальных тканей. В последнее время появились работы, в которых используются современные стеклянные рН-электроды с диаметром кончика от 1 до 200 мкм, высокой чувствительностью и минимальным дрейфом. Измерение рН опухолевой ткани с помощью таких электродов позволило заключить, что преобладающее большинство опухолей имеет «кислый» рН.

Установлено, что рН карциномы молочной железы мышей составляет 6,7, рабдомиосаркомы крыс — 7,15, мышцы — 7,6, ряда опухолей человека — 7,1—7,3, подкожной клетчатки — 7,6 [602, 608]. Авторы при этом отметили, что различие по рН между опухолевой и нормальными тканями у животных более существенно, чем у человека.

В наших исследованиях показано, что рН саркомы 45 у крыс ниже, чем мышц, — 6,9 и 7,35 соответственно. рН карциномы Герена, лимфосаркомы Плисса и саркомы Крокера — 6,7, 6,7 и 6,8, тогда как мышечной ткани — 7,4.

Большой интерес вызывают работы, в которых определяли внутриклеточный рН, так как снижение рН в ткани, т. е. в интерстициальной жидкости, еще не означает, что рН внутри клеток также снизился. Полученные результаты несколько противоречивы, что объясняется, вероятно, как несовершенством методов определения внутриклеточного рН, так и весьма ограниченным спектром исследованных опухолевых и нормальных тканей.

На отсутствие различий между клетками опухоли и клетками нормальной молочной железы мышей по величине внутриклеточного рН, измеренного колориметрическим методом, указано еще в работе Chambers и Ludford [150]. Dickson и Calderwood [182], применив более точный метод измерения внутриклеточного рН путем подсчета

распределения слабой кислоты 5,5'-диметил-2,4-оксазолидинедиона в воде, находящейся по обе стороны клеточной мембраны, получили следующие результаты: рН клеток саркомы Йошида — 7,2, мышцы — 6,85, печени — 7,2. Имеются данные, не во всем согласующиеся с приведенными: рН клеток асцитной карциномы Эрлиха — 7,2 [488], карциномы Уокера-256 — 7,1, печени — 7,3 [311], аденокарциномы молочной железы мышей — 7,2, мышцы — 7,2 [466]. Измерение внутриклеточного рН печени крыс при гепатоканцерогенезе показало [357], что кормление крыс канцерогеном сопровождается снижением внутриклеточного рН печени, который в появившихся впоследствии опухолевых узелках ниже, чем в прилежащей печеночной ткани. Кормление крыс неканцерогенным веществом не приводит к изменению внутриклеточного рН печени.

Заслуживает внимания работа [601], в которой применен флуоресцентный метод измерения внутриклеточного рН, позволивший определить, что рН клеток асцитного рака Эрлиха составляет 6,9, карциномы яичников человека — 5,9, клеток костного мозга крысы — 6,9—7,2.

Таким образом, на основании приведенных данных можно констатировать, что рН опухолей снижен по сравнению с рН нормальных тканей и составляет в среднем 6,9 и 7,3 соответственно.

Весьма важен вопрос о том, каковы значения рН, оптимальные для роста нормальных и опухолевых клеток. Как и следовало ожидать, для опухолевых клеток они смещены в кислую сторону. Установлено, что для роста нормальных клеток оптимальный рН составляет 7,5—7,9, для опухолевых — 7,0—7,2 [149, 192]. Вместе с тем снижение рН ниже 6,8 оказывает тормозящее действие на рост опухолевых клеток [149, 192, 320], хотя они менее подвержены ингибирующему действию низкого рН, чем нормальные. Естественно допустить, что снижение рН до значений значительно ниже 6,8 приведет к остановке роста опухоли.

На терапевтическое значение подкисления опухоли впервые указали Reiss и Hochwald [502], которые, вводя подкожно крысам с саркомой Иенсена 40 %-ный раствор глюкозы по различным схемам, обнаружили увеличение в 3—4 раза содержания в опухоли лактата, сопровождавшееся гибелью опухолевых клеток и появлением значительных очагов некроза. Авторы сделали вывод, что увеличение концентрации лактата в опухоли необходимо учитывать при разработке методов терапии рака. На большое значение для разрушения опухолевых клеток создания в опухоли кислой среды указывал Okuneff [458]. Ингибирующее действие на опухолевый рост системного ацидоза, обусловленного диетой, наблюдали Harquindey и Henderson [274].

В 1966 г. появилась работа von Ardenne и Rieger [400], в которой обосновывался метод снижения рН опухоли путем повышения уровня гликемии с помощью длительной внутривенной инфузии раствора глюкозы. Экспериментальные подтверждения такой возможности были получены еще в работах, в которых при внутривенных инъекциях глюкозы рН ряда опухолей снижался почти на 0,5 [250,

483]. Но возникали сомнения, не усилит ли гипергликемия рост опухоли за счет улучшения снабжения опухолевой ткани глюкозой, столь необходимой ей для развития. Ряд данных указывал на обоснованность сомнений и колебал возможность применения гипергликемии для воздействия на рост опухолей.

Risca и Todorutiu [506] наблюдали увеличение количества метастазов карциносаркомы Уокера-256 у крыс, получавших внутривенно по 1 мл 10 %-ного раствора глюкозы в день перевивки и в последующие двое суток. На уменьшение выживаемости мышей с асцитной опухолью Эрлиха, получавших глюкозу с питьевой водой в дозе 1 мг/мл ежедневно по 5—10 мл, указывали Gonsales и Amos [252].

Но имеется и другая группа фактов, причем более многочисленная. Показано, что если перед внутривенным введением опухолевых клеток у крыс создать гипергликемию за счет внутривенных инъекций глюкозы, то число образовавшихся метастазов будет значительно меньше, чем в контроле [225]. При кормлении мышей 8 %-ным раствором глюкозы, начиная со 2-х суток после перевивки и до 10—12-х суток, удавалось получить заметное торможение роста фибросаркомы MFS [402].

При подкожном введении крысам с саркомой М-1 глюкозы в дозе 2 г/кг массы по 6 раз в сутки в течение 17 сут, начиная с первых суток прививки, рост опухоли тормозился на 70 % [71]. У кроликов, получавших подкожно 40 %-ный раствор глюкозы в такой же дозе ежедневно со дня интратестикулярной перевивки карциномы Брауна — Пирс, наблюдалось уменьшение площади метастазов в 3 раза [11]. В этих работах не определялось содержание глюкозы в крови, хотя, по всей видимости, примененные схемы введения глюкозы не могли обусловить значительную гипергликемию. Поэтому интересные исследования, в которых создавалась длительная гипергликемия в режимах, рекомендовавшихся для снижения рН опухоли с терапевтической целью.

Нами проведены эксперименты на кроликах с интратестикулярно перевитой карциномой Брауна — Пирс. Животным на 6—7-е сутки после перевивки опухоли внутривенно вводили 20 %-ный раствор глюкозы в дозе 56 мг/кг в минуту в течение 2 ч, а затем в дозе 30 мг/кг в минуту еще 2 ч. В процессе инфузии глюкозы следили за уровнем гликемии, для чего каждые 60 мин определяли содержание глюкозы в крови. Кроликам проводили замещение теряемой жидкости введением в желудок воды в количестве, равном разнице между выделенной за 1 ч мочой и количеством введенной глюкозы. У животных отмечалась довольно высокая гликемия: исходный уровень — $(6,4 \pm 0,5)$ ммоль/л, на 240-й минуте — $34,5 \pm 1,5$. Благодаря проводимой коррекции водного баланса все кролики хорошо переносили процедуру. Результаты опытов показали, что однократная гипергликемическая процедура достоверно повышала продолжительность жизни животных с опухолями: $(17,0 \pm 0,7)$ сут (контроль), $26,0 \pm 2,9$ (гипергликемия, $p < 0,01$). Внутривенная инфузия крысам с перевитой подкожно карциномой Герена 20 %-ного раствора глюкозы в дозе 80 мг/кг в минуту

Таблица 10. Влияние гипергликемии на саркому-45

Гипергликемия	Опыт						Контроль		
	Всего животных	Торможение или стимуляция (—) роста опухоли, %			Время удвоения объема опухоли	СПЖ	СПЖ	Время удвоения объема опухоли	Всего животных
		3-и сутки	13-е сутки	20-е сутки					
Однократная внутривенно	40	9	—7	—4	7,9	49,3±2,2	46,1±1,4	9	48
внутрибрюшинно	66	17	—9	8	4,8	45,4±3,1	44,2±2,1	4,9	60
Трехкратная через 48 ч внутривенно	41	—10	—22	—62	13,8	45,0±2,6	47,3±1,8	16,9	40
через 48 ч внутрибрюшинно	20	9	0	—7	9,0	61,3±3,8	49,5±1,7	9,9	20
через 72 ч внутрибрюшинно	30	35	22	19	9,6	62,3±5,5	50,5±2,7	9,9	20

в течение 90 мин пятикратно через сутки приводила к задержке роста опухоли на 2—3 сут, после чего опухоль продолжала расти.

Изучено также влияние гипергликемии на саркому-45, характеризующуюся местным инфильтративным ростом и не дающую метастазов, и опухоль РЛ-67, дающую ранние и обширные метастазы. Исследовалось влияние однократных и многократных сеансов гипергликемии, которые начинали через 7 сут после перевивки саркомы 45. Гипергликемию создавали с помощью внутривенной 90-минутной инфузии глюкозы в дозе 1,5—3 г/кг за 30 мин (уровень гликемии 24,9—30,5 ммоль/л) или внутрибрюшинным введением 40 %-ного раствора в дозе 6 г/кг массы (гликемия в среднем 19 ммоль/л в течение 240 мин).

Как видно из табл. 10, гипергликемия незначительно стимулировала рост опухоли, однако продлевала срок жизни животных во всех группах, кроме опытов с трехкратными сеансами гипергликемии, создаваемой внутривенной инфузией растворов глюкозы каждые 48 ч.

Влияние гипергликемии на метастазирование опухоли РЛ-67 изучено на мышках-самцах линии С₅₇В1/6 массой 18—20 г. Искусственную гипергликемию создавали трехкратным внутрибрюшинным введением 40 %-ного раствора глюкозы (в первой и во второй инъекциях доза глюкозы 5 мг/кг массы, в третьей — 3 мг/кг, интервал между инъекциями — 30 мин). При такой схеме уровень глюкозы в крови составлял от (15,4 ± 1,9) до (44,1 ± 1,0) ммоль/л в течение 4 ч (рис. 16). Критериями оценки служили масса первичных опухолей, частота метастазирования в легкие (число мышечей с метастазами), среднее число метастазов в группе на одно животное, процент торможения роста первичной опухоли.

На рис. 17 приведены результаты первой серии опытов, в которых искусственную гипергликемию проводили на 3, 5 и 7-е сутки после

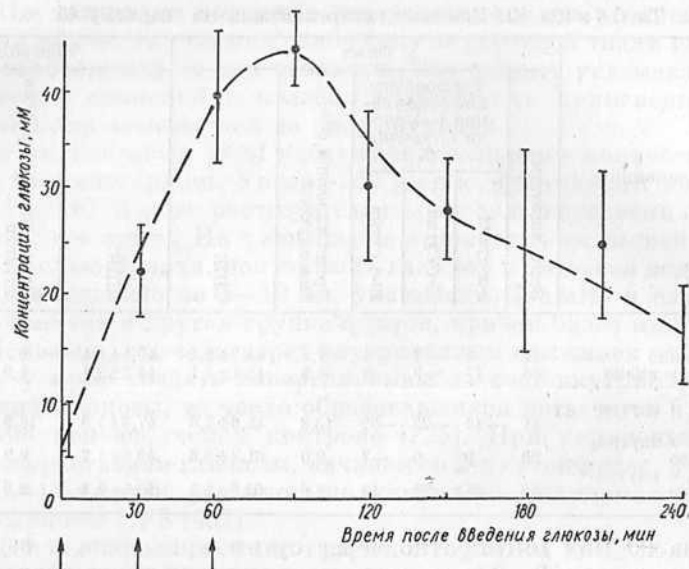


Рис. 16. Содержание глюкозы в крови мышей с опухолью РЛ-67 после трехкратного внутривенного введения раствора глюкозы. Стрелками показаны сроки введения глюкозы

перевивки, т. е. в период формирования опухолевой ткани и начала диссеминации. Во все сроки наблюдения число животных с метастазами в легких в контрольной группе было большим, чем в подопытной. Общее число метастатических узлов до 30-х суток после перевивки у животных подопытной группы оказалось в 4,5 раза меньше, чем в контрольной. Однако к 40-м суткам была отмечена противоположная зависимость: увеличение массы первичной опухоли происходило одинаково у животных обеих групп. Средняя продолжительность жизни мышей, подвергавшихся гипергликемии, составила $(43,65 \pm 1,5)$ сут, в контроле — $48,95 \pm 1,75$ ($p < 0,05$).

Во второй серии опытов гипергликемию создавали в сроки, соответствующие разным этапам метастатического процесса: 5—7-е сутки — период выхода опухолевых клеток в сосудистое русло, 15—17-е — период имплантации клеток в легкие, 25—27-е — терминальный период.

Как видно из табл. 11, применение искусственной гипергликемии в эти сроки оказывает неоднозначное влияние на интенсивность метастазирования. В ранний период двукратная гипергликемия незначительно стимулировала метастазирование и рост первичных опухолей (группа II). Гипергликемия, проведенная на 15—17-е сутки после перевивки, заметно увеличивала интенсивность метастазирования и рост первичных опухолей (группа III). При создании гипергликемии в терминальный период (группа IV) среднее число метастазов в легких и масса первичных опухолей практически не отличались от таковых у животных контрольной группы.

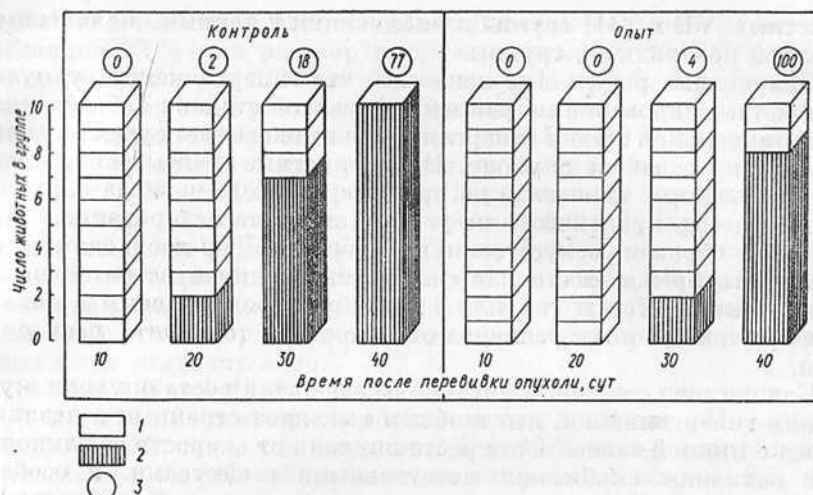


Рис. 17. Интенсивность метастазирования опухоли РЛ-67 после проведения гипергликемии на 3, 5 и 7-е сутки с момента перевивки:

1 — животные без метастазов; 2 — животные с метастазами в легкие; 3 — число метастазов в данной группе

У животных, которым проводили гипергликемию, состоящую из четырех сеансов, на 5—7-е и 15—17-е сутки, отмечалось наиболее существенное усиление роста первичных опухолей и интенсивности метастазирования (группа V). Наибольшее торможение роста первичного опухолевого узла и подавление метастазирования выявлены при проведении гипергликемии на 5—7-е и 25—27-е сутки (группа VI). Динамика метастазирования и рост первичной опухоли у

Таблица 11. Влияние гипергликемии на метастазирование и рост опухоли у мышей с опухолью РЛ-67

Группа	Сутки проведения гипергликемии	Всего мышей	Среднее количество метастазов на животное	Усиление (+) или подавление (—) метастазирования, % к контролю	Средняя масса опухоли, г	Торможение роста опухоли
I	Контроль	17	11,8±2,1	—	4,3±0,1	—
II	5-е; 7-е	13	17,3±3,7	+46,6	4,6±0,2	-6,2
III	15-е, 17-е	15	23,8±4,4 *	+101,6	4,9±0,5	-13,9
IV	25-е, 27-е	19	13,4±1,6	+13,55	4,1±0,2	4,45
V	5-е, 7-е + 15-е, 17-е	12	17,3±4,7	+46,6	6,7±0,5 *	-55,6
VI	5-е, 7-е + 25-е, 27-е	16	9,5±1,5	-19,5	3,6±0,4	16,9
VII	15-е, 17-е + 25-е, 27-е	15	12,3±2,7	+4,2	4,2±0,3	1,8
VIII	5-е, 7-е + 15-е, 17-е + 25-е, 27-е	22	12,4±1,6	+5,0	4,5±0,1	-4,17

* Результаты статистической достоверности по отношению к контролю.

животных VII и VIII групп были близкими к данным, полученным у мышей контрольной группы.

Полученные результаты показали, что гипергликемия стимулирует метастазирование на ранней и развитой стадиях заболевания. На терминальной стадии гипергликемия не оказывает существенного влияния на развитие опухоли. Неоднократные сеансы гипергликемии, проводимые животным на протяжении всего периода опухолевого процесса, практически не усугубляют метастазирование.

Таким образом, искусственную гипергликемию необходимо рассматривать прежде всего как фактор изменения чувствительности опухолевых клеток к тем или иным противоопухолевым агентам, хотя при тех или иных условиях она способна тормозить рост опухоли.

Каковы же возможные механизмы задержки роста опухоли в условиях гипергликемии, что в общем выглядит странным с позиций тезиса о прямой зависимости роста опухоли от скорости ее гликолиза и величины снабжения питательными веществами, в особенности глюкозой. Существует несколько гипотез, которые, хотя и имеют определенные различия, базируются на главном отличительном признаке опухоли — ее способности к интенсивному гликолизу.

В. С. Шапот [78—82] полагает, что искусственная гипергликемия уменьшает иммунодепрессию, вызванную гиперфункцией коры надпочечников, которая обусловлена необходимостью активации процессов глюконеогенеза вследствие «гипогликемического давления» опухоли на организм, усиливает резистентность нормальных тканей инфильтративному росту опухоли, а также избирательно повышает чувствительность опухоли к повреждающим воздействиям.

Von Ardenne [96] указывает на то, что при гипергликемии опухоль интенсивно утилизирует глюкозу, накапливает вследствие этого большие количества лактата, который задерживается в опухоли из-за дефектности ее кровотока и приводит к снижению внутриопухолевого pH. В этих условиях часть опухолевых клеток погибает, лизосомные ферменты при низком pH активируются, начинают лизировать окружающие клетки, что приводит к своеобразной «цепной цитолитической реакции».

Получены некоторые доказательства правомочности обеих гипотез [81], однако прямых подтверждений пока еще нет.

2.2. Подкисление опухолей при гипергликемии

Феномен подкисления опухолевой ткани, отмеченный еще Goldfeder [250] и Voegtlin и соавт. [616], наблюдали многие авторы. В работе Beck и соавт. [118] показано, что pH саркомы Уокера-319 снижен через 60 мин после внутрибрюшинной инъекции 3 мл 20 %-ного раствора глюкозы на 0,22, тогда как в мышце изменений pH не наблюдалось. Введение неметаболизирующего 20 %-ного раствора маннита не отражалось на величине pH.

Kahler и Robertson [334] вводили крысам с гепатомой 31 внутрибрюшинно 20 %-ный раствор глюкозы в дозе 600 мг/100 г массы, что приводило через 130 мин к снижению рН на 0,6. В работе Naeslund и Swenson [440] рН гепатомы мышей снижался на 0,5 в течение 60 мин после внутрибрюшинной инъекции 0,5 мл 40 %-ного раствора глюкозы. рН печени в этих условиях не изменялся.

Kahler и Moore [335], применив внутривенные инъекции 20 %-ного раствора глюкозы крысам с перевивной лимфосаркомой, установили снижение рН на 0,1—0,45. Авторы сделали заключение, что время, необходимое для получения минимального рН при внутривенном введении глюкозы, меньше, чем при внутрибрюшинном, хотя величина снижения рН при различных способах введения глюкозы изменяется незначительно.

Scheid и Kunze [527] показали, что подкожная инъекция 5 мл 20 %-ного раствора глюкозы обуславливает снижение рН саркомы Йошида на 0,2, тогда как введение 7,5 мл 40 %-ного раствора приводило к снижению рН этой же опухоли и саркомы Уокера на 0,5—0,8.

Ashby [110] вводил внутривенно больным злокачественной меланомой 500 мл 20 %-ного раствора глюкозы в течение 40 мин и получил снижение рН опухолевых узлов в среднем на 0,3.

Интерес представляет работа Rauen и соавт. [495], в которой внутрибрюшинно вводили 30 или 60 %-ный раствор глюкозы в дозе 6 г/кг массы. Через 2—3 ч после инъекции рН саркомы Иенсена снижался на 0,7. Несколько менее выраженное уменьшение величины рН наблюдалось в саркоме Йошида и в DS-карциносаркоме. Внутривенная инъекция 50 %-ного раствора глюкозы в дозе 6,6 г/кг массы крысам с DS-карциносаркомой приводила через 3 ч к снижению рН почти на 1,0, после чего происходило быстрое восстановление величины рН. Повторные введения глюкозы позволили снизить рН до 5,8—5,9 и поддерживать его в опухоли в течение 30—40 мин. Необходимо отметить, что во всех проведенных экспериментах рН в мышце оставался без каких-либо изменений, обусловив градиент рН между нормальной и опухолевой тканями порядка 1,5.

В приведенных выше работах глюкозу вводили в основном однократно или многократно, лишь в работе Ashby [110] была применена сравнительно длительная инфузия глюкозы (около 40 мин). Учитывая необходимость поддержания низкого рН опухолевой ткани продолжительное время, целесообразной представляется длительная инфузия глюкозы, которая создает определенный уровень гипергликемии и оказывает влияние на величину рН опухоли. Von Ardenne и соавт. [108] показали, что внутривенная инфузия глюкозы (36 мг/кг массы в минуту в течение 1,5—3 ч) крысам с DS-карциносаркомой приводит к снижению рН в микрометастазах на 1,2.

Reitnauer [503] применил внутривенную инфузию 40 %-ного раствора глюкозы крысам с DS-карциносаркомой в течение 3 ч в дозе 65—100 мг/кг в минуту и получил снижение рН опухоли с 6,7 до 5,6 с сохранением низкого значения на протяжении почти 2 ч после прекращения введения глюкозы.

Jackson и Dickson [319] наблюдали уменьшение величины рН саркомы MC7 крыс с 7,15 до 6,0 и саркомы Йошида с 7,2 до 6,3 к 4-му часу после внутрибрюшинного введения большой дозы 50 %-ного раствора глюкозы. В условиях внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы рН саркомы Йошида снижался аналогично [145]. Подкисления ряда перевивных нейrogenных опухолей крыс отметили Jähde и Rajewsky [321], причем при внутривенной инфузии 40 %-ного раствора глюкозы в течение 2 ч рН снижался на 0,8—1,0, а при поддержании гипергликемии на уровне 40 ммоль/л в течение 48 ч — почти на 2,0.

Снижение рН опухоли является весьма перспективным для разработки эффективных методов противоопухолевой терапии, так как оно строго избирательно. В этих условиях мы получаем количественное различие между нормальными и опухолевыми тканями, которое фактически отсутствует при проведении всех ныне существующих методов лечения, что приводит к невысокой поражаемости опухолевых клеток и токсическому воздействию на нормальные ткани.

Факт селективности подкисления опухоли в условиях гипергликемии установлен давно [118, 334]. Трудности измерения рН нормальных тканей обусловили то, что в условиях гипергликемии рН определен лишь в подкожной клетчатке и мышце [108, 110, 495]. Авторами этих работ установлено, что при инфузии глюкозы удастся получить различие между опухолью и изученными нормальными тканями по рН в пределах 1—1,2. Kahler и Robertson [334] получили при глюкозной нагрузке различие между рН печени и гепатомой порядка 0,9.

Снижение рН опухолевой ткани отражает в основном изменения рН интерстициальной жидкости. В то же время для успешного проведения противоопухолевой терапии весьма важно снизить рН внутри опухолевой клетки. Имеется ряд работ, посвященных определению внутриклеточного рН при гипергликемии.

Величины внеклеточного и внутриклеточного рН находятся в весьма сложных взаимоотношениях, которые, как показано в экспериментах *in vitro*, зависят прежде всего от вида буфера, стабилизирующего инкубационную среду. Определенное значение имеет и буферная емкость клеток. Поэтому снижение рН вне клетки не всегда будет сопровождаться снижением рН внутри клетки, но есть основания считать, что при рН окружающей среды ниже 6,5 рН внутри клеток снижается почти параллельно внеклеточному.

Интересны данные Poole [488] о снижении рН на 0,6 в клетках асцитной опухоли Эрлиха при введении в инкубационную среду глюкозы, причем внеклеточный рН снижался при этом на 1,0. На отсутствие уменьшения внутриклеточного рН карциномы Walker-256 при инкубации клеток в среде с различными концентрациями глюкозы указывает работа Hult и Larson [311]. рН клеток саркомы Йошида после внутрибрюшинного введения крысам глюкозы увеличивался с 7,2 до 7,4 [319]. В клетках саркомы MC7 крыс рН снижался, причем весьма значительно — с 7,2 до 6,3. Разнонаправленность полученных результатов может объясняться различиями в буферной силе

исследованных опухолевых клеток, в состоянии системы транспорта ионов водорода и, как полагают Calderwood и Dickson [144], в способности клеток регулировать уровень гликолиза в условиях гипергликемии.

2.3. Оптимизация метода искусственной гипергликемии

2.3.1. Биохимические исследования. Если исходить из основной задачи искусственной гипергликемии — поддержания низкого значения рН опухолевой ткани в течение длительного времени, то вполне можно оправдать многочасовую инфузию глюкозы, способную обеспечить высокий уровень гликемии продолжительное время.

В то же время известно, что обычно через 2—3 ч после начала инфузии глюкозы рН опухоли перестает снижаться. Среди возможных причин этого явления — торможение гликолиза низкими величинами рН, ингибция ключевых ферментов гликолиза избытком субстрата, нехватка кофакторов, уменьшение скорости кровотока в опухоли, приводящее к снижению доставки глюкозы. Поэтому возникает вопрос, целесообразна ли длительная инфузия глюкозы и каков оптимальный режим гипергликемии?

Исследования проведены на крысах обоего пола массой 150—300 г с перевитой подкожно карциномой Герена. Глюкозу вводили внутривенно в виде 20 %-ного раствора (табл. 12). Как и следовало ожидать, с увеличением продолжительности инфузии глюкозы и ее дозы уровень гликемии повышался. На 180-й минуте инфузии отмечалась ста-

Таблица 12. Уровни гликемии и лактатемии и количество лактата в опухоли при введении 20 %-ного раствора глюкозы в дозе 80 мг/кг в минуту на протяжении различных промежутков времени

Продолжительность введения раствора глюкозы, мин	Показатель		
	Глюкоза крови, ммоль/л	Лактат крови, ммоль/л	Лактат опухоли, мкмоль/г
Контроль	4,09±0,22	3,39±0,25	31,70±1,40
Через			
60	14,52±1,91 *	7,60±0,70 *	58,90±8,30 *
120	32,75±5,27 *	5,7±0,60 *	79,10±7,75 *
180	24,98±4,35 *	5,80±0,55 *	73,70±6,30 *
240	42,85±2,72 *	6,59±1,09 *	109,90±12,80 *
300	60,47±1,46 *	6,90±1,87 *	103,10±8,15 *
Через 1 сут после введения глюкозы в течение			
60	3,07±1,00	4,30±1,53	33,16±6,67
120	2,86±0,65	6,40±1,60 *	69,20±17,90 *
180	4,51±0,87	5,00±1,59	94,30±17,05 *
240	1,38±0,52	1,86±0,37	71,56±20,90 *
Через 2 сут после введения глюкозы в течение			
120	3,67±0,79	7,20±1,00 *	29,90±0,10
180	3,21±0,46	8,60±1,90 *	23,70±1,40

Примечание. Количество наблюдений в контрольной группе — 30, в подопытных по 5—8 на каждую временную точку. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Т а б л и ц а 13. Содержание инсулина в плазме крови крыс с карциномой Герена при искусственной гипергликемии, вызванной внутривенной инфузией 20 %-ного раствора глюкозы в дозе 80 мг/кг в минуту

Продолжительность инфузии, мин	Число наблюдений	Содержание инсулина, $\mu\text{U}/\text{мл}$
Контроль	12	$33,3 \pm 2,1$
60	7	$163,6 \pm 16,6$
120	6	$161,5 \pm 8,9$
180	7	$54,8 \pm 9,9$
240	4	$84,5 \pm 8,5$
300	6	$106,5 \pm 18,9$

Примечание. $p < 0,05$.

Определение содержания иммунореактивного инсулина в плазме крови показало (табл. 13), что оно возрастает почти в 2 раза к 60—120-й минутам инфузии глюкозы, свидетельствуя об активации инсулярного аппарата. Необходимо отметить, что уровни глюкозы и инсулина в крови постоянно влияют друг на друга, и очень трудно проследить динамику их взаимоотношений *in vivo*, так как скорость секреции инсулина нелинейна и зависит от времени. Существует несколько моделей секреции инсулина, среди которых наиболее пригодной для практического применения является модифицированная модель Grodsky (по [258]). Полученные нами результаты удовлетворительно описываются этой моделью, что указывает на вполне физиологическую реакцию поджелудочной железы крыс на искусственную гипергликемию, создаваемую в изучаемом режиме. Установлено также, что уровень инсулина начинает снижаться через 1 ч после окончания 120-минутной инфузии и через сутки достигает исходного значения.

При введении 40 %-ного раствора глюкозы уровень гликемии существенно возрастает, причем уже в начальный период инфузии. Повышается уровень лактатемии, достигая очень высоких значений к 240-й минуте. Количество лактата в опухоли уже к 90-й минуте гипергликемии было весьма высоким, однако далее не увеличивалось, указывая на более раннее ингибирование гликолиза в опухоли.

Сравнение показателей подкисления опухолевой ткани при введении 20 %- и 40 %-ного раствора глюкозы показало, что, несмотря на существенные различия в концентрации вводимой глюкозы, содержание лактата в опухоли оказалось практически одинаковым в двух группах животных. Это свидетельствует об основном значении в получении эффекта подкисления дозы вводимой глюкозы, а не ее концентрации во вводимом растворе. Если учесть, что 40 %-ный раствор глюкозы оказывает более выраженное осмотическое действие на клетки и обуславливает большую лактатемию, то в данном случае

билизация или даже некоторое уменьшение уровня гликемии, что объясняется, вероятно, срабатыванием инсулинового контроля уровня гликемии. Со 180—240-й минуты заметно увеличивалась лактатемия при одновременном прекращении повышения количества лактата в опухоли, что указывает на ингибцию гликолиза в опухолевой ткани, на прекращение поступления глюкозы в опухоль из-за торможения внутриопухолевого кровотока и на продолжающееся гликолитическое превращение нормальными тканями глюкозы в лактат, который поступает в кровь и способствует возрастанию лактатемии.

предпочтительнее 20 %-ный раствор. Необходимо также учитывать, что при внутривенной инфузии 40 %-ного раствора глюкозы диурез за 180 мин инфузии составил $(8,2 \pm 0,9)$ мл, 20 %-ного — $4,4 \pm 1,1$. Увеличение диуреза нежелательно с точки зрения проведения химиотерапии, так как при этом повышается вероятность выведения из организма введенных противоопухолевых препаратов, а также возрастает потеря солей и воды.

Приведенные данные указывают на нецелесообразность длительной инфузии глюкозы с постоянной скоростью, тем более в больших дозах, на что мы указывали еще в 1977 г. [54]. Это подтверждают данные о том, что через 24 ч после окончания введения глюкозы в опухоли продолжает оставаться повышенное содержание лактата, которое через 48 ч возвращается к исходному уровню, свидетельствуя о необходимости повторения инфузии глюкозы с целью подкисления опухоли. Лактатемия остается несколько повышенной, что объясняется, вероятно, недостаточной утилизацией лактата тканями за прошедшие 48 ч. Таким образом, уместно повторение гипергликемической процедуры в период между 48 и 72 часами.

2.3.2. Измерение рН опухолевой ткани. Рациональное использование эффекта селективного подкисления опухолей с терапевтической целью как в эксперименте, так и в клинике предполагает постоянный контроль величины внутриопухолевого рН с помощью рН-электродов, которые, наряду с высокой чувствительностью, не требуют жесткой фиксации объекта и механически прочны при удовлетворительных размерах. Поэтому все буфер-заполненные электроды (стандартные рН-электроды, большинство микроэлектродов, применяемых в эксперименте) мало пригодны для длительного и непрерывного измерения.

Ранее было показано, что присутствие электролита не обязательно для отведения потенциала от внутренней поверхности рН-электрода [6]. Электрический контакт может быть создан заполнением полости рН-электрода ртутью или другими металлами, что иногда позволяет улучшить механические свойства датчика [31, 120]. В связи с этим заслуживают внимания конструкции рН-электродов, предложенные некоторыми авторами [43, 226]. Так, Г. Г. Мелкумова [43] описывает рН-электрод, который представляет собой платиновую иглу, покрытую слоем ионселективного стекла ЭС-2. При подготовке вновь изготовленного рН-электрода к работе необходимо недельное вымачивание его в 0,1 н HCl и двухнедельное — в дистиллированной воде. Постоянная времени таких рН-электродов составляет 15—20 с, внутреннее сопротивление не превышает $1 \cdot 10^8$ Ом. К сожалению, по представленным автором данным можно лишь косвенно судить о размерах рН-электрода и длительности работы одним и тем же датчиком.

Величину рН икроножных мышц у крысы определяли с помощью рН-электродов, внутренняя поверхность которых покрыта слоем серебра [226]. Длина их не превышает 10 мм, диаметр — 0,1—0,3 мм. Потенциал при смене буферных растворов устанавливается достаточно быстро и стабилен во времени. Однако, как отмечают авторы [226], к недостаткам такой конструкции следует отнести разрушение части

слоя серебра при заплавлении капилляров. Кроме того, удлинение рабочей части рН-электрода (более 10 мм) ведет к потере механической прочности.

Интересны рН-электроды, применяемые в последнее время. По данным Vaurel и соавт. [608], диаметр чувствительного кончика составлял 1 мкм, однако чувствительность рН-электрода была весьма низкой — 49—52 мВ/рН; в работе Jähde и соавт. [322] диаметр чувствительного кончика равнялся 10 мкм, чувствительность рН-электрода — 59—60 мВ/рН. Вместе с тем при чувствительности рН-электродов ниже 55 мВ/рН они непригодны для измерения. Однако рН-электроды с такими миниатюрными размерами хороши, так как вызывают минимальное повреждение ткани, но в то же время они хрупки, требуют жесткой фиксации объекта, с ними надо работать, используя микроманипуляторы. Это ограничивает их применение в эксперименте и ставит под сомнение возможность их использования в клинике.

В нашей лаборатории М. В. Сидоренко разработан рН-электрод следующей конструкции: наружный диаметр — 0,25—0,4 мм, длина чувствительной части — 4—10 мм, чувствительность — 55—60 мВ/рН при температуре 37 °С, дрейф показаний в буферных растворах — не более 0,005 рН/ч, датчик не требует жесткой фиксации объекта, может быть подвергнут холодной стерилизации, прост в изготовлении, механически достаточно прочен. Конструкция позволяет пользоваться одним и тем же датчиком многократно в течение 2—3 лет.

Платиновую проволочку диаметром 0,1—0,3 мм при необходимости выравнивают и прокаливают добела 2—3 мин, после этого ее вводят в соответствующий по диаметру капилляр из водородселективного стекла и равномерно заплавляют в нем на всем протяжении. Для надежной электрической изоляции и ограничения рабочей части электрода место выхода платиновой проволочки из ионселективного стекла вплавляют в соответствующую по диаметру трубочку из любого легкоплавкого стекла, имеющего близкий коэффициент теплового расширения. К свободному концу платиновой проволочки припаивают проводник и место спая изолируют термопластической массой (например, плицеином). Вновь изготовленные рН-электроды вымачивают в течение 6—8 ч в дистиллированной воде, после чего их калибруют в двух-трех термостатированных буферных растворах и используют для определения рН в опухолевой ткани при проведении гипергликемической процедуры. Все изготовленные по данной технологии рН-электроды оказываются пригодными для измерений.

Потенциал от рН-электрода поступает на вход электрометра ЭД-05М, к выходу которого подключают самопишущий потенциометр КСП-4 (10 мВ). Индифферентным служит стандартный хлорсеребряный электрод ЭВЛ-1мЗ, который электролитически соединяется с животным. Определение рН производится следующим образом: животное наркотизируют, фиксируют в станочке, кожу над опухолью обрабатывают спиртом, в этом месте удаляют волосную покров, делают прокол кожи инъекционной иглой, через который в ткань вводят микроэлектрод. Электрод сравнения через соляной мостик вводят в прямую кишку животного на расстояние до 10 мм. Животное в станочке

Таблица 14. pH ткани карциномы Герена, лимфосаркомы Плисса и саркомы Крокера при внутривенном введении раствора глюкозы в дозе 80 мг/кг в минуту

рН опухоли		ΔрН	Продолжи- тельность введения ра- створа глю- козы до нача- ла уменьше- ния величи- ны рН, мин	Продолжитель- ность введения раствора глюко- зы с начала уменьшения ве- личины рН до его прекраще- ния, мин	Скорость уменьшения величины рН, ед/мин
исходный	конечный				
20 %-ный раствор глюкозы					
Карцинома Герена (n = 17)					
6,73±0,05	5,51±0,08	1,28±0,05	2,5±0,4	77,9±5,0	0,0193±0,003
Лимфосаркома Плисса (n = 9)					
6,68±0,08	5,66±0,27	1,02±0,19	3,2±0,6	55,2±1,8	0,0196±0,002
Саркома Крокера (n = 8)					
6,79±0,09	6,38±0,13	0,41±0,11	4,1±0,5	67,0±0,2	0,0060±0,001
40 %-ный раствор глюкозы					
Карцинома Герена (n = 8)					
6,73±0,05	5,62±0,16	1,19±0,09	6,5±3,2	45,9±11,0	0,0220±0,001

Примечание. Здесь и далее n — число наблюдений.

экранируют. Постоянную регистрацию величины pH опухоли ведут на движущейся со скоростью 240 мм/ч ленте прибора КСП-4. До и после опыта производят калибровку pH-электрода в буферных растворах по трем pH: 5,0; 6,0; 7,0 при температуре 37 °C.

Динамика подкисления опухолевой ткани в условиях искусственной гипергликемии изучена в опытах, в которых животным с экспериментальными опухолями вводили 20 %-ный раствор глюкозы с постоянной скоростью. Из табл. 14 следует, что pH карциномы Герена снижается в среднем на 1,3 за 80 мин, причем снижение pH опухолевой ткани прекращается обычно к 90-й минуте инфузии глюкозы. Дальнейшее введение глюкозы не изменяет pH опухоли. Эти временные зависимости подкисления опухоли представлены на рис. 18 и 19. В течение первых 60 мин инфузии 20 %-ного раствора глюкозы pH опухолевой ткани снижается в среднем на 0,12 за каждые 10 мин. Средняя скорость падения величины pH при этом составляет 0,014 ед/мин, обуславливая снижение pH в первый час инфузии в среднем на 0,83. Данные о концентрации ионов водорода в опухолевой ткани при гипергликемии, представленные на рис. 18, с еще большей наглядностью показывают феномен подкисления опухоли в этих условиях.

При инфузии 40 %-ного раствора глюкозы несколько возростала скорость снижения pH, но при этом в 2 раза быстрее наступала стабилизация его значений, конечная величина подкисления практически не отличалась от таковой при инфузии 20 %-ного раствора, хотя и была все же немного выше.

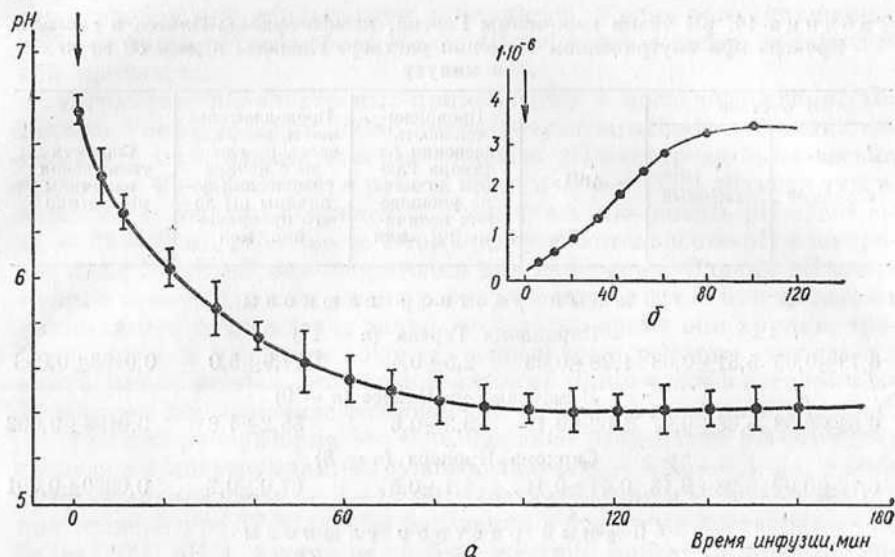


Рис. 18. Изменение pH карциномы Герена при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы:
 а — средние значения pH; б — концентрации ионов водорода. Стрелками обозначено начало инфузии глюкозы

С целью подтверждения исключительного значения в подкислении опухоли глюкозы, утилизируемой опухолью и превращаемой в лактат, были проведены следующие эксперименты: определение pH опухоли в условиях длительного положения животного «лежа на спине»;

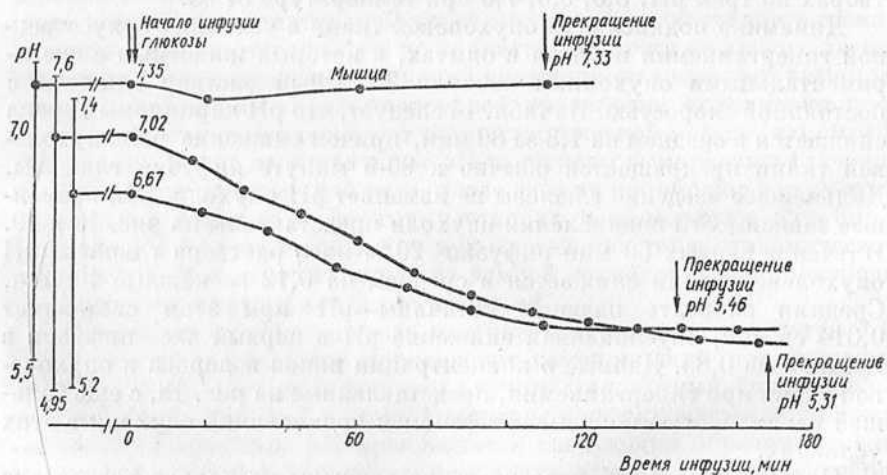


Рис. 19. Изменение pH карциномы Герена и мышцы при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы. Кривые на этом рисунке и на рис. 20, 21, 25—27 воспроизводят подкисление в отдельных опытах и отражают запись величины pH ткани, получаемой на диаграммной ленте самописца КСП-4. Масштаб для величины pH 1 : 2. Скорость движения ленты самописца 240 мм/ч

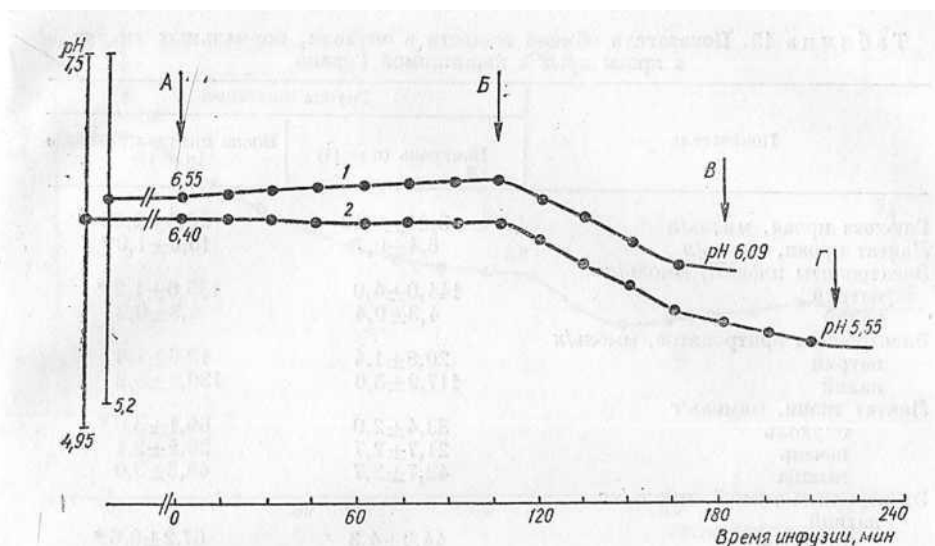


Рис. 20. Изменение pH карциномы Герена при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора маннита (1) и 0,9 %-ного раствора NaCl (2):

А — начало инфузии растворов маннита и NaCl; Б — прекращение инфузии растворов маннита и NaCl и начало инфузии 20 %-ного раствора глюкозы; В, Г — прекращение инфузии глюкозы

внутривенной инфузии 0,9 %-ного раствора хлорида натрия, приводящей к увеличению объема жидкости в организме, и 20 %-ного раствора маннита, оказывающего на ткани подобный 20 %-ному раствору глюкозы осмотический эффект. Ни положение животных, ни введение физиологического раствора или раствора маннита не приводят к изменению внутриопухолевого pH в этих опытах (рис. 20).

Так как измерения pH таких тканей, как печень, легкие или почка, с помощью стеклянного микроэлектрода трудно выполнимо, нами проведено определение содержания лактата в тканях организма-опухоленосителя при инфузии 20 %-ного раствора глюкозы в дозе 80 мг/кг в минуту в течение 120 мин. Полученные результаты показали, что содержание лактата в опухоли увеличивается на 150 %, в печени — на 47, в легких — на 24, в почке — на 18, в мышце — на 22 %. Незначительное повышение уровня лактата в неопухолевых тканях объясняется, вероятно, тем, что в условиях искусственной гипергликемии эти ткани все же образуют некоторое количество лактата. Однако только в опухолевой ткани устанавливается такой его уровень, который может обусловить снижение pH. Измерение pH мышечной ткани (мышца бедра) крысы с карциномой Герена при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы подтверждает это положение (см. рис. 19).

Новым фактом, подкрепляющим положение о селективности подкисления, явилось изменение содержания калия и натрия в опухолевой и нормальной тканях (табл. 15). Отчетливо видно уменьшение уровня калия в опухоли, в то время как в печени и мышце его содер-

Таблица 15. Показатели обмена веществ в опухоли, нормальных тканях и крови крыс с карциномой Герена

Показатель	Группа животных	
	Контроль (n = 14)	После инфузии глюкозы (n = 15)
Глюкоза крови, ммоль/л	5,24±0,43	29,5±2,05 *
Лактат крови, ммоль/л	6,4±0,7	15,6±1,9 *
Электролиты плазмы, ммоль/л		
натрий	144,0±4,0	135,0±1,2 *
калий	4,3±0,4	4,3±0,2
Электролиты эритроцитов, ммоль/л		
натрий	20,8±1,4	19,6±1,8
калий	117,9±3,0	120,3±5,2
Лактат ткани, мкмоль/г		
опухоль	33,4±2,0	69,1±3,0 *
печень	21,7±2,7	26,5±2,1
мышца	42,7±2,7	43,3±3,0
Электролиты тканей, ммоль/кг		
натрий		
опухоль	44,0±4,3	67,2±6,6 *
печени	26,4±1,8	31,7±1,0 *
мышцы	26,8±0,8	33,5±2,8 *
калий		
опухоль	86,4±3,3	61,9±3,8 *
печени	82,0±2,6	78,1±1,6
мышцы	97,9±2,3	93,4±4,7

* $p < 0,05$.

жание практически не изменялось. Количество натрия в опухолевой ткани существенно возрастало (на 52,7 %), тогда как в печени и мышце увеличение его количества хотя и казалось достоверным, но было менее значительным (соответственно на 20 и 25 %).

Наблюдаемое перераспределение электролитов в опухолевой ткани обуславливается, вероятно, подкислением опухоли в условиях гипергликемии. Опухолевые клетки, усиленно метаболизируя глюкозу, превращают ее в лактат, что вызывает повышение концентрации ионов водорода. Снижение величины рН в клетках обуславливает выход из них ионов калия, концентрация которых является функцией внутриклеточного рН [$K^+ = f(pH)$]. Ионы калия накапливаются в межклеточном пространстве, откуда начинают поступать в кровь. Отсутствие в наших опытах увеличения уровня калия в плазме может объясняться значительным возрастанием диуреза в условиях гипергликемии, что приводит к выделению электролитов с мочой. В ответ на выход калия из опухолевых клеток концентрация натрия в них начинает повышаться, что и наблюдается в эксперименте.

Интересно то обстоятельство, что после прекращения инфузии глюкозы рН опухоли не только не повышается, но продолжает еще некоторое время снижаться и затем стабилизируется, оставаясь без изменений на протяжении 3 ч. Уровень гликемии после прекращения введения раствора глюкозы уменьшается, указывая на то, что все ткани организма и прежде всего опухоль утилизируют имеющуюся в

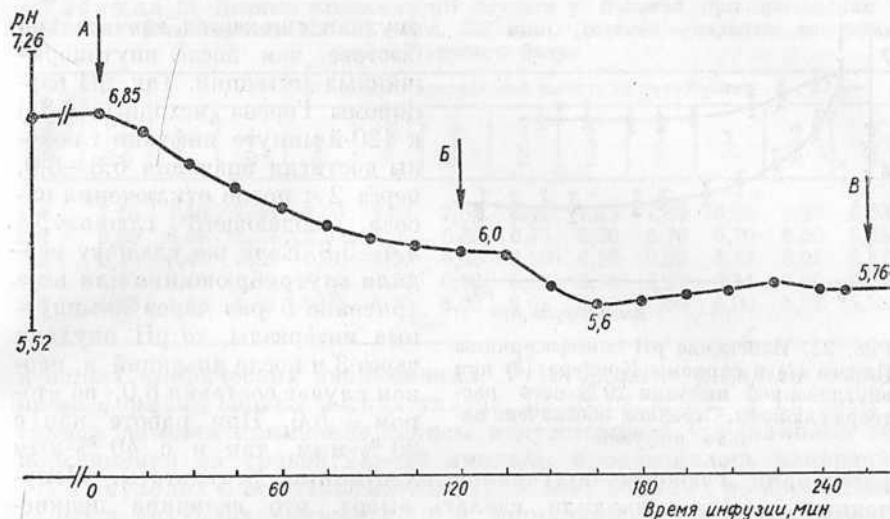


Рис. 21. Изменение pH карциномы Герена при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы в течение 120 мин:

А — начало инфузии глюкозы; Б — прекращение инфузии; В — окончание наблюдения.

крови глюкозу. Это и обуславливает продолжение подкисления опухолевой ткани. В дальнейшем, когда гликемия возвращается к исходному уровню, возобновление введения раствора глюкозы не приводит к снижению pH, что объясняется, вероятно, ингибированием гликолитических ферментов низким pH, уменьшением количества кофакторов и активаторов. Наиболее примечательно, что достигнутая величина pH опухоли не изменяется в условиях прекращения инфузии глюкозы. Это обусловлено, вероятно, торможением микроциркуляции в опухоли, затрудняющим выведение образовавшегося лактата из опухоли в кровь. Подобные результаты получены и при введении 40 %-ного раствора глюкозы. Приведенные данные указывают на правомочность применения непродолжительной инфузии глюкозы — порядка 90—180 мин, так как даже в таких условиях достигается низкий pH, который сохраняется в опухолевой ткани весьма продолжительное время. Это подтверждают опыты, в которых вводили 20 %-ный раствор глюкозы крысам с карциномой Герена в течение 120 мин с постоянной скоростью, а затем прекращали инфузию и наблюдали за изменениями pH опухоли. Как видно из рис. 21, достигнутое значение pH после прекращения инфузии не повышается, продолжает даже несколько уменьшаться и остается потом без изменений на протяжении почти 4 ч. В дальнейшем pH опухоли начинает повышаться, однако, весьма медленно, и через 24 ч после прекращения инфузии глюкозы все еще не достигает исходного уровня: исходный pH составляет 6,85, через 24 ч — 5,95.

Необходимо указать на то, что внутривенная инфузия глюкозы с определенной скоростью оказывает наиболее выраженное подкисляющее действие на опухоль. При внутривенной инфузии глюкозы pH

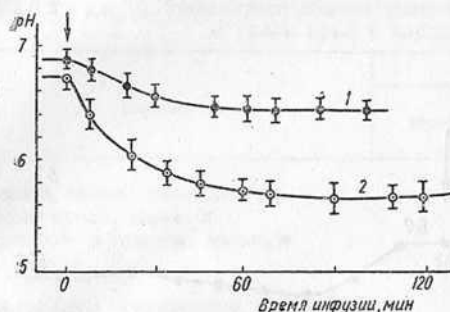


Рис. 22. Изменение pH лимфосаркомы Плисса (1) и саркомы Крокера (2) при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы. Стрелкой обозначено начало инфузии

растворами глюкозы получались однотипные результаты. Полученные данные позволили сделать вывод, что величина подкисления опухоли при различных способах и режимах введения глюкозы получается практически одинаковой, хотя при внутривенной инфузии pH опухоли все же на 0,2—0,3 ниже. Кроме того, хотелось бы отметить, что внутривенная инфузия реально может быть применена в клинике, тогда как подкожное или внутрибрюшинное введение больших количеств концентрированного раствора глюкозы является неприемлемым.

Показатели подкисления ткани лимфосаркомы Плисса и саркомы Крокера при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы представлены в табл. 15 и на рис. 22. Величина pH лимфосаркомы Плисса уменьшалась в среднем на 1 за 50 мин, в дальнейшем стабилизировалась. Подкисление саркомы Крокера оказалось не столь выраженным: уменьшение величины pH в среднем всего лишь на 0,4, причем почти за 70 мин. Скорость снижения pH карциномы Герена составил 0,0193 ед/мин, лимфосаркомы Плисса — 0,0196, саркомы Крокера — 0,006. Это указывает на более интенсивное подкисление эпителиальных опухолей, чем соединительнотканых, что объясняется, вероятно, особенностями гликолиза.

В наших экспериментах было также установлено, что к 60—90-й минуте инфузии глюкозы крысам с индуцированной 7,12-ДМБА карциномой молочной железы величина pH опухоли уменьшается с $6,7 \pm 0,08$ до $6,1 \pm 0,09$.

Измерение pH в тканях крыс с саркомой 45 при гипергликемии показало, что она вызывает снижение pH в опухоли, при этом уровень pH в нормальных тканях практически не изменяется. Минимальные значения pH в опухоли достигались через 130—150 мин от начала внутривенной инфузии раствора глюкозы и в дальнейшем сохранялись на уровне 6,2—6,3. Различие по pH опухолевой и нормальной тканей получилось при этом в 1,1.

Факт избирательного снижения pH в злокачественных новообразованиях под влиянием искусственной гипергликемии подтвердился

опухоли снижается значительно быстрее, чем после внутрибрюшинных инъекций. Так, pH карциномы Герена (исходный 6,85) к 120-й минуте инфузии глюкозы достигал значения 5,8—6,0, через 2 ч после отключения насоса, подающего глюкозу, — 5,4—5,6. Если же глюкозу вводили внутрибрюшинно или внутривенно 5 раз через 30-минутные интервалы, то pH опухоли через 3 ч после инъекций в первом случае составил 6,0, во втором — 5,6. При работе как с 20 %-ным, так и с 40 %-ным

Таблица 16. Данные измерения рН опухоли у больной при проведении сеансов гипергликемии (22—23 мм/л, 220 мин). Диагноз — саркома мягких тканей правого бедра

Сеанс	Исходный рН	рН на соответствующей минуте гипергликемии										
		20-й	40-й	60-й	80-й	100-й	120-й	140-й	160-й	180-й	200-й	220-й
1-й	7,10	7,10	7,08	7,06	7,04	7,04	7,04	7,03	7,05	6,95	6,82	6,63
2-й	6,80	6,85	6,89	6,92	6,89	6,83	6,75	6,70	6,70	6,70	6,50	6,45
3-й	6,40	6,40	6,36	6,36	6,35	6,33	6,30	6,28	6,25	6,23	6,21	6,17
4-й	6,30	6,40	6,50	6,50	6,50	6,50	6,42	6,34	6,27	6,11	6,05	6,03
5-й	6,03	6,03	6,03	6,03	6,03	6,03	6,03	6,03	6,00	6,00	5,92	5,85

в наших клинических наблюдениях. У 15 больных с далеко зашедшими формами сарком мягких тканей, меланом кожи, у которых в схемах лечения применяли сеансы искусственной управляемой гипергликемии на уровне 22—33 ммоль/л, производилось измерение рН в опухолях и нормальных тканях. У всех больных во время сеанса рН в опухолях снижался, а в нормальных тканях сохранялся на исходном уровне. В ходе сеанса величина снижения рН в опухоли колебалась у разных больных от 0,18 до 0,67. Примечателен тот факт, что при последующих сеансах, проводимых через 24 ч, происходило дальнейшее снижение рН. В качестве иллюстрации приводим результаты рН-метрии опухоли у одной из наших больных (табл. 16).

Таким образом, проведенные исследования показали, что при внутривенном введении раствора глюкозы животным с экспериментальными опухолями и онкологическим больным снижается рН опухолевой ткани. Эти результаты подтвердили и дополнили имевшиеся в литературе данные о возможности снижения рН опухолевой ткани при введении глюкозы. Прежде всего установлено, что концентрация вводимого раствора глюкозы не имеет существенного значения ни для начальной скорости снижения рН, ни для получения окончательной величины рН. Основную роль при этом играет доза вводимой глюкозы, с увеличением которой возрастает выраженность подкисления. Имеют значение и другие факторы, такие, как состояние кровотока в опухоли и гликолитическая способность опухолевых клеток. Чем лучше в опухоли микроциркуляция, тем медленнее снижается внутриопухолевый рН. В то же время более активная гликолитическая система опухолевых клеток обуславливает образование большего количества лактата, чем менее активная. Наиболее благоприятной является ситуация, при которой активная система гликолиза сочетается с дефектностью кровотока, но не такой, чтобы затруднять поступление глюкозы в опухоль. В этом наиболее проблематичным является получение хорошего подкисления микрометастазов, которые обладают хорошей микроциркуляцией, способствующей выведению образующегося лактата в сосудистое русло.

Мы полагаем, что факт, установленный ранее, о снижении рН опухолевой ткани при гипергликемии не подлежит сомнению. Встречающиеся публикации, авторы которых отрицают возможность

подкисления опухоли, имеют методические погрешности. Снижение внутриопухолевого рН является реальным, легко устанавливаемым явлением, причем строго избирательным по отношению к опухоли, и задача исследователей состоит теперь в разработке методов использования подкисления опухоли для повышения эффективности противоопухолевой терапии.

2.4. Кровоток в опухоли при гипергликемии

При снижении рН опухоли, как правило, наступает такой момент, когда дальнейшее подкисление прекращается, несмотря на продолжающуюся инфузию глюкозы. Среди возможных причин этого явления, о которых уже говорилось выше, следует отметить торможение кровотока в опухолевой ткани, наблюдающееся при искусственной гипергликемии [23, 99, 144, 539]. Этот факт имеет большое значение как для разработки схем применения противоопухолевых препаратов на фоне гипергликемии, так и для выяснения механизмов действия искусственной гипергликемии на опухоль. Нами проведены исследования по изучению состояния кровотока в опухолевой ткани при продолжительной инфузии глюкозы в режиме, который применяется практически во всех наших работах и имеет клиническое значение [52]. Работа выполнена на крысах линии Вистар и разведения вивария ИПО АН УССР массой 140—200 г обоего пола с перевиваемой под кожу карциномой Герена (размер опухоли в момент исследования 1,0—1,5 см³). Животные находились под нейролептаналгезией, вызванной внутривенным введением смеси дроперидола и фентанила (2 : 1) в дозе 0,4—0,6 мл на 150 г массы. Гипергликемию создавали путем инфузии животным внутривенно 20 %-ного раствора глюкозы в дозе 80 мг/кг в минуту. Скорость кровотока определяли методом водородного клиренса [60]. Характер изменений кровотока в опухоли в ходе двухчасовой гипергликемии приведен на рис. 23.

Данные свидетельствуют об изменениях величины тканевого кровотока, выражающихся в начальном его увеличении до 120—125 % по сравнению с исходным значением в зоне регистрации и последующем снижении, причем в ряде опытов до нулевых значений. Разброс величин кровотока в опухоли объясняется гетерогенностью опухолевой ткани и ее сосудистой сети, что позволило нам разделить, хотя и условно, исследованные опухоли на несколько групп (табл. 17): 1-я — опухоли с выраженным увеличением начального кровотока и отсутствием или незначительным его снижением ниже исходного уровня; 2-я — с умеренным увеличением кровотока и значительным последующим его снижением (вплоть до нулевых значений); 3-я — с отсутствием увеличения кровотока в зоне регистрации и с относительно быстрым (на 40—80-й минуте) его полным блокированием.

Интересно то обстоятельство, что исходный кровоток в опухолевой ткани находится практически на одинаковом уровне во всех группах, но реакция его на инфузию глюкозы различна. Проведен-

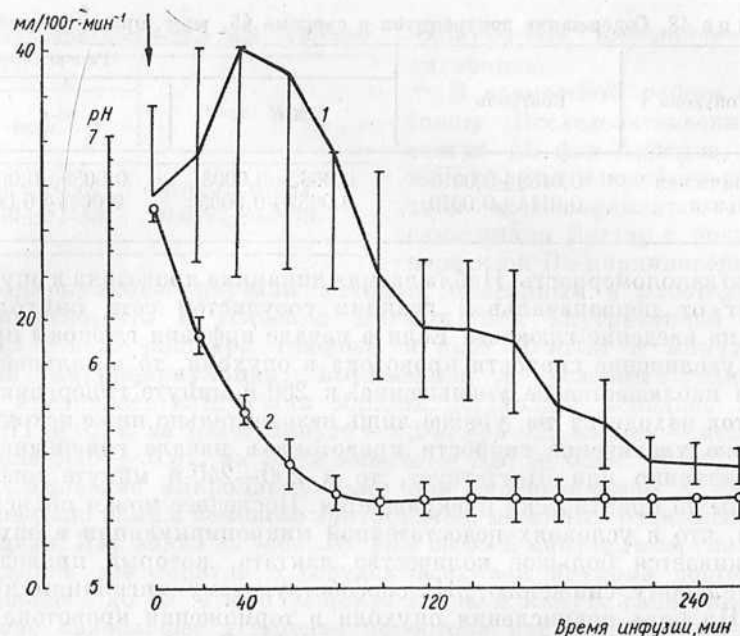


Рис. 23. Изменение скорости кровотока (1) и pH (2) в карциноме Герена при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы. Стрелкой обозначено начало инфузии

ный двухфакторный дисперсионный анализ четко показал, что происходящие изменения микроциркуляции в опухолевой ткани при инфузии глюкозы достоверны; они позволили выявить весьма

Таблица 17. Скорость локального кровотока в карциноме Герена в условиях искусственной гипергликемии (мл/100 г в минуту)

Продолжительность внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы, мин	Группа животных		
	1-я (n = 8)	2-я (n = 10)	3-я (n = 7)
0	33,8±3,4	25,6±4,4	28,1±7,3
20	41,9±8,8	34,3±6,8	21,5±7,5
40	76,2±39,7	29,1±5,3	16,6±4,1
60	56,8±18,9	36,4±10,5	21,9±8,1
80	50,7±18,1	26,6±7,7	11,9±4,6*
100	36,6±7,7	25,1±10,4	8,7±5,0*
120	33,5±6,3	18,8±7,4	5,6±3,8*
140	31,2±5,1	20,9±6,6	5,7±3,8*
160	36,2±9,4	15,8±5,3	3,5±2,4*
180	29,2±6,5	9,8±3,6*	1,3±1,3*
200	31,9±9,2	2,3±1,9*	0
220	26,7±4,2	1,1±1,1*	0
240	26,8±4,5	0	0
260	25,1±4,2	0	0

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

Таблица 18. Содержание эритроцитов в саркоме 45, мл/г, при искусственной

Зона опухоли	Контроль	Гипергликемия,	
		30-я	90-я
Периферическая	$0,0158 \pm 0,0016$	$0,0082 \pm 0,0008$	$0,0059 \pm 0,0007$
Центральная	$0,0114 \pm 0,0010$	$0,0057 \pm 0,0005$	$0,0044 \pm 0,0006$

важную закономерность. Наблюдаемая динамика кровотока в опухоли зависит от первоначальной реакции сосудистой сети опухолевой ткани на введение глюкозы. Если в начале инфузии глюкозы происходит увеличение скорости кровотока в опухоли, то в дальнейшем, хотя и наблюдается ее уменьшение, к 260-й минуте гипергликемии кровоток находится на уровне лишь незначительно ниже исходного. Если же увеличение скорости кровотока в начале гипергликемии несущественно или отсутствует, то к 200—240-й минуте инфузии глюкозы он практически прекращается. Последнее может объясняться тем, что в условиях недостаточной микроциркуляции в опухоли задерживается большое количество лактата, который приводит к значительному снижению pH, способствующему ингибции кровотока. На роль подкисления опухоли в торможении кровотока в ее ткани указывает работа von Ardenne [99]. Вероятно, изменение в этих условиях структуры эритроцитарной мембраны и увеличение вязкости крови может быть одной из причин торможения кровотока [611]. Имеются данные [144], согласно которым глюкоза в высокой концентрации увеличивает вязкость крови путем изменения физико-химических свойств эритроцитов и тромбоцитов. Необходимо учитывать и повышение осмотического давления в опухолевой ткани, возникающее при инфузии глюкозы [594], которое приводит к осмотическому диурезу и внутритканевой гипотензии.

В работе Calderwood и Dickson [144] указывается на то, что первичным эффектом гипергликемии на опухоль является торможение микроциркуляции, которое приводит к задержке в опухолевой ткани лактата, обуславливающей снижение pH. В подтверждение своего предположения авторы приводят собственные данные о том, что кровоток в опухоли снижается весьма быстро после внутрибрюшной инъекции глюкозы и после начала внутривенной инфузии. При этом наблюдается обратная зависимость между ингибцией кровотока и увеличением гликемии. В то же время внутриопухолевый pH уменьшается слабее и достигает минимума лишь к 3—4-му часу. Мы полагаем, что эта концепция слишком категорична. Трудно точно сказать, что первично в действии искусственной гипергликемии на опухоль. Но в наших исследованиях pH карциномы Герена начинает снижаться в среднем через 15—20 мин после начала инфузии глюкозы. Кровоток же в это время или возрастает, или практически не изменяется, лишь незначительно уменьшаясь в опухолях 3-й группы. Эти данные подтверждают мнение von Ardenne [99] о первичном изменении pH опухоли при гипергликемии, которое влияет на микро-

гипергликемии 14,8—19,3 мМ 240 мин	
мин	Через 24 ч
180-я	
0,0066±0,0008	0,0158±0,0014
0,0046±0,0004	0,0092±0,0013

циркуляцию, обуславливая ее ингибицию.

В совместной работе с Reintnauer (Исследовательский институт М. фон Арденне, ГДР) нами получены подобные результаты в экспериментах с крысами линии Вистар с подкожно-перевитой DS-карциносаркомой.

Микроциркуляцию изучали методом, описанным в работе [106]. Установлено, что в условиях 180-минутной внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы в дозе 80 мг/кг в минуту величина микроциркуляции, выраженная в условных единицах [106], изменялась следующим образом: опухоль — исходное значение $0,71 \pm 0,14$, на 180-й минуте — $0,044 \pm 0,02$; мышца — исходное значение $3,10 \pm 0,91$, на 180-й минуте — $2,87 \pm 0,39$.

Исследование микроциркуляции при гипергликемии в саркоме 45 проведено нами с помощью эритроцитов, меченных радиоактивным технецием. Как видно из табл. 18, уже на 30-й минуте гипергликемии содержание эритроцитов в сосудах всех зон опухоли достоверно уменьшалось до 50 % к исходному. На 90-й минуте гипергликемии отмечено наибольшее угнетение кровотока как в периферической, так и в центральной зонах опухоли, составляющего соответственно 35 и 38 % к исходному ($p < 0,001$). На 180-й минуте гипергликемии в центральной зоне опухоли кровоток сохранялся на достигнутом уровне, а в периферических отделах намечалась тенденция к усилению кровотока. Через сутки кровоток в сосудах периферической зоны полностью восстанавливался, в центральных же отделах оставался сниженным на 20 %.

Полученные результаты, которые описаны в разделах 2.2—2.4, указывают на необходимость проведения непродолжительной не более 3—4 ч инфузии глюкозы; введения противоопухолевых препаратов до 90—120-й минуты гипергликемии; применения локальной гипертермии в конце инфузии глюкозы.

Рациональной выглядит гипергликемия с максимальной продолжительностью в режиме инфузии с постоянной скоростью (60—80 мг/кг в минуту) — 60—90 мин, и с переменной скоростью — 120—240 мин. При этом необходим контроль уровня гликемии, лактатемии, pH опухоли и, в идеальном варианте, состояния кровотока в опухолевой ткани.

2.5. Возможности усиления подкисления опухолей

Показано, что довольно часто подкисление опухоли прекращается, причем при весьма незначительных значениях pH, продолжающаяся же инфузия глюкозы не оказывает на него влияния. Такая ситуация заставляет исследователей разрабатывать методы усиления подкисления с целью получения максимально возможного низкого pH опухолевой ткани.

Таблица 19. Показатели подкисления ткани карциномы Герена при внутривен-

рН		Продолжительность введения «чистой» глюкозы, мин	Время от начала введения Φ_n до появления его эффекта, мин
исходный	при стабилизации		
$6,73 \pm 0,045$	$5,47 \pm 0,07$	$80,0 \pm 5,0$	$\Phi_n + \text{глюкоза в трис}$ $9,0 \pm 4,0$
$6,60 \pm 0,090$	$5,47 \pm 0,05$	$75,0 \pm 5,5$	$\Phi_n + \text{глюкоза в трис}$ $7,0 \pm 4,0$
$6,69 \pm 0,050$	$5,57 \pm 0,08$	$85,0 \pm 5,9$	Φ_i $3,0 \pm 1,2$

Rauen и соавт. [495] при внутривенном введении крысам с опухолью 50 %-ного раствора глюкозы в дозе 3,3 г/кг вместе с инсулином (60 ИЕ/кг массы подкожно) получили дополнительное снижение рН на 0,25. Von Ardenne [96] изучил *in vitro* действие инсулина на гликолиз и высказал предположение, что инсулин усиливает подкисление за счет повышения эффективности аэробного гликолиза и усиления притока к опухолевым клеткам глюкозы при отсутствии изменений оттока из опухоли молочной кислоты. Примечательно, что рН мышцы при этом не изменяется.

Изучена возможность усилить подкисление опухоли с помощью α -липоевой кислоты [102]. Показано, что введение ее вместе с глюкозой приводит к дополнительному снижению рН почти на 0,6, что объясняется активацией под ее влиянием гликолиза и усилением реакций переноса ионов водорода. Необходимо отметить, что эффект α -липоевой кислоты реализуется только в опухоли. В то же время отмечены значительный токсический эффект α -липоевой кислоты и ее способность стимулировать рост опухоли.

Для усиления подкисления после прекращения снижения рН вводили внутривенно глюкозу с 10 %-ным раствором амигдалина и затем в опухоль — β -глюкозидазу, что приводило к снижению рН в опухоли на 1,1 [103]. Авторы отмечают, что амигдалин накапливается в опухоли и под действием β -глюкозидазы расщепляется с образованием синильной кислоты, которая тормозит дыхание опухолевых клеток. Этот процесс селективен для опухоли, что объясняется высокой активностью β -глюкозидазы в кислой среде и способностью роданазы нормальных тканей обезвреживать токсический продукт. В то же время селективность не абсолютная, так как высокие дозы β -глюкозидазы могут оказывать токсическое действие и на нормальные ткани.

Von Ardenne и соавт. [109] показали, что внутривенное введение НАД в виде 2,9 %-ного раствора с глюкозой обуславливает допол-

ном введении 20 %-ного раствора глюкозы и раствора неорганического фосфата

Продолжительность введения Φ_H , мин	Конечный pH	Δ pH общал	Δ pH при введении Φ_H
HCl-буфере с pH 7,4 66,0 $\pm$ 7,0	4,95 $\pm$ 0,09	1,78 $\pm$ 0,09	0,52 $\pm$ 0,11
малениновом буфере с pH 6,0 65,0 $\pm$ 5,0	4,98 $\pm$ 0,06	1,62 $\pm$ 0,07	0,49 $\pm$ 0,06
+ глюкоза 86,0 $\pm$ 8,0	4,88 $\pm$ 0,06	1,90 $\pm$ 0,06	0,69 $\pm$ 0,08

нительное снижение pH опухоли на 0,4—0,6. Усиление подкисления объясняется ухудшением под влиянием НАД кровотока в опухоли и повышением концентрации глюкозы крови. Недостаточная селективность действия НАД и побочные эффекты не позволяют применять его для подкисления опухоли.

В работе [105] две внутривенные инъекции нитропруссиды с часовым интервалом на фоне инфузии глюкозы приводили к дополнительному снижению pH на 0,6, что было обусловлено незначительной ингибцией кровотока под влиянием нитропруссиды.

Для усиления подкисления применялся и нафтидон [2], который способен изменять pH опухолевой клетки за счет выравнивания концентрации ионов водорода на митохондриальной мембране. Оказалось, что введение нафтидона в дозе 0,2 г/кг массы в момент максимального снижения pH приводит к уменьшению pH еще на 0,3. Снижение pH отмечено и в мышце, однако впоследствии pH возвращался к исходному уровню. Показана возможность усиления подкисления опухоли с помощью локальной гипертермии [104]. Повышение температуры в опухоли до 42,5 °C (150 мин) дополнительно снижало pH

Таблица 20. Показатели подкисления ткани карциномы Герена при введении раствора неорганического фосфата с самого начала инфузии 20 %-ного раствора глюкозы

pH		Δ pH	Время от начала инфузии до начала снижения pH, мин	Время до стабилизации pH, мин	Скорость снижения pH, ед/мин
исходный	конечный				
6,92 $\pm$ 0,08	5,70 $\pm$ 0,08	1,22 $\pm$ 0,12	3,0 $\pm$ 1,2	58,3 $\pm$ 11,1	0,022 $\pm$ 0,002

Примечание. Число наблюдений — 10.

Таблица 21. Показатели подкисления ткани лимфосаркомы Плисса и саркомы введении 20 %-ного раствора глюкозы и раствора неорганического

рН		Продолжи- тельность введения «чистой» глю- козы, мин	Время от на- чала введе- ния Φ_{H} до появления его эффекта, мин	Продолжи- тельность введения Φ_{H} , мин	Конечный рН
исходный	при стабили- зации				
Лимфосаркома Плисса					
6,68±0,08	5,66±0,27	52,2±1,80	8,0±5,00	65,0±8,4	5,37±0,09
Саркома Крокера					
6,79±0,09	6,38±0,13	66,9±0,24	7,6±3,9	43,2±14,8	6,08±0,16

Примечание. Φ_{H} вводили в виде 0,15 М раствора Na_2HPO_4 в 20 %-ном растворе

на 0,4. Причиной этого авторы [104] считают ингибицию при гипертермии кровотока в опухоли.

Таким образом, имеется ряд факторов, которые позволяют усилить подкисление опухоли и получить довольно низкие значения рН. Однако применение большинства из них в схемах гипергликемии весьма проблематично, так как почти все они оказывают нежелательное, а подчас и токсическое влияние на организм, не являются селективными, а некоторые способны усиливать рост опухоли.

Среди средств усиления подкисления опухоли привлекает внимание неорганический фосфат (Φ_{H}), который, как известно, является

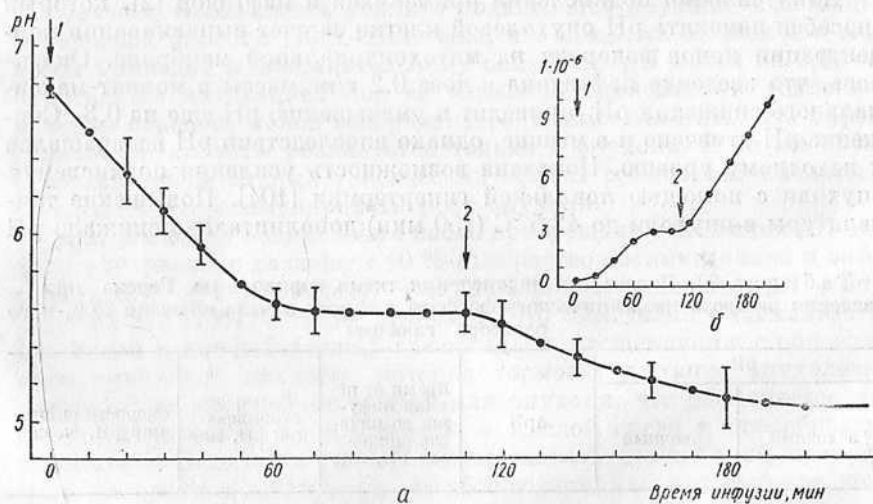


Рис. 24. Изменение рН (а) и концентрации ионов водорода (б) в карциноме Гейера при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы и 0,15 М раствора неорганического фосфата. Стрелками обозначено начало инфузии:

1 — глюкозы; 2 — глюкозы с неорганическим фосфатом

Крокера фосфата	при внутривенном	
	ΔpH	
	общая	при введении Φ_n
(n = 6)		
	1,24 $\pm$ 0,09	0,39 $\pm$ 0,17
(n = 6)		
	0,59 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,12

глюкозы.

активатором гликолиза [65]. В работах [24, 59] установлено, что активирующий эффект Φ_n на утилизацию глюкозы и образование лактата опухолевой ткани имеет место при низких pH, таких, как 6,9—5,2. Это позволило применить Φ_n в схемах искусственной гипергликемии с целью максимального снижения pH опухоли [14, 461a].

Раствор, содержащий Φ_n и вводимый животным, состоял из 0,15 М раствора Na_2HPO_4 , стабилизированного 0,15 М раствором буфера *трис*-HCl, и равного ему количества 40 %-ного раствора глюкозы и имел pH 7,35. Натриевую соль применяли потому, что калиевая может приводить к гиперкалиемии, оказывающей отри-

цательное воздействие на работу сердца. Введение Φ_n начинали тогда, когда pH опухоли при инфузии чистой глюкозы переставал снижаться. Оказалось, что введение Φ_n приводит к возобновлению подкисления и обуславливает значительное снижение pH опухоли. В отдельных опытах удалось получить pH карциномы Герена порядка 4,5—4,6. Введение глюкозы с буфером *трис*-HCl (pH 7,4) без Φ_n не усиливало подкисления (табл. 19). В условиях инфузии Φ_n в буфере *трис*-HCl с pH 7,4 вводимый раствор, попадая в опухоль, в которой pH составлял 6,0—5,5, мог подщелачивать ткань, умень-

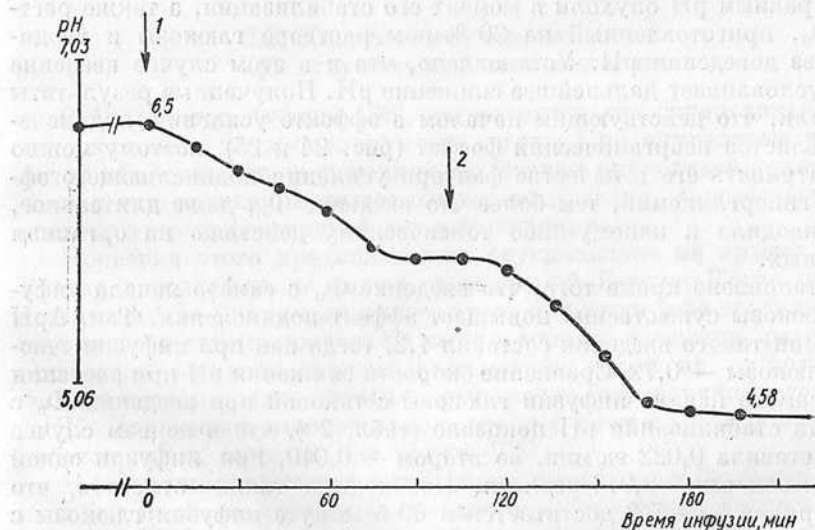


Рис. 25. Изменение pH карциномы Герена при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы и неорганического фосфата. Стрелками обозначено начало инфузии:

1 — глюкозы; 2 — глюкозы с неорганическим фосфатом

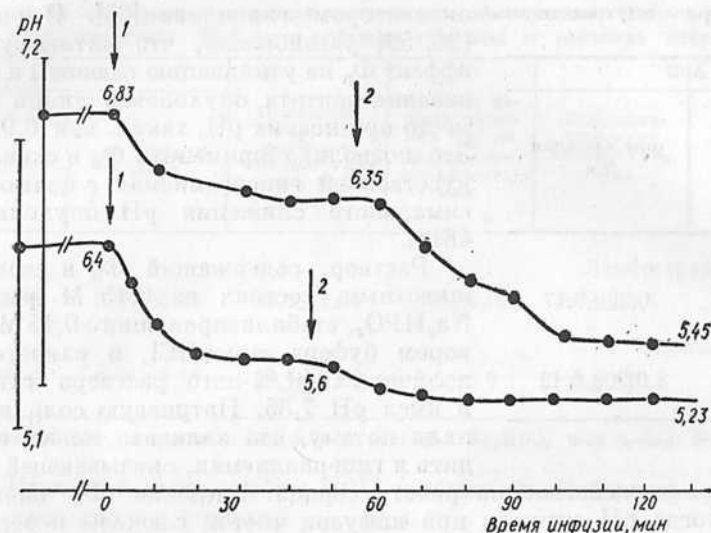


Рис. 26. Изменение pH лимфосаркомы Плисса при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы с неорганическим фосфатом.

Обозначения те же, что на рис. 25

шать ингибицию ферментов гликолиза низким pH, что и приводило к усилению подкисления. С целью исключения этой возможности вводили раствор Φ_n с глюкозой в *трис*-малеиновом буфере с pH 6,0, т. е. с pH, равным pH опухоли в момент его стабилизации, а также раствор Φ_n , приготовленный на 20 %-ном растворе глюкозы и вводимый без доведения pH. Установлено, что и в этом случае введение Φ_n обуславливает дальнейшее снижение pH. Полученные результаты показали, что действующим началом в эффекте усиления подкисления является неорганический фосфат (рис. 24 и 25), поэтому можно рассматривать его в качестве фактора усиления подкисляющего эффекта гипергликемии, тем более что введение Φ_n , даже длительное, не приводило к какому-либо токсическому действию на организм животных.

Установлено кроме того, что введение Φ_n с самого начала инфузии глюкозы существенно повышает эффект подкисления. Так, ΔpH за 60 мин такого введения составил 1,2, тогда как при инфузии «чистой» глюкозы — 0,72. Сравнение скорости снижения pH при введении Φ_n с самого начала инфузии глюкозы с таковой при введении Φ_n с момента стабилизации pH показало (табл. 20), что в первом случае она составила 0,022 ед/мин, во втором — 0,010, при инфузии одной лишь глюкозы — 0,016 ед/мин. Необходимо также отметить, что pH порядка 5,6—5,8 достигается к 60-й минуте инфузии глюкозы с Φ_n , тогда как при инфузии «чистой» глюкозы — к 90—120-й минутам.

Введение крысам с лимфосаркомой Плисса и мышам с саркомой Крокера в момент стабилизации снижения pH неорганического фос-

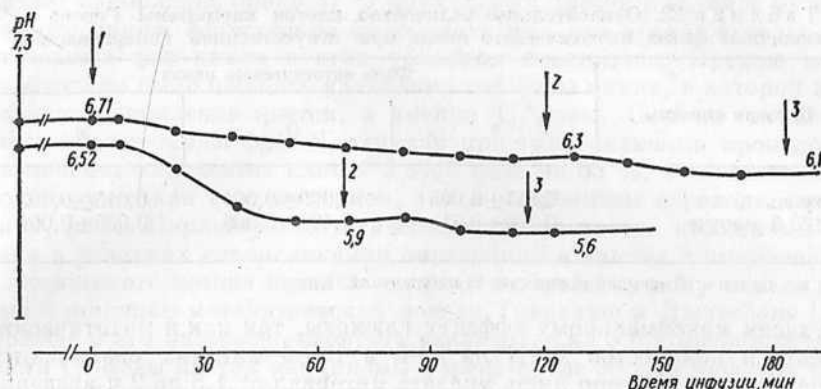


Рис. 27. Изменение pH саркомы Крокера при внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы и неорганического фосфата. Обозначения те же, что на рис. 25, 3 — прекращение инфузии

фата с глюкозой также способствовало возобновлению подкисления (рис. 26, 27 и табл. 21).

Полученные результаты, указывающие на способность Φ_n усиливать подкисление опухолевой ткани при инфузии глюкозы, заостряют внимание на создании методов применения неорганического фосфата в схемах искусственной гипергликемии и заставляют по-новому подходить к режимам ее включения в комплексную терапию злокачественных опухолей.

2.6. Кинетика опухолевых клеток при искусственной гипергликемии

В 1973 г. von Ardenne [98] предположил, что гипергликемия может оказывать синхронизирующее действие на опухолевые клетки. Автор объяснял это улучшением снабжения опухолевой ткани в условиях гипергликемии питательными веществами, способствующими усилению пролиферативной активности опухоли.

Проверка этого предположения осуществлена на крысах линии Вистар с подкожно перевитой карциномой Герена. Когда опухоли достигали 1,5—2,0 см в диаметре, крысам внутривенно вводили 20 %-ный раствор глюкозы в дозе 80 мг/кг в минуту в течение различного времени. В опухоли подсчитывали индекс метки на автордиографических препаратах, митотический индекс, определяли содержание ДНК. Для оценки относительного числа клеток в G_2 -фазе нами разработан метод, описанный в работе [55].

К 120-й минуте митотический индекс уменьшился более чем в 2 раза и был наиболее низким по сравнению с таковым в другие моменты времени. Наблюдаемое довольно быстрое падение митотического индекса, сопровождавшееся увеличением количества ДНК в клетке, указывало на возникновение блока $G_2 \rightarrow M$ в клетках карциномы Герена. Трудно говорить о конкретном моменте времени, соответ-

Таблица 22. Относительное количество клеток карциномы Герена в различных фазах митотического цикла при искусственной гипергликемии

Инфузия глюкозы	Фаза митотического цикла		
	S	G ₂	M
Контроль	0,217±0,005	0,099±0,004	0,015±0,002
На 120-й минуте	0,396±0,01	0,421±0,006	0,005±0,001

Примечание. В каждой группе по 12 наблюдений.

ствующем максимальному эффекту глюкозы, так как и митотический индекс, и количество ДНК на 90-й и 120-й минутах различаются незначительно. Можно лишь указать интервал от 1,5 до 2 ч введения глюкозы, в котором отчетливо проявляется блок G₂ → M.

Представлялось важным количественно охарактеризовать отмеченный эффект введения глюкозы. С этой целью определяли относительное число клеток, находящихся в G₂-фазе клеточного цикла. Согласно результатам, представленным в табл. 22, введение 20 %-ного раствора глюкозы крысам с карциномой Герена оказывает на опухоль синхронизирующее действие, обуславливая нахождение более чем 35 % клеток в G₂-фазе. Интересно, что индекс метки к 120-й минуте введения глюкозы увеличивается в 1,5 раза. Мы полагаем, что это свидетельствует об ускорении перехода клеток из G₁-фазы в S-фазу, а также об активировании клеток, находящихся в фазе покоя, под влиянием гипергликемии.

Таблица 23. Продолжительность фаз митотического цикла клеток карциномы Герена в условиях гипергликемии

Фаза	Контроль	Продолжительность инфузии глюкозы, мин	
		60	90
G ₁	10,80	10,35	10,98
	19,61	24,25	37,77
S	11,53	10,66	10,59
	37,80	40,82	19,61
G ₂	3,60	5,56	7,23
	70,71	70,71	70,71
M	0,64	0,64	0,64
	70,71	70,71	70,71
Весь цикл	26,58	27,22	29,45
	16,40	19,25	16,22

Примечание. Над чертой — продолжительность фазы, ч; под чертой — коэффициент вариации CV, %; в каждой группе по 30 животных.

Если прекратить инфузию глюкозы на 120-й минуте, т. е. тогда, когда наиболее выражен блок в митозе, то примерно через час клетки начинают синхронно входить в митоз, обуславливая увеличение митотического индекса в 5 раз к 3-му часу после окончания инфузии. Моделирование на ЭВМ с применением обобщенной модели Такахаши и Джанссона показало, что экспериментальные данные удовлетворительно описываются такими изменениями в митотическом цикле: замедление прохождения клеток по G₂-фазе в среднем в 3 раза и ускорение перехода из S в G₂ в 1,8 раза.

Таким образом, установлено, что инфузия крысам с карциномой Герена 20 %-ного раствора глюкозы в течение 90—120 мин обуслов-

ливают накопление около 37 % опухолевых клеток в G_2 -фазе митотического цикла. Естественно было допустить, что продолжительность отдельных фаз цикла в этих условиях изменяется. Прежде всего необходимо было ожидать удлинения той фазы цикла, в которой происходит накопление клеток, а именно G_2 -фазы. Особого внимания заслуживает также фаза S, так как при гипергликемии происходит увеличение количества клеток в этой фазе на 65 %, что может обуславливаться как ее удлинением, так и ускорением перехода клеток из G_1 -фазы. Параметры митотического цикла клеток карциномы Герена в условиях гипергликемии определяли в опытах с применением классического метода меченых митозов и обработки полученных данных с помощью математической модели Такахаши и Джанссона [57]. Прежде всего интересно отметить увеличение на 3,6 ч продолжительности G_2 -фазы клеток карциномы Герена после 90 мин инфузии глюкозы (табл. 23). Длительность остальных фаз митотического цикла при этом практически не изменилась. Следовательно, увеличение времени всего цикла произошло в основном за счет удлинения G_2 -фазы. Особо необходимо отметить отсутствие заметных изменений продолжительности S-фазы в условиях гипергликемии. Это обстоятельство позволяет трактовать увеличение количества клеток в S-фазе не как результат ее удлинения, а как итог возможного ускорения перехода в нее клеток из G_1 -фазы. Однако отсутствие укорочения G_1 -фазы и уменьшения относительного количества клеток в ней ставит под сомнение эту возможность, позволяя в то же время выдвинуть другую гипотезу, предположив, что под влиянием глюкозы происходит активация клеток в фазе покоя G_0 , и именно они начинают переходить в S-фазу. Это предположение подкрепляется оценкой фракции роста карциномы Герена, произведенной нами на основании соотношения между экспериментально наблюдавшимся индексом метки и вычисленным в соответствии с моделью. Оказалось, что в контроле фракция роста составила 55,8 %, после 60 мин инфузии глюкозы — 82,6, после 90 мин — 95,6. Это свидетельствует о влиянии гипергликемии на клетки в фазе покоя G_0 , которые выходят из нее и вступают в S-фазу. В таких условиях уменьшается число клеток в фазе покоя, вследствие чего опухоль становится более чувствительной к большинству цитостатических воздействий.

Интересным доказательством выхода опухолевых клеток из фазы покоя G_0 явились результаты, полученные Р. Е. Кавецким и С. Д. Казьминым [22] на нашей модели. Электрофоретический анализ ядерных белков карциномы Герена показал, что в ответ на инфузию глюкозы в указанном выше режиме белок Р-9, который появляется в ядрах клеток опухоли, вышедших из цикла в G_0 -фазу, к 60—90-й минутам инфузии обнаруживается в ядрах лишь в следовых количествах. Через 1,5 ч после окончания введения глюкозы интенсивность его полосы заметно усиливается. Авторы делают вывод, что содержание белка Р-9 и количество непролиферирующих клеток в опухоли изменяются параллельно.

Установленная способность глюкозы обуславливать увеличение числа опухолевых клеток в S- и G_2 -фазах митотического цикла

Таблица 24. Митотический индекс, %, в карциноме Герена, тонком кишечнике и костном мозге при введении глюкозы

Объект исследования	Контроль	Опыт
Опухоль	14,7±0,8	5,6±0,7 *
Тонкий кишечник (клетки всей крипты)	23,2±0,7	22,2±0,8
Клетки костного мозга гранулоцитарного ряда	4,6±1,0	7,1±1,3
эритроидного ряда	5,7±1,9	6,8±1,8

Примечание. В каждой группе по 8—11 животных. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

позволила рассматривать глюкозу в качестве синхронизатора опухолевых клеток. Уже известны такие синхронизаторы, как винкристин, гидроксимочевина, цитозинарабинозид [280, 401, 606], однако их действие не является специфичным для опухоли, так как они синхронизируют и нормальные клетки, прежде всего тонкого кишечника и костного мозга [358, 606]. Это влия-

ние на нормальные ткани, хотя и менее выражено, чем на опухоль, весьма нежелательно. Для выяснения влияния глюкозы на нормальные клетки организма-опухоленосителя проведены опыты на крысах (перевитая под кожу карцинома Герена) с внутривенным введением 20 %-ного раствора глюкозы (80 мг/кг в минуту) в течение 90 мин (табл. 24).

Показано, что после введения глюкозы ни в клетках тонкого кишечника, ни в клетках костного мозга митотический индекс не уменьшается. Это свидетельствует об отсутствии торможения перехода клеток из G_2 -фазы в фазу митоза, наблюдаемого в опухолевой ткани, и указывает на селективность для опухоли накопления клеток в G_2 -фазе при введении глюкозы. Такая ситуация благоприятна для цитостатиков, действующих на клетки в G_2 -фазе, так как при этом они действуют на большее число опухолевых клеток, а их эффект на клетки тонкого кишечника и костного мозга, находящиеся в G_2 -фазе, будет таким, как и при введении их без глюкозы.

При определении индекса метки, свидетельствующего о числе клеток в S-фазе митотического цикла и в определенной степени о пролиферативной активности клеточной популяции, оказалось, что после введения глюкозы индекс метки клеток крипт тонкого кишечника не изменяется. В то же время в опухолевой ткани он повышается, что указывает на увеличение числа клеток в фазе синтеза ДНК, обусловленное в основном активацией (под влиянием глюкозы) выхода клеток из фазы покоя. Можно предположить, что в основе этого явления лежит активация глюкозой стволовых клеток опухоли, которые и начинают входить в S-фазу. А если это так, то глюкоза может оказать подобное действие и на стволовые клетки нормальных тканей. Однако индекс метки в донной части крипт тонкой кишки, где, как полагают [63], находятся стволовые энтероциты, после введения глюкозы не изменялся. Следует отметить, что и в зоне максимальной пролиферации крипт индекс метки также оставался постоянным, указывая на отсутствие миграции стволовых энтероцитов в эту зону при введении глюкозы. Эти факты, хотя и косвенно, свидетельствуют об отсутствии непосредственной реакции стволовых

энтероцитов на глюкозу (табл. 25).

Интересными оказались данные об индексе метки костного мозга. Если в бластах и клетках эритроидного ряда индекс метки после введения животным глюкозы не изменялся, то в промиелоцитах и миелоцитах наблюдалось незначительное, но достоверное его увеличение. Это обстоятельство позволяет предположить, что глюкоза способна усиливать пролиферативную активность молодых клеток гранулоцитарного ряда. Наблюдаемая активация может объясняться тем, что по каким-то биологическим свойствам промиелоциты и миелоциты сходны с опухолевыми клетками, и на глюкозу оба вида клеток отвечают однотипной реакцией или же тем, что глюкоза вызывает активацию колониестимулирующего фактора, обуславливающего усиление пролиферативной активности клеток гранулоцитарного ряда.

Таким образом, при введении глюкозы клетки в G_2 -фазе митотического цикла накапливаются только в опухолевой ткани, увеличение числа клеток в S-фазе наблюдается не только в опухоли, но и элементах гранулоцитарного ряда костного мозга.

Селективность происходящей при гипергликемии активации пролиферации опухолевых клеток может объясняться тем, что глюкоза стимулирует пролиферирующую клеточную популяцию, каковой является опухоль. В то же время популяция нормальных клеток, находящаяся в состоянии «Steady-state», не отвечает на воздействие высокого уровня глюкозы в окружающей среде активацией пролиферации. С целью выяснения вопроса о способности активированной популяции нормальных клеток реагировать на глюкозу усилением своей пролиферативной активности и, следовательно, о степени селективности модифицирующего кинетику опухолевых клеток действия глюкозы изучили влияние гипергликемии на величину пролиферативной активности клеток печени после частичной гепатэктомии. Известно, что через 21—23 ч после удаления $2/3$ печени наблюдается резкое возрастание индекса метки гепатоцитов, указывающее на выраженную активацию пролиферации. Эта модель и была нами применена для решения сформулированной выше задачи.

Эксперименты проведены на крысах с карциномой Герена, у которых на 10—12-е сутки после перевивки опухоли по общепринятой

Таблица 25. Индекс метки, %, в карциноме Герена, тонком кишечнике и костном мозге при введении глюкозы

Объект исследования	Контроль	Опыт
Опухоль	23,7±1,9	36,9±1,8 *
Тонкий кишечник		
клетки		
всей крипты	47,3±1,6	48,2±1,1
дна крипты	49,1±2,0	48,5±1,0
зоны максимальной пролиферации	77,0±1,9	76,6±1,4
Костный мозг		
бласты	17,0±1,8	18,7±1,7
промиелоциты, миелоциты	11,0±2,0	15,5±0,6 *
эритро- и нормобласты	17,5±2,4	18,7±2,2

Примечание. В каждой группе по 8—11 животных.

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 26. Индекс метки карциномы Герена и печени крыс после гепатэктомии в условиях искусственной гипергликемии, %

Печень			Опухоль		
Интактная	Через 21 ч 30 мин после гепатэктомии		Интактная	Через 21 ч 30 мин после гепатэктомии	
	контроль	после 120 мин инфузии глюкозы		контроль	после 120 мин инфузии глюкозы
0,4 n = 12	35,7 (n = 8)	35,0 (n = 9)	27,2 (n = 12)	27,8 (n = 8)	41,25 * (n = 9)

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем и интактной группой.

методике удаляли $\frac{2}{3}$ печени. На 21-м часу после гепатэктомии части животных внутривенно вводили 20 %-ный раствор глюкозы в течение 90 мин (80 мг/кг в 1 мин). Затем всем животным внутрибрюшинно вводили ^3H -тимидин и по общепринятой методике автордиографии определяли в опухоли и печени индекс метки. Данные, представленные в табл. 26, указывают на то, что ни при обычных условиях, ни при стимулированной пролиферации, т. е. в ситуации, являющейся как бы прототипом опухолевой ткани, нормальные клетки печени не реагируют на гипергликемию увеличением индекса метки. Это подтверждает мнение о том, что глюкоза оказывает достаточно селективное действие на опухолевые клетки в плане усиления их пролиферативной активности, возможно, избирательно влияя на стволовые опухолевые клетки, не изменяя кинетику стволовых клеток всей системы.

Процессы увеличения количества опухолевых клеток в S-фазе митотического цикла и возрастание величины фракции роста при гипергликемии должны быть хорошо обеспечены энергией, так как за небольшой отрезок времени (90—120 мин) значительное количество клеток вступают в S-фазу и начинают синтезировать ДНК. Выяснению возможностей опухолевых клеток в условиях искусственной гипергликемии обеспечить энергией за счет гликолиза активные процессы пролиферации было посвящено отдельное исследование.

Наиболее характерным результатом действия искусственной гипергликемии на опухоль является резкое усиление в ней гликолиза, что приводит к образованию очень большого количества лактата, накапливающегося в опухоли и вызывающего снижение pH. Столь интенсивный гликолиз должен обуславливать образование большого количества АТФ, что и подтвердилось при определении его содержания в опухоли (рис. 28). К 120-й минуте введения глюкозы уровень АТФ в опухоли увеличивался почти в 2 раза, а содержание АДФ, АМФ и F_n уменьшалось. При этом наблюдалось определенное несоответствие между содержанием АТФ, определяемым в опухоли — $(2,3 \pm \pm 0,1)$ мкмоль/г, и содержанием в ней лактата — $(79,1 \pm \pm 7,7)$ мкмоль/г, если принять во внимание уравнение гликолиза: $2 \text{ M лактата} \rightarrow 2 \text{ M АТФ}$. Это может объясняться расходом образующегося АТФ в реакциях гликолиза или в различных синтетиче-

ских процессах, прежде всего таких, как гликогенез, синтез ДНК. Проведенные исследования показали, что содержание гликогена в опухоли при гипергликемии не изменяется: исходная величина — $(0,049 \pm 0,008)$ мг/100 мг ткани, на 180-й минуте введения глюкозы — $0,058 \pm 0,015$. В то же время отмечается возрастание индекса метки и увеличение содержания ДНК, хотя весьма незначительное (рис. 29). Вероятно, обеспечением энергией пролиферативных процессов и объясняется не столь большое содержание АТФ в опухоли, какое могло быть при таком интенсивном гликолизе. После 120-й минуты содержание АТФ в опухоли уменьшается и достигает к 180-й минуте исходного уровня, на котором остается до 300-й минуты. При этом интенсивность процессов пролиферации уменьшается, что подтверждается медленным нарастанием индекса метки. Это обусловлено, вероятно, постепенным ингибированием гликолиза в условиях увеличения концентрации ионов водорода и уменьшением поступления глюкозы в опухоль из-за торможения кровотока. Не исключено, что уменьшение содержания АТФ и Φ_n в ткани опухоли усиливает ингибирующее действие на гликолиз указанных факторов. В то же время продолжающееся накопление в опухолевой ткани лактата указывает на то, что она способна метаболизировать определенное количество глюкозы и при низком рН. Примечательно, что при инфузии глюкозы, которая вызывает гипергликемию и резкую стимуляцию в опухоли гликолиза, поставляющего энергию ее клеткам, происходит активация пролиферативных процессов в опухоли. Это свидетельствует в пользу гипотезы Holley [306], согласно которой пролиферация может активироваться в условиях достаточного количества различных трофических факторов, в частности глюкозы. Интересно исследование Naiditch и Cunningham [444], которые установили, что существует прямая зависимость между усилением

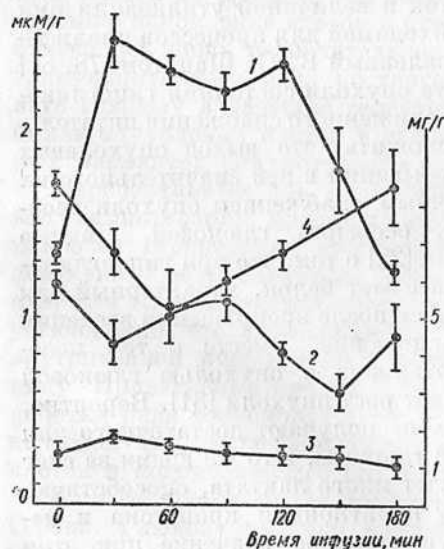
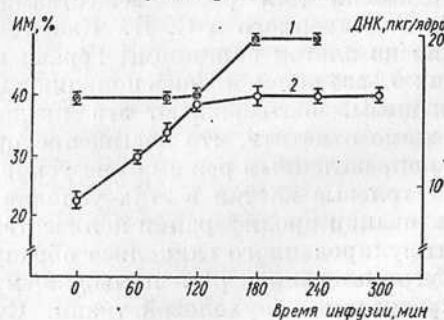


Рис. 28. Содержание (мкМ/г) АТФ (1), АДФ (2), АМФ (3) и содержание (мг/г) Φ_n (4) в карциоме Герена при инфузии раствора глюкозы

Рис. 29. Содержание ДНК (1) и величина индекса метки (2) в ядрах клеток карциномы Герена при инфузии раствора глюкозы



поглощения глюкозы клетками различных линий и увеличением их пролиферативной активности. Вместе с тем ими показано, что при перенесении клеток в среду с низкой концентрацией глюкозы происходит снижение ее усвоения ниже уровня, который наблюдается в покоящихся клетках, но это не отражается на величине синтеза ДНК и клеточного деления в течение нескольких суток. Это наблюдение позволило авторам высказать мысль, что хотя усиление усвоения глюкозы обычно ассоциируется с увеличением клеточной пролиферации, оно не является обязательным или достаточным для инициации деления клеток в обычных условиях культивирования. Но при концентрации глюкозы ниже 2 ммоль/л в интерстициальной жидкости в условиях *in vivo* степень ассимиляции глюкозы может играть определенную роль в регуляции деления клеток.

В состоянии искусственной гипергликемии опухоль получает необходимую ей глюкозу, активно ее метаболизирует и образует значительное количество энергии. В этих условиях опухолевые клетки, вероятно, становятся способными выходить из фазы покоя в G_1 -фазу или сразу в S-фазу. Хорошая обеспеченность энергией этого процесса весьма важна для активации выхода клеток из фазы покоя. При искусственной гипергликемии глюкоза становится доступной для опухоли, причем в большом количестве, что благоприятствует пролиферации опухолевых клеток, которые в отличие от нормальных клеток в среде без глюкозы быстро уменьшают свой пул АТФ [338]. На взаимосвязь утилизации АТФ и величины пролиферативной активности клеток указывают Ishiguro и соавт. [316], которые установили, что в фибробластах мышей линии L утилизация АТФ увеличивается в G_1 - и S-фазах митотического цикла, хотя образование АТФ в различных фазах относительно постоянно. Приведенные данные свидетельствуют о существовании определенной зависимости между пролиферативной активностью клеток и величиной утилизации ими субстратов, обеспечивающих их необходимой для процессов пролиферации энергией. Если учесть установленный В. С. Шапотом [78, 81] факт развития в организме при росте опухоли состояния гипогликемии и существования ее в условиях пониженного снабжения питательными веществами, то можно предположить, что выход опухолевых клеток из цикла в фазу покоя и пребывания в ней значительного их количества обусловлены недостаточным снабжением опухоли необходимыми для роста веществами, особенно глюкозой. Данные Р. Е. Кавецкого и С. Д. Казьмина [22] о том, что при гипергликемии из клеток карциномы Герена исчезает белок, характерный для них в фазе покоя и вновь появляющийся после прекращения введения глюкозы, подтверждают это предположение. Вместе с тем необходимо отметить, что насыщение организма с опухолью глюкозой по определенным режимам не ускоряет рост опухоли [81]. Вероятно, опухолевые клетки в этих условиях не получают достаточного для активации пролиферации количества глюкозы, в то же время за счет стимулированного гликолиза образуют много лактата, способствующего снижению рН, приводящему к ингибции кровотока и некротизации опухолевой ткани. Существенное значение при этом

имеет и уменьшение иммунодепрессии, отмечаемое в этих условиях [81].

Таким образом, модификация митотического цикла опухолевых клеток в условиях искусственной гипергликемии обусловлена участием глюкозы в качестве одного из основных факторов регуляции клеточной пролиферации.

2.7. Гипергликемия и химиотерапия

Одним из возможных способов повышения эффективности химиотерапии является увеличение количества опухолевых клеток в тех фазах митотического цикла, в которых они наиболее чувствительны к химиотерапевтическим препаратам. Применение различных веществ, обуславливающих накопление клеток в одной из фаз цикла, так называемых синхронизаторов (винкристина, гидроксимочевина, арабинозилцитозина), с последующим введением препаратов, обладающих наиболее выраженным цитостатическим действием на клетки именно в той фазе цикла, в которой увеличивалось их количество, получило название синхронизационной терапии опухолей. Имеются данные, указывающие на значительный терапевтический эффект некоторых схем синхротерапии [359, 525]. Весьма существенной задачей при разработке и оптимизации схем синхротерапии является поиск селективных для опухолевых клеток синхронизаторов, так как применяемые вещества оказывают определенное синхронизирующее действие и на клетки нормальных тканей.

В этом плане представляет интерес установленная нами способность глюкозы обуславливать увеличение количества опухолевых клеток в G_2 -фазе митотического цикла, при переходе $G_1 \rightarrow S$ и выходе клеток из G_0 -фазы, тем более что в костном мозге и тонком кишечнике накопление клеток в премитотической фазе не наблюдалось, отмечалось лишь незначительное увеличение индекса метки клеток гранулоцитарного ряда костного мозга. Это позволило рассмотреть глюкозу в качестве селективного модификатора митотического цикла опухолевых клеток и использовать ее для разработки некоторых вариантов синхротерапии.

Перспективным для повышения эффективности противоопухолевой химиотерапии представляется также использование одной из наиболее характерных сторон действия глюкозы на опухоль — селективного подкисления ее ткани, что является весьма благоприятным для алкилирующих цитостатиков [516]. В наших опытах было установлено, что рН карциномы Герена уменьшается к 90-й минуте внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы почти на единицу. Приведенные предпосылки и послужили основанием для разработки ряда возможных схем химиотерапии с включением глюкозы как фактора, модифицирующего митотический цикл опухолевых клеток и подкисляющего опухолевую ткань.

В опыте использовали крыс с перевиваемой под кожу карциномой Герена. Глюкозу вводили внутривенно в виде 20 %-ного раствора в дозе 80 мг/кг массы в минуту в течение 90 мин. Прежде всего было

Таблица 27. Продолжительность жизни крыс с карциномой Герена при различных терапевтических воздействиях

Группа	Воздействие	Число животных	Продолжительность жизни крыс после перевивки, сут
1-я	Контроль	18	$34,6 \pm 2,3^*$
2-я	Тиофосфамид	14	$43,0 \pm 5,8^*$
3-я	10 сут	17	$47,6 \pm 6,9^*$
4-я	5 сут		
	Глюкоза	15	$42,3 \pm 3,9^*$
5-я	5 сут по 90 мин	15	$88,0 \pm 7,7^*$
6-я	5 сут по 90 мин + тиофосфамид	15	$248,8 \pm 61,1^*$
	5 сут по 90 мин + тиофосфамид на 70-й минуте		

* Различия между 6-й и 1-й, 6-й и 5-й и 6-й и 3-й, 5-й и 1-й, 5-й и 3-й группами достоверны ($p < 0,001$).

изучено действие тиофосфамида, к которому клетки весьма чувствительны в G_2 -фазе (что отличает его от других алкилирующих препаратов), а также в состоянии перехода $G_1 \rightarrow S$ [119]. Вводили его внутривенно в дозе 3 мг/кг массы в группе, которая получала один лишь препарат, и в дозе 2 мг/кг в случаях применения его вместе с глюкозой. Подопытные животные были распределены по группам: «чистый» тиофосфамид — в течение 5 и 10 сут; «чистая» глюкоза; глюкоза + тиофосфамид на 70-й минуте инфузии глюкозы (выбор времени введения препарата обусловлен необходимостью получения максимальной его концентрации в опухоли к 90-й минуте инфузии глюкозы, когда имеет место увеличение количества опухолевых клеток в G_2 -фазе и при переходе $G_1 \rightarrow S$ и существенно снижен pH опухоли; ранее же было установлено [47], что наибольшая концентрация тиофосфамида в опухоли создается через 20 мин после внутривенного введения); глюкоза + тиофосфамид на 1-й минуте инфузии глюкозы, когда имеет место незначительное снижение внутриопухолевого pH (к 20-й минуте после начала введения глюкозы на 0,3—0,4) и отсутствует выраженное перераспределение клеток по фазам митотического цикла. Во всех группах, получавших глюкозу, воздействия осуществляли ежедневно на протяжении 5 сут.

Сочетание введения тиофосфамида с глюкозой значительно увеличивает продолжительность жизни крыс-опухоленосителей, причем при использовании цитостатика в дозе, меньшей, чем в группе животных, получавших его без глюкозы, и на протяжении более короткого отрезка времени (табл. 27). Весьма примечательным оказалось то обстоятельство, что введение тиофосфамида на 70-й минуте инфузии глюкозы обуславливало довольно значительную продолжительность жизни крыс — $(248,8 \pm 61,1)$ сут.

Установлено также, что в группе крыс, получавших один тиофосфамид, торможение роста опухолей наблюдалось в 70 % случаев; в группе, получавшей препарат на 1-й минуте введения глюкозы, — в 75 %, а в группе, в которой цитостатик вводили на 70-й минуте, — в 90 %, причем в 60 % случаев отмечена полная регрессия опухолей.

При объяснении полученного эффекта необходимо отметить несколько возможных сторон действия глюкозы: снижение рН опухолевой ткани; уменьшение явлений иммунодепрессии в условиях гипергликемии; активация лизосомных гидролаз, лизирующих опухолевые клетки; увеличение под влиянием глюкозы числа опухолевых клеток в участках митотического цикла, в которых они наиболее чувствительны к тиофосфамиду. Не исключая значения каждого из перечисленных факторов, мы полагаем, что основное значение в полученном эффекте имеют происходящие под влиянием глюкозы увеличение количества опухолевых клеток в G_2 -фазе и возрастание доли клеток, входящих в S-фазу, а также снижение внутриопухолевого рН, весьма благоприятное для реализации цитостатического действия тиофосфамида. Это предположение подкрепляется тем обстоятельством, что в 6-й группе животных получен более выраженный и стойкий противоопухолевый эффект, чем в 5-й группе.

Тиофосфамид, который более активен в кислом диапазоне рН, оказался не совсем удачным препаратом для определения значения синхронизирующего опухолевые клетки действия глюкозы для повышения эффективности химиотерапии, так как в данном случае подкисляющий эффект глюкозы наслаивается на синхронизирующий. Для решения этого вопроса применили циклофосфамид — препарат, к которому клетки наиболее чувствительны в состоянии перехода $G_1 \rightarrow S$ и в S-фазе [119, 359] и который, как хлорэтиламин, более активен при щелочных значениях рН [70]. Препарат вводили внутривенно крысам с карциномой Герена в дозе 100 мг/кг массы через сутки 3 раза на 30-й минуте инфузии глюкозы. При этом учитывались данные, что его максимальная концентрация в опухоли отмечается через 60 мин после внутривенной инъекции [47], а необходимо его накопление в опухоли к 90-й минуте инфузии глюкозы, когда наиболее активен переход клеток в S-фазу. Оказалось, что несмотря на снижение рН опухоли цитостатический эффект циклофосфамида при гипергликемии более выражен (рис. 30). Это указывает на существенное значение модификации глюкозой митотического цикла опухолевых клеток в усилении действия изученных цитостатиков. Повышение эффективности метотрексата в условиях гипергликемии на примере карциномы Герена подтвердило это предположение. Метотрексат, к которому клетки наиболее чувствительны в S-фазе [119], вводили в дозе 5 мг/кг на 80-й минуте инфузии глюкозы, когда существенно увеличено количество клеток в S-фазе. Сочетанное воздействие осуществляли 3 раза через каждые 2 сут. Полученные результаты весьма отчетливо показали усиление противоопухолевого действия метотрексата в условиях искусственной гипергликемии.

С учетом все возрастающего значения полихимиотерапии нами проведено изучение противоопухолевого действия различных сочетаний химиотерапевтических препаратов в условиях искусственной гипергликемии (табл. 28): метотрексат (МТХ) + циклофосфамид (ЦФ); метотрексат + тиофосфамид; циклофосфамид + тиофосфамид. Метотрексат вводили в дозе 5 мг/кг массы на 80-й минуте инфузии глюкозы, циклофосфамид — 100 мг/кг на 30-й минуте, тиофосфамид —

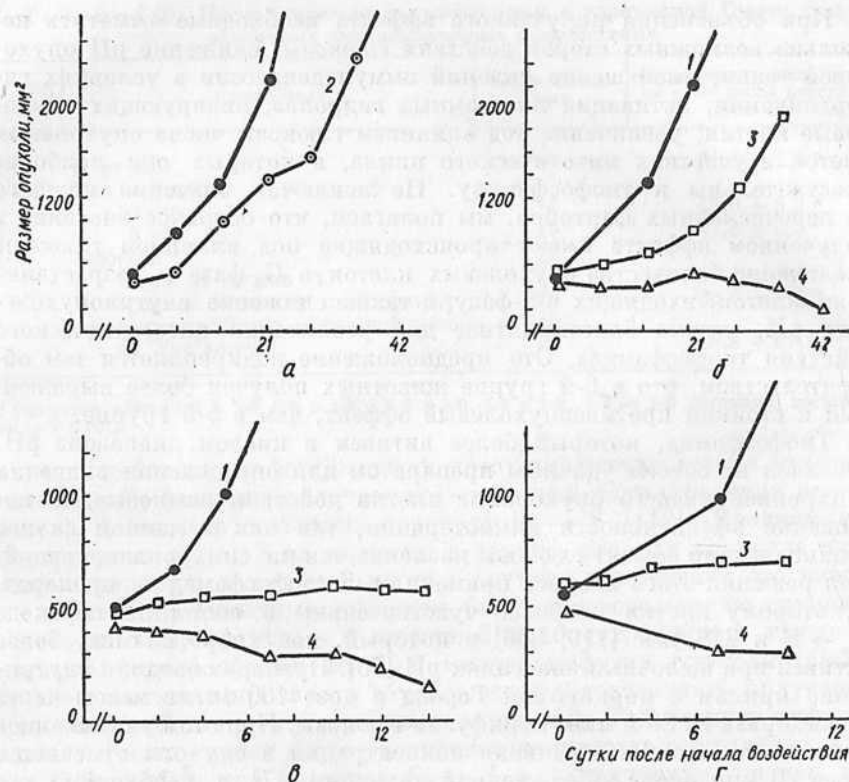


Рис. 30. Размеры карциномы Герена при пятикратной внутривенной инфузии раствора глюкозы (а), при введении тиофосфамида (б), циклофосфамида (в) и метотрексата (г) в условиях гипергликемии:

1 — контроль; 2 — глюкоза; 3 — препарат; 4 — препарат + гипергликемия

3 мг/кг на 70-й минуте. Все препараты вводили внутривенно, МТХ + ЦФ применяли 2 раза с интервалом 6 сут, МТХ + тиофосфамид — 4 раза каждые 6 сут, ЦФ + тиофосфамид — 2 раза с интервалом 3 сут. Полученные результаты (см. табл. 28) указывают на значительное усиление противоопухолевого действия препаратов при гипер-

Таблица 28. Результаты полихимиотерапии карциномы Герена при искусственной гипергликемии

Показатель	Контроль	МТХ + ЦФ		МТХ + тиофосфамид		ЦФ + тиофосфамид	
		без глюкозы	с глюкозой	без глюкозы	с глюкозой	без глюкозы	с глюкозой
Коэффициент роста	18,9	0,63	0,28	1,05	0,39	0,62	0,45

Примечание. В каждой группе 15—18 животных; $p_{2-3, 4-5, 6-7} < 0,05$.

гликемии. Наиболее выраженный эффект гипергликемии отмечен при совместном применении метотрексата и тиофосфамида.

Изучен противоопухолевый эффект метотрексата в условиях искусственной гипергликемии у крыс с перевивной глиобластомой (индуцированной нитрозоэтилмочевой) (табл. 29). Эксперименты проведены на крысах-самках массой 150—170 г, которым вводили в теменную область правого полушария 0,1 мл 10—15 %-ной взвеси опухолевых клеток на глубину 2—2,5 мм.

Через 9—10 сут животным внутривенно вводили 20 %-ный раствор глюкозы в дозе $80 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение 90 мин. На 80-й минуте производили инъекцию метотрексата (1 мг/кг массы). Воздействие было однократное. Полученные результаты, представленные в табл. 29, указывают на увеличение средней продолжительности жизни крыс, получавших метотрексат в условиях гипергликемии.

Изучено противоопухолевое действие циклофосфамида и винкристина на лимфосаркому Плисса в условиях искусственной гипергликемии (табл. 30). Циклофосфамид вводили в дозах 100 и 60 мг/кг массы дважды с интервалом 3—4 сут на 30-й минуте инфузии глюкозы; винкристин — 1 мг/кг дважды через 3 сут на 90-й минуте инфузии глюкозы (учитывается быстрое поступление его в опухоль и выраженное увеличение количества опухолевых клеток в S-фазе митотического цикла, в которой клетки чувствительны к препаратам). Интересным представлялось воздействие винкристина на клетки в митозе, в котором они к этому препарату наиболее чувствительны. В наших экспериментах установлено, что и в лимфосаркоме наибольшее значение митотического индекса имеет место через 3—3,5 часа после окончания 90-минутной инфузии глюкозы. Но к этому времени кровотоки в опухолях в большинстве опытов оказываются ингибированным, причем весьма существенно, что может обусловить плохую доставку препарата в опухоль. Результаты, представленные в табл. 30, показали заметное усиление противоопухолевого эффекта циклофосфамида при инфузии глюкозы, причем с уменьшением дозы препарата его действие в условиях гипергликемии не снижалось. Примечательно, что доза 60 мг/кг оказалась более эффективной, чем 100 мг/кг. Повышение противоопухолевого эффекта винкристина при гипергликемии наблюдать не удалось, причем независимо от времени его введения.

Проведено исследование влияния искусственной гипергликемии на химиочувствительность саркомы 45. Искусственную гипергликемию создавали путем внутрибрюшинного введения 40 %-ного раствора глюкозы в дозе 6 г/кг массы животного или внутривенной инфу-

Таблица 29. Средняя продолжительность жизни крыс с перевивной глиобластомой

Группа	Воздействие	СПЖ после перевивки, сут
1-я	Контроль	$18,7 \pm 2,7$ ($n = 12$)
2-я	Метотрексат	$29,4 \pm 2,4$ ($n = 10$)
3-я	Гипергликемия + метотрексат	$39,7 \pm 4,1$ ($n = 9$)

Примечание. $p_{3-2} < 0,05$.

Таблица 30. Противоопухолевый эффект винкристина и циклофосфамида на искусственной

Показатель	Контроль	Винкристин, мг/кг			Циклофос	
		без глюкозы	с глюкозой		без глюкозы	
			на 90-й минуте инфузии	через 3 ч после окончания инфузии	100	60
K_p	12,6	2,4	3,6	1,8	3,6	1,6
$T_{удв}$, сут	$10,6 \pm 1,2$	$12,4 \pm 1,3$	$14,7 \pm 2,4$	$14,7 \pm 2,7$	$14,5 \pm 1,5$	$29,0 \pm 2,9^*$

Примечание. В каждой группе 12–15 животных; K_p — коэффициент роста; $T_{удв}$ — время
 $^* p < 0,05$ по сравнению с соответствующим значением в группе «без глюкозы»; инфузия глюкозы

зии 20 %-ного раствора глюкозы в дозе 6 г/кг в час в течение 90 мин. При этом концентрация глюкозы в крови крыс была равна в среднем 19 мМ при внутривенном и 28—при внутривенном методах создания гипергликемии и поддерживалась на таких уровнях в течение 240 мин. Сеансы гипергликемии у животных различных групп проводили однократно или трехкратно через 48 и 72 ч. Результаты экспериментов представлены на рис. 31–38.

Установлено, что искусственная гипергликемия усиливает противоопухолевое действие сарколизина, метотрексата, тиофосфамида, циклофосфамида, адриамицина и платидиама. Степень выраженности эффекта зависит как от активности химиопрепарата по отношению к данному штамму опухоли, так и от времени введения препарата и создания гипергликемии. Вместе с тем искусственная гипергликемия, усиливая противоопухолевую активность отдельных цитостатиков, повышает и их токсическое действие. Не выявлено положительного влияния гипергликемии на активность 5-фторурацила и винкристина в отношении саркомы 45.

Изучено противоопухолевое действие бензотэфа на перевивную интратестическую карциному Брауна — Пирс в условиях искусственной гипергликемии (табл. 31). Первая группа животных полу-

Таблица 31. Искусственная гипергликемия и химиотерапия кроликов с карциномой Брауна — Пирс (интратестическая перевивка)

Показатель	Контроль	Опыт		
		20 %-ный раствор глюкозы 4 ч	Бензотэф 7 мг/кг в/в 3 раза, через 2 сут на 3-и	Глюкоза + бензотэф на 180-й минуте инфузии глюкозы
Продолжительность жизни от момента перевивки, сут	$17,0 \pm 0,7$ (n = 14)	$24,1 \pm 2,5$ (n = 11)	$28,1 \pm 2,5$ (n = 9)	$35,1 \pm 3,7^*$ (n = 11)
Число кроликов, проживших свыше 30 сут после перевивки, %	0	33	46	75

Примечание. Воздействие начинали на 6–7-е сутки после перевивки.
 $^* p_{4-3} < 0,05$.

лимфосаркому Плисса при гипергликемии

фамид, мг/кг	
с глюкозой	
100	60
2,9 17,5 ± 1,9	1,3 42,0 ± 5,05 *

удвоения объема опухоли.
за 90 мин.

чала на 6—7-е сутки после перевивки внутривенно глюкозу со скоростью 56 мг/кг массы в минуту в течение 2 ч, а затем со скоростью 30 мг/кг в минуту еще 2 ч. Вторую группу лечили бензотэфом. Начиная с 6-х суток после перевивки бензотэф вводили внутривенно трижды в разовой дозе 7 мг/кг через двое суток на третьи. Животные третьей группы на 6—7-е сутки подвергались 4-часовой гипергликемии с внутривенным введением в конце 3-го часа разовой дозы бензотэфа. В дальнейшем бензотэф вводили по приведенной выше схеме.

Приведенные в табл. 31 результаты показывают, что сама по себе однократная гипергликемическая процедура достоверно повышает срок жизни животных с опухолями. Существенных различий между терапевтическим эффектом бензотэфа и «чистой» гипергликемией обнаружить не удалось. Сочетание гипергликемии с бензотэфом дало статистически значимое увеличение сроков жизни подопытных животных как по сравнению с «чистой» гипергликемией, так и по сравнению с терапией одним бензотэфом.

Таким образом, сочетание обычного курса бензотэфа с однократной гипергликемической процедурой оказалось достаточно эффективным при лечении кроликов с карциномой Брауна — Пирс. Для объяснения полученного результата предпочтительно использовать гипотезу о повышении чувствительности опухолевых тканей к цитостатическим воздействиям в условиях искусственной гипергликемии, так как едва ли однократную 4-часовую гипергликемию можно считать достаточной для долгосрочного изменения резистентности «барьерных» тканей.

Таблица 32. Результаты лечения собак со спонтанными опухолями молочной железы

Вид лечения	СПЖ, сут	Число собак, у которых наблюдалась регрессия опухоли		
		полная	частичная	нет реакции
Хирургический	192 (79÷263) n = 10	—	—	—
Метотрексат (0,5 мг/кг)	227 (32÷513) n = 10	—	5	5
20 %-ная глюкоза (60 мг/кг в минуту) в течение 90 мин + метотрексат (0,5 мг/кг) на 70-й минуте инфузии глюкозы	403 (76÷685) * n = 11	2	7	2

П р и м е ч а н и я. Воздействие повторялось 2—3 раза с семидневными интервалами; глюкозу и метотрексат вводили внутривенно.

* $p < 0,05$.

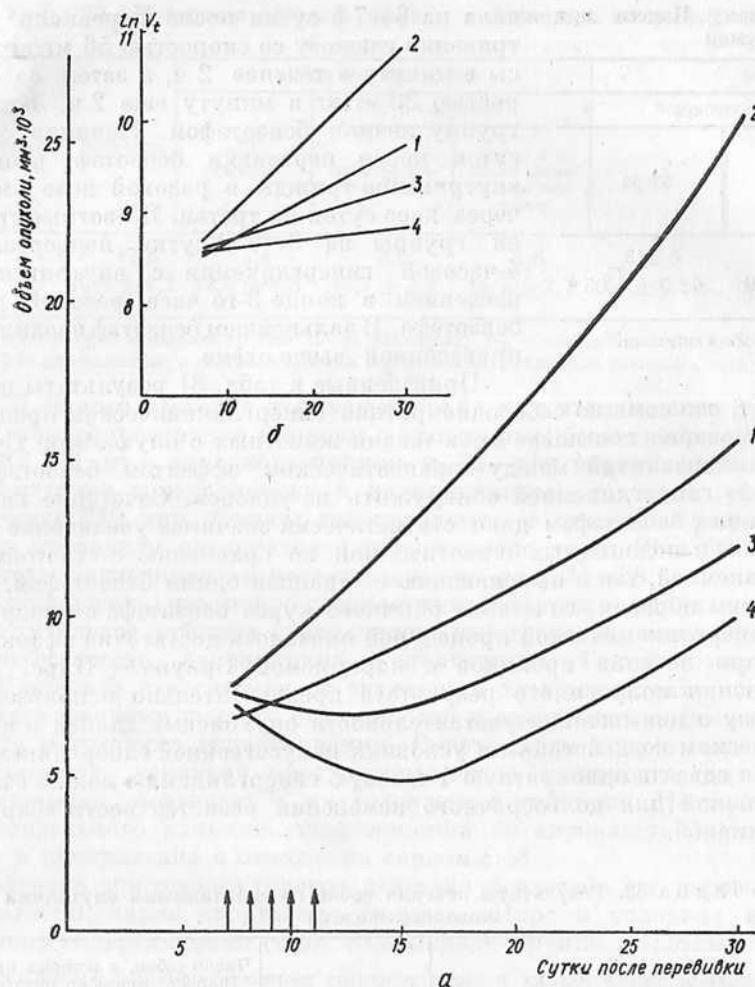


Рис. 31. Кинетические кривые роста саркомы-45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) при пятикратном введении сарколизина на фоне трех сеансов гипергликемии:

1 — контроль; 2 — гипергликемия (внутривенно) на 7, 9 и 11-е сутки после перевивки опухоли; 3 — сарколизин (2 мг/кг) на 7—11-е сутки; 4 — сарколизин на фоне гипергликемии. Здесь и на рис. 32—38 стрелками обозначены сутки введения препарата

Изучена эффективность лечения собак со спонтанными опухолями молочной железы метотрексатом в сочетании с искусственной гипергликемией. Лечение подвергнуты собаки различных пород в возрасте 4—11 лет массой 10—70 кг. Диагноз у всех животных подтверждали гистологическим исследованием биопсийного материала. Перед хирургическим вмешательством, введением препарата или проведением гипергликемии с химиотерапией собак наркотизировали путем внутривенного введения литической смеси следующего состава:

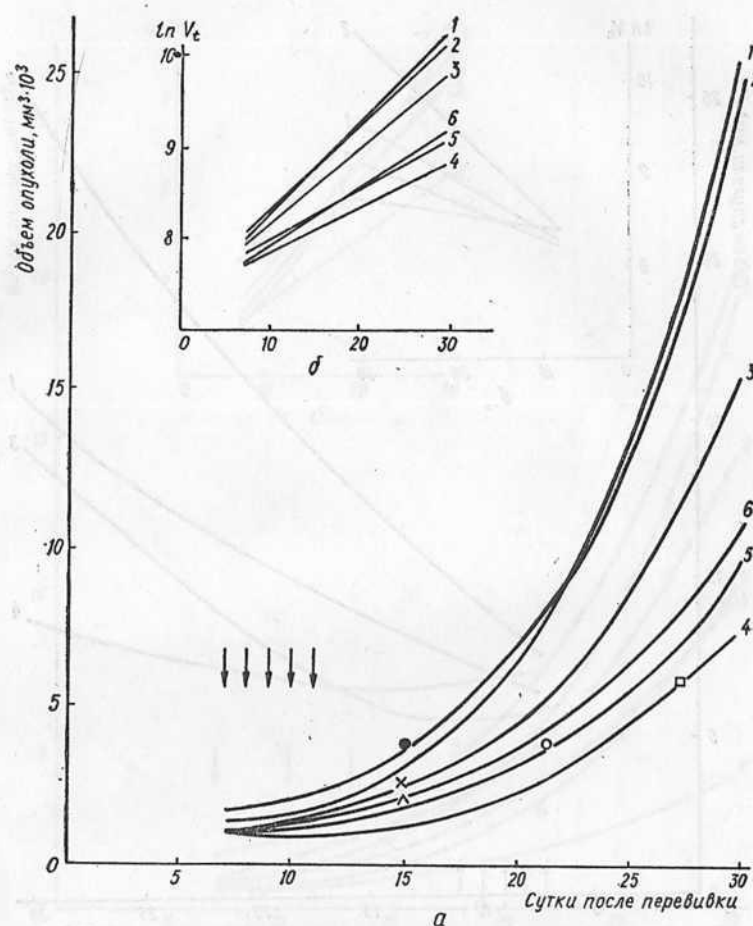


Рис. 32. Кинетические кривые роста саркомы-45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) в зависимости от времени введения сарколизина и создания гипергликемии:

1 — контроль; 2 — гипергликемия на 7, 9, 11-е сутки (внутрибрюшинно); 3 — сарколизин (2 мг/кг) на 7—11-е сутки; 4, 5 — сарколизин за 60 мин и за 3,5 ч до гипергликемии соответственно; 6 — сарколизин на 4-м часу гипергликемии

аминазин — 0,5—1,0, промедол — 0,4—0,8, димедрол — 0,2—0,4 мг/кг массы. Лекарственную терапию в «чистом» виде или в сочетании с гипергликемией проводили 1 раз в 7 сут, повторяя ее 2—3 раза. Глюкозу вводили внутривенно в виде 20 %-ного раствора в дозе 60 мг/кг массы внутривенно в течение 90 мин, метотрексат в дозе 0,5 мг/кг медленно в период с 60-й до 70-й минуты от начала инфузии глюкозы. Полученные результаты представлены в табл. 32. Интересно отметить увеличение на 176 сут средней продолжительности жизни собак, получавших метотрексат с гипергликемией, по сравнению с применением одного лишь метотрексата. Несколько

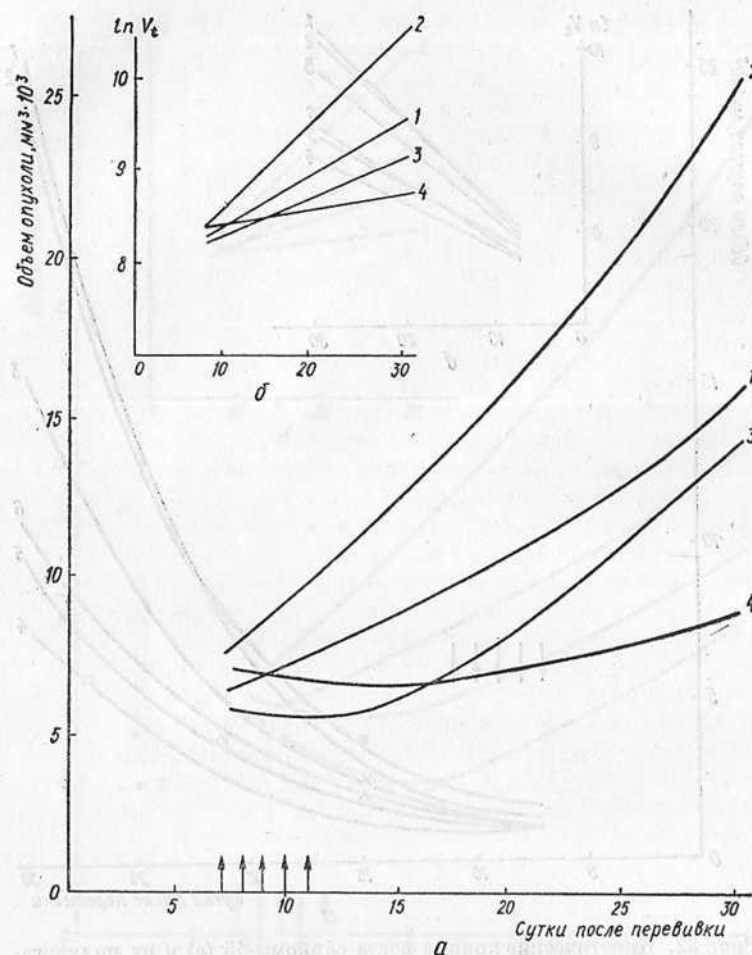


Рис. 33. Кинетические кривые роста саркомы-45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) при пятикратном введении метотрексата на фоне трех сеансов гипергликемии:
1 — контроль; 2 — гипергликемия на 7, 9, 11-е сутки (внутривенно); 3 — метотрексат (0,1 мг/кг) на 7—11-е сутки; 4 — метотрексат за 3,5 ч до гипергликемии

меньшая средняя продолжительность жизни собак, подвергавшихся хирургическому вмешательству, чем таковая собак, получавших метотрексат, объясняется наличием трудноудаляемых метастазов, невозможностью в ряде случаев удалить всю опухоль и осложнениями в послеоперационный период. Значительный разброс результатов вызван как индивидуальной реакцией собак на противоопухолевое воздействие, так и вмешательством их владельцев в лечение. Тем не менее полученные данные четко указывают на значительное повышение эффективности химиотерапии спонтанного рака молочной железы собак под влиянием искусственной гипергликемии.

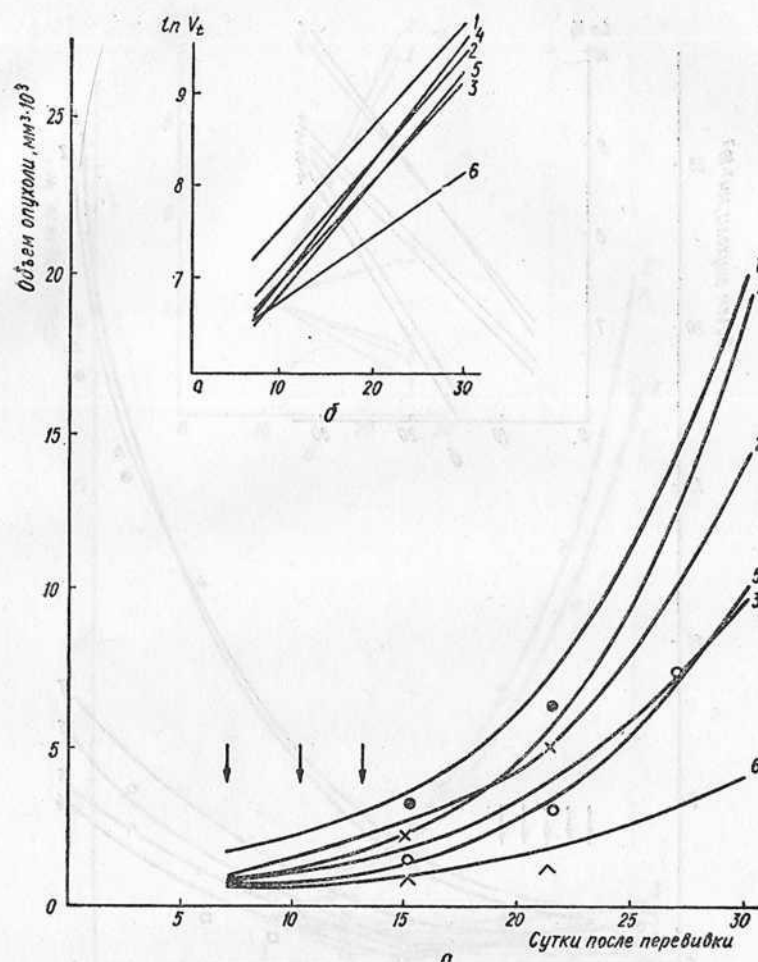


Рис. 34. Кинетические кривые роста саркомы-45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) при сочетанном применении метотрексата с внутрибрюшинным введением раствора глюкозы:
1 — контроль; 2 — гипергликемия (внутрибрюшинно) на 7, 10, 13-е сутки; 3 — метотрексат (1 мг/кг) на 7, 10, 13-е сутки; 4, 5 — метотрексат за 60 мин и за 3,5 ч до гипергликемии соответственно; 6 — метотрексат на 4-м часу гипергликемии

2.8. Гипергликемия и радиотерапия

Лучевая терапия имеет существенный недостаток — невысокую избирательность противоопухолевого действия. В связи с этим в последние годы интенсивно разрабатываются методы модификации радиочувствительности опухолей с целью повышения фактора терапевтического выигрыша.

Экспериментально доказано, что гипергликемия, создаваемая с помощью внутривенной инфузии или внутрибрюшинного введения

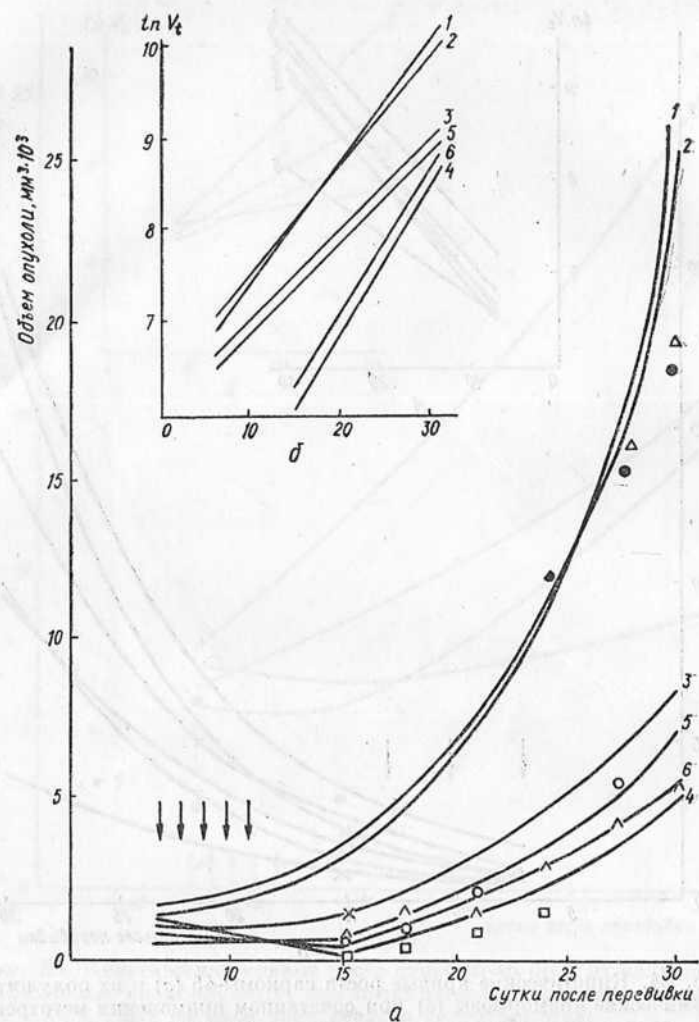


Рис. 35. Кинетические кривые роста саркомы-45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) в зависимости от времени введения тиофосфамида и создания гипергликемии:

1 — контроль; 2 — гипергликемия на 7, 9, 11-е сутки (внутрибрюшинно); 3 — тиофосфамид (3 мг/кг) на 7-е—11-е сутки; 4, 5 — тиофосфамид за 60 мин и за 3,5 ч до гипергликемии соответственно; 6 — тиофосфамид на 4-м часу гипергликемии

раствора глюкозы, приводит к избирательному перекислению опухолевой ткани вследствие повышенной выработки лактата опухолевыми клетками и нарушению микроциркуляции. Перекисление опухолевой ткани рассматривается как ключевой механизм в повышении чувствительности неопластических клеток к терапевтическим воздействиям.

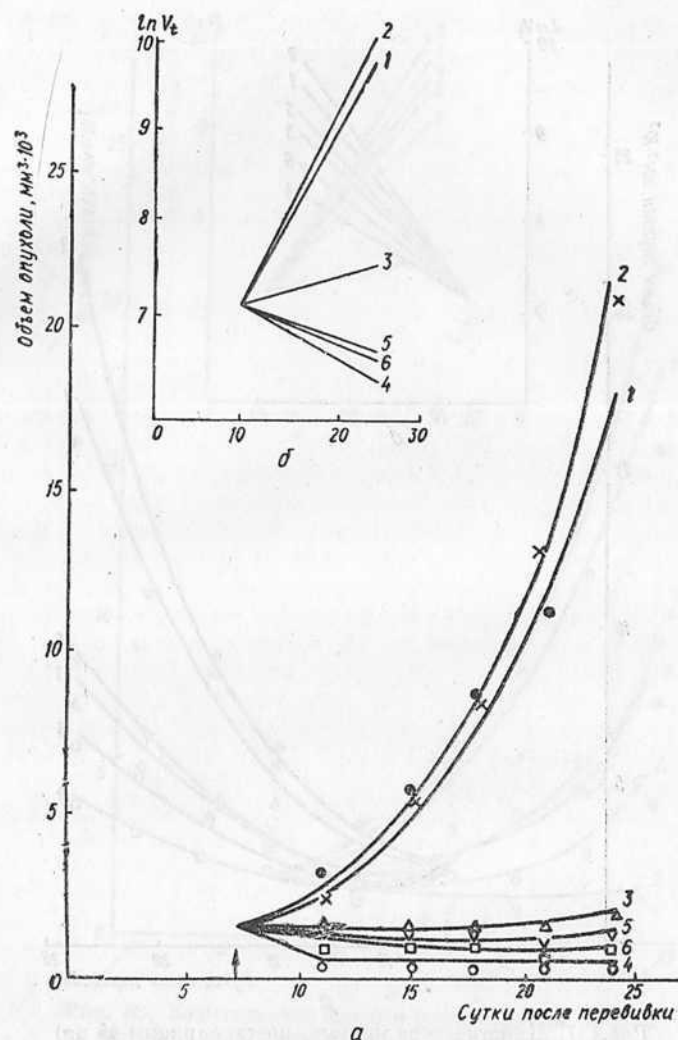


Рис. 36. Кинетические кривые роста саркомы-45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) при сочетанном применении циклофосфамида с искусственной гипергликемией: 1 — контроль; 2 — гипергликемия (внутрибрюшинно) на 7-е сутки; 3 — циклофосфамид (80 мг/кг) на 7-е сутки; 4 — циклофосфамид за 4 ч до гипергликемии; 5, 6 — циклофосфамид на 30-й минуте и на 4-м часу гипергликемии соответственно

Однако методология лучевой терапии, проводимой на фоне искусственной гипергликемии, разработана недостаточно. По данным С. П. Ярмоненко и соавт. [85], терапевтический выигрыш более выражен, если облучение проводится перед началом сеанса гипергликемии. Меньшая эффективность гипергликемии перед облучением

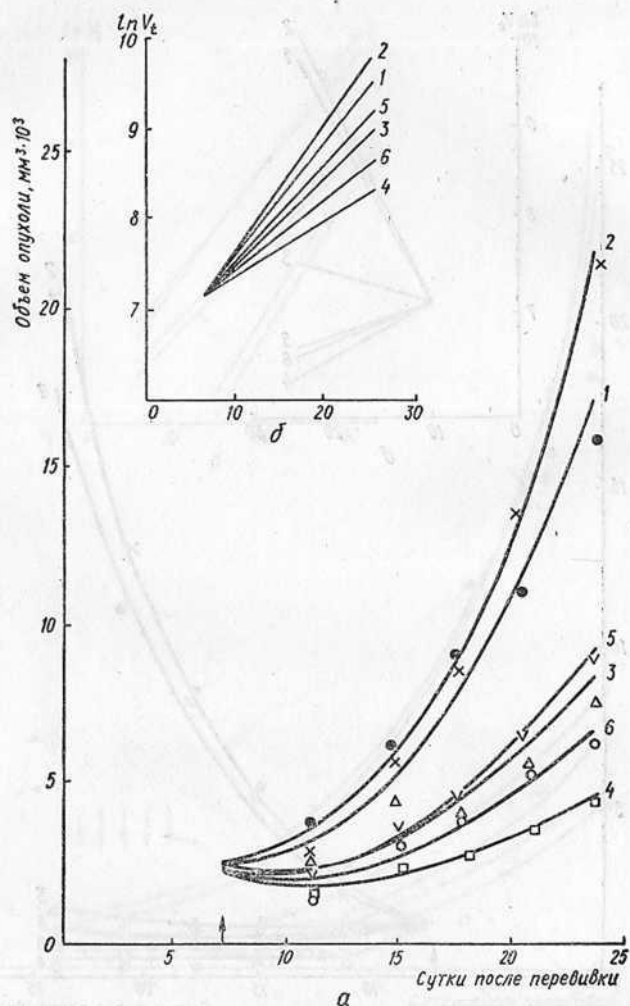


Рис. 37. Кинетические кривые роста саркомы-45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) при сочетанном применении адриамицина с искусственной гипергликемией:

1 — контроль; 2 — гипергликемия (внутрибрюшинно) на 7-е сутки; 3 — адриамицин (5 мг/кг) на 7-е сутки; 4 — адриамицин за 4 ч до гипергликемии; 5, 6 — адриамицин на 30-й минуте и на 4-м часу гипергликемии соответственно

объясняется частичной защитой опухоли вследствие дополнительной гипоксии, вызванной торможением кровотока в опухоли [84].

Показано, что гипергликемия сама по себе способна приводить к утрате жизнеспособности части клеток солидной опухоли Эрлиха ЕЛД, которая наблюдается в течение первых суток после облучения в виде интерфазной гибели [44]. При создании гипергликемии после

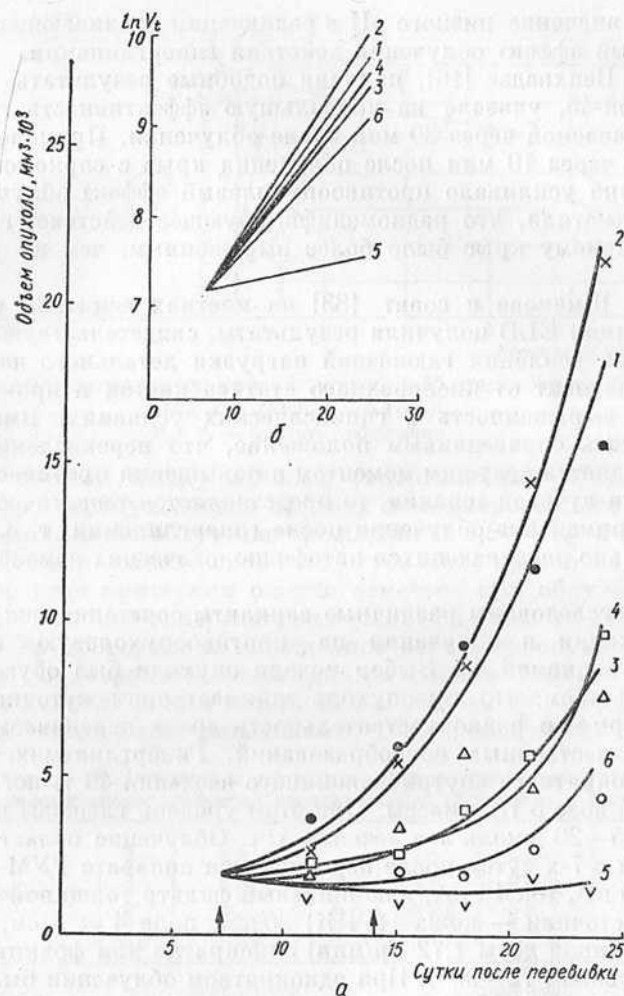


Рис. 38. Кинетические кривые роста саркомы 45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) при сочетанном применении платидиама с искусственной гипергликемией:

1 — контроль; 2 — гипергликемия (внутрибрюшинно) на 7-е—14-е сутки; 3 — платидиам (2 мг/кг) на 7, 14-е сутки; 4 — платидиам за 4 ч до гипергликемии; 5, 6 — платидиам на 30-й минуте и на 4-м часу гипергликемии соответственно

облучения отмечено потенцирование лучевых повреждений опухолевых клеток, которые обычно до первого деления не реализуются, но в условиях гипергликемии обуславливали интерфазную гибель 90 % клеток. Наблюдаемый эффект гипергликемии не проявлялся на опухолевых клетках ELD, растущих в виде асцита, где образующийся лактат нейтрализуется буферными системами организма, предшествуя снижению pH. Этот факт указывает, пожалуй, на

основное значение низкого рН в реализации усиливающего противоопухолевого эффекта облучения действия гипергликемии.

Н. Р. Вепхвадзе [16], получив подобные результаты на крысах с саркомой-45, указала на наибольшую эффективность гипергликемии, создаваемой через 30 мин после облучения. Применение гипергликемии через 10 мин после облучения крыс с саркомой-45 также существенно усиливало противоопухолевый эффект облучения [66]. Авторы отметили, что радиомодифицирующее действие гипергликемии на саркому крыс было более выраженным, чем на карциному Эрлиха.

Н. Л. Шмакова и соавт. [83] на клетках асцитной карциномы Эрлиха линии ELD получили результаты, свидетельствующие о том, что степень усиления глюкозной нагрузки летального действия облучения зависит от кислородного статуса клеток и проявляется наибольшую выраженность в гипоксических условиях. Вместе с тем если считать справедливым положение, что переокисление действительно является ведущим моментом в повышении противоопухолевой активности лучевой терапии, то представляется теоретически обоснованным применение облучения после гипергликемии, т. е. на высоте избирательно развивающихся патофизиологических изменений в опухолях.

Нами исследованы различные варианты сочетания искусственной гипергликемии и облучения на противоопухолевую активность у крыс с саркомой 45. Выбор модели опухоли был обусловлен тем обстоятельством, что эта опухоль занимает промежуточное положение по термо- и радиочувствительности среди перевиваемых солидных злокачественных новообразований. Гипергликемию создавали путем однократного внутривенного введения 40 %-ного раствора глюкозы в дозе 6 г/кг массы. При этом уровень глюкозы в крови составлял 15—20 ммоль/л в течение 4 ч. Облучение области опухоли проводили с 7-х суток после перевивки на аппарате РУМ-11 (напряжение 190 кВ, ток 10 мА, алюминиевый фильтр толщиной 3 мм, расстояние источник — кожа (РИК) 30 см, поле 4×4 см, мощность экспозиционной дозы 1,72 Гр/мин) однократно или фракционированно с интервалом 72—96 ч. При однократном облучении были использованы дозы 10 и 20 Гр, при фракционированном — $5,5 \text{ Гр} \times 3$ и $6,0 \text{ Гр} \times 5$. Сеансы облучения (рис. 39) проводили у животных разных групп за 4,5 (R_6), 1,5 (R_4) и 0,5 ч (R_2) до выхода на уровень гипергликемии, на высоте гипергликемии (R_1), на 30-й минуте (R_3) и 4-м часу гипергликемии (R_5). Оценку эффективности воздействия осуществляли по критериям, описанным выше.

Однократное рентгеновское облучение в дозе 10 Гр вызывало уменьшение скорости роста опухолей. Торможение роста саркомы-45 превышало 50 %, а СПЖ была достоверно выше по сравнению с контролем. Эффект комбинации облучения в дозе 10 Гр с гипергликемией отличался неоднозначностью реакции опухолей на воздействие в зависимости от времени между началом сеанса гипергликемии и рентгенотерапией. Подавление скорости роста опухолей и увеличение СПЖ животных были более выраженными по мере увеличения

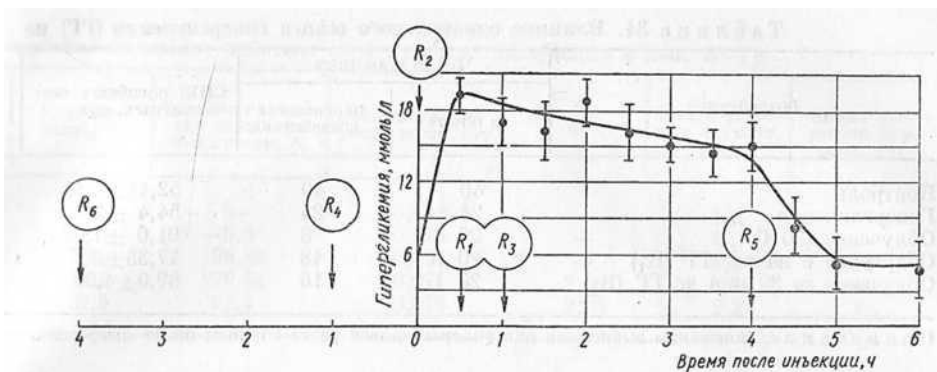


Рис. 39. Уровень гликемии у крыс с саркомой-45 после внутривенного введения глюкозы (6 г/кг):
R₁—R₆ — моменты облучения

интервала времени между началом гипергликемии и облучением. Усиление противоопухолевого эффекта комбинированного воздействия наблюдали, когда облучение проводили за 4,5 ч (R₆) и 1,5 ч (R₄) до гипергликемии. Однако наибольшее усиление противоопухолевого действия по всем критериям оценки отмечено при облучении через 4 ч (R₅) после начала гипергликемии (табл. 33, рис. 40). Увеличение дозы до 20 Гр приводило к выраженной регрессии опухолей в течение 22 сут. Одновременно наблюдалась ранняя гибель животных (60 % крыс погибло к 15-м суткам после облучения), обусловленная поражением кишечника, попадавшего в поле облучения.

Таблица 33. Влияние однократного сеанса гипергликемии (ГГ) на противоопухолевое действие рентгеновского облучения в дозе 10 Гр

Воздействие	Всего животных	СПЖ погибших животных, сут	Излеченность, %	Торможение роста опухолей к 30-м суткам, %	Константа скорости роста, сут ⁻¹	K	Время удлинения опухоли, сут
Контроль	73	52,17±2,37	—	—	0,128	—	5,4
Гипергликемия	44	55,4 ±2,62	—	-3,54	0,158	—	4,4
Облучение (10 Гр)	40	67,57±2,57	—	58,62	0,106	—	6,5
Облучение в начале ГГ (R ₁)	20	58,47±4,38	15	43,3	0,114	0,92	6,1
Облучение за 30 мин до ГГ (R ₂)	20	62,88±3,18	—	41,42	0,121	0,87	5,7
Облучение на 30-й минуте ГГ (R ₃)	20	63,52±2,98	15	44,72	0,108	1,0	6,4
Облучение за 90 мин до ГГ (R ₄)	20	61,5 ±4,1	15,7	56,5	0,097	1,1	7,1
Облучение на 4-м часу ГГ (R ₅)	20	71,6 ±3,4	20	77,2	0,074	1,43	9,4
Облучение за 4,5 ч до ГГ (R ₆)	20	66,2 ±3,3	10	59,9	0,083	1,3	8,4

Примечание. Здесь и в табл. 42—44 K — коэффициент усиления ($K = \gamma_{\text{облучения}} / \gamma_{\text{опыта}}$).

Таблица 34. Влияние однократного сеанса гипергликемии (ГГ) на

Воздействие	Число животных		СПЖ погибших животных, сут
	в опыте	перенесших воздействие	
Контроль	40	40	$52,41 \pm 2,18$
Гипергликемия	24	24	$54,4 \pm 2,5$
Облучение (20 Гр)	20	8	$91,0 \pm 7,62$
Облучение в начале ГГ (R_1)	20	18	$77,35 \pm 3,7$
Облучение за 30 мин до ГГ (R_2)	20	16	$89,0 \pm 4,99$

Примечание. Константы вычисляли для участка кривой роста опухоли после регрессии.

При сочетании искусственной гипергликемии с облучением опухоли в дозе 20 Гр установлено наличие радиозащитного действия гипергликемии на нормальные ткани, что выразилось в увеличении числа животных, перенесших воздействия: к 30-м суткам были живы

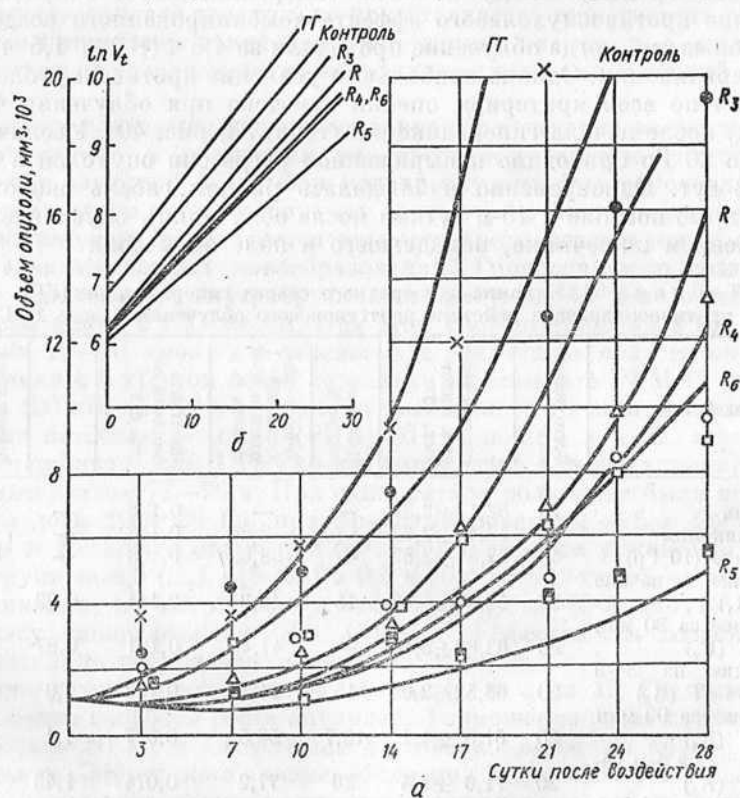


Рис. 40. Кинетические кривые роста саркомы-45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) при сочетании гипергликемии (ГГ) с однократным облучением в дозе 10 Гр.

Обозначения см. в тексте

противоопухолевое действие рентгеновского облучения в дозе 20 Гр

Излеченность, %	Торможение роста опухоли к 30-м суткам, %	Константа скорости роста, сут	K	Время удвоения опухоли, сут	Время регрессии опухоли, сут
—	—	0,152	—	4,6	—
—	—5,8	0,175	—	4,0	—
50	96,33	0,154	—	4,5	22
22,2	79,94	0,071	2,16	9,8	—
37,5	97,4	0,075	2,05	9,2	20

85 % крыс против 40 % животных, выживших только после облучения. Сравнивая кривые динамики роста опухолей у животных этих групп, можно предположить, что при облучении опухолей в первые минуты гипергликемии последняя является протектором и для опухоли (табл. 34, рис. 41).

Для изучения действия повторных сеансов гипергликемии в комбинации с облучением использовали два режима фракционирования дозы (5,5 Гр $\times$ 3 и 6,0 Гр $\times$ 5) с интервалами 72—96 ч. Результаты противоопухолевого действия облучения в режиме 5,5 Гр $\times$ 3 через 72—96 ч были идентичны таковым при однократной рентгенотерапии в дозе 10 Гр, в то время как облучение саркомы 45 в дозе 6 Гр $\times$ 5 приводило к более значительному противоопухолевому эффекту — увеличивалась СПЖ животных и снижалась скорость роста опухолей.

Результаты сочетания фракционированного облучения в дозе 5,5 Гр $\times$ 3 с сеансами гипергликемии мало отличались от результатов только рентгенотерапии в той же дозе независимо от интервала между облучением и началом сеанса гипергликемии. Отмечено лишь некоторое увеличение числа излеченных животных, если облучение проводили на 4-м часу после начала гипергликемии (табл. 35, рис. 42).

Облучение в дозе 6,0 Гр $\times$ 5 в том же режиме фракционирования в комбинации с гипергликемией приводило к замедлению скорости роста опухоли в 1,5 раза и увеличению числа излеченных животных в тех

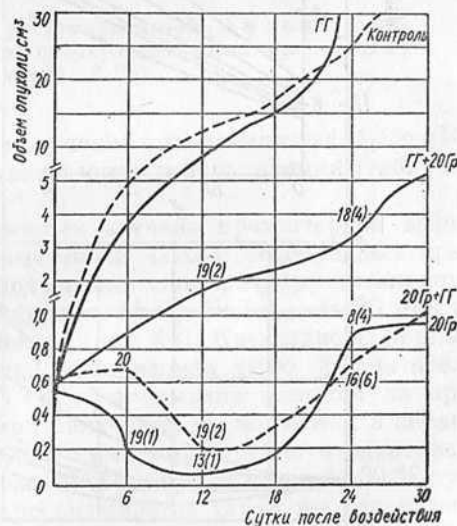


Рис. 41. Объем опухоли после проведения искусственной гипергликемии (ГГ), облучения (20 Гр) и сочетания этих воздействий.

Цифрами указано число крыс, перенесших воздействие, в скобках — число излеченных

Таблица 35. Влияние трехкратных сеансов гипергликемии (ГГ) на противоопухолевое действие рентгеновского облучения в дозе $5,5 \text{ Гр} \times 3$ (с интервалом в 72—96 ч)

Воздействие	Всего животных	СПЖ погибших животных, сут	Излеченность, %	Торможение роста опухолей к 30-м суткам, %	Константа скорости роста, сут	K	Время удвоения опухоли, сут
Контроль	34	$45,8 \pm 1,7$	—	—	0,132	—	5,3
Гипергликемия	22	$45,1 \pm 3,1$	—	—24,4	0,158	—	4,4
Облучение ($5,5 \text{ Гр} \cdot 3$)	21	$68,7 \pm 5,1$	4,75	58,7	0,106	—	6,5
Облучение за 90 мин до ГГ (R_4)	23	$67,2 \pm 4,1$	8,7	56,0	0,107	1,02	6,5
Облучение на 4-м часу ГГ (R_5)	22	$64,3 \pm 3,2$	18,1	52,2	0,116	0,94	5,9
Облучение за 4,5 ч до ГГ (R_6)	22	$57,8 \pm 3,7$	9,0	51,4	0,117	0,93	6,4

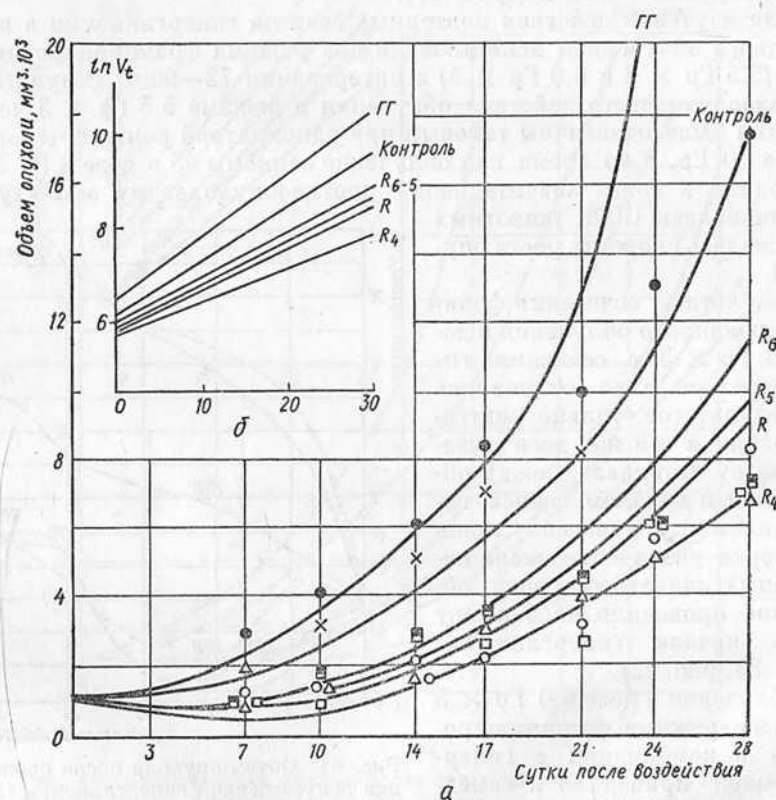


Рис. 42. Кинетические кривые роста саркомы-45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) при трехкратной гипергликемии (ГГ) с облучением ($5,5 \text{ Гр}$)

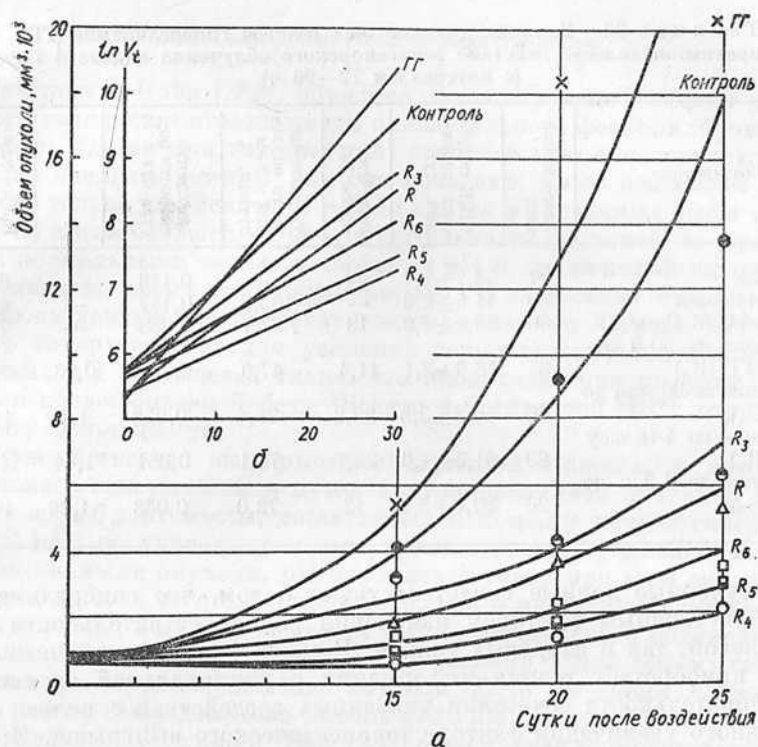


Рис. 43. Кинетические кривые роста саркомы-45 (а) и их полулогарифмические анаморфозы (б) при пятикратной гипергликемии (ГГ) с облучением (6 Гр)

группах опытов, в которых облучение проводили за 1,5 ч (R_4) до или через 4 ч (R_5) после начала сеанса гипергликемии (табл. 36, рис. 43).

В нашем отделе Ю. П. Истоминным изучено протекторное действие гипергликемии на нормальные ткани белых беспородных крыс при их облучении. Животных подвергали однократному тотальному облучению в дозах 9,3 Гр ($LD_{50/5}$) или 14 Гр ($LD_{100/3}$) за 30 мин до или в первые минуты гипергликемии (рис. 44). Как видно из кривых гибели животных, гипергликемия, создаваемая через 30 мин после тотального облучения в дозе 9,3 Гр, не оказывала влияния на продолжительность жизни крыс. При облучении же животных в первые минуты гипергликемии срок гибели крыс существенно отодвигался. При тотальном облучении в дозе 14 Гр, вызывающем 100 %-ную гибель крыс в течение 3 сут, прослеживается такая же закономерность действия гипергликемии. Следует отметить, что более выраженный радиозащитный эффект гипергликемии наблюдался тогда, когда последнюю создавали внутривенным введением раствора глюкозы.

Таблица 36. Влияние пятикратных сеансов гипергликемии (ГГ) на противоопухолевое действие рентгеновского облучения в дозе 6 Гр×5 (с интервалом 72—96 ч)

Воздействие	Всего животных	СПЖ погибших животных, сут	Излеченность, %	Торможение роста опухолей к 30-м суткам, %	Константа скорости роста, сут	К	Время удвоения объема опухоли, сут
Контроль	77	56,7±2,7	—	—	0,116	—	6,0
Гипергликемия	30	44,5±2,6	—	—133,9	0,147	—	4,7
Облучение (6 Гр × 5)	30	80,6±4,9	13	57,7	0,088	—	7,9
Облучение на 30-й минуте ГГ (R ₃)	35	76,9±3,1	11,4	47,6	0,092	0,96	7,5
Облучение за 90 мин до ГГ (R ₄)	20	80,8±3,3	22,2	75,4	0,059	1,49	11,8
Облучение на 4-м часу ГГ (R ₅)	23	81,5±4,6	22,7	74,1	0,061	1,44	11,4
Облучение за 4,5 ч до ГГ (R ₆)	26	80,6±3,6	12	72,0	0,068	1,29	10,2

Полученные данные свидетельствуют о том, что гипергликемия является мощным фактором изменения радиочувствительности как опухолевой, так и здоровых тканей. В связи с этим важнейшее значение приобретает точная информация о рациональной временной последовательности сочетания указанных воздействий с целью максимального увеличения фактора терапевтического выигрыша. Исследования в этом направлении представляются весьма важными для экспериментальной и клинической онкологии.

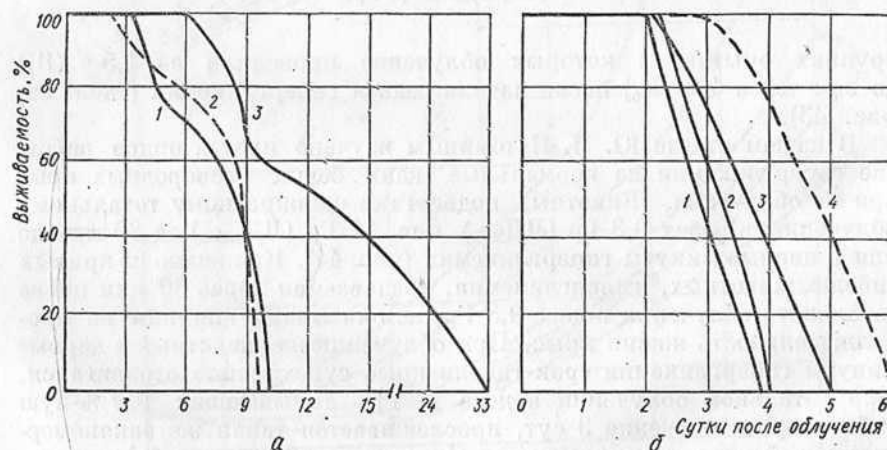


Рис. 44. Влияние гипергликемии на выживаемость крыс, подвергнутых тотальному рентгеновскому облучению в дозах 9,3 Гр (а) и 14 Гр (б): 1 — облучение; 2 — облучение за 30 мин до гипергликемии (внутрибрюшинно); 3 — облучение в первые минуты гипергликемии (внутрибрюшинно); 4 — облучение в первые минуты гипергликемии (внутривенно)

2.9. Гипергликемия и гипертермия

Naveman и Hahn [282], объясняя потенцирующий эффект «глюкозного голодания» и разобщения окислительного фосфорилирования на гибель клеток при гипертермии, основное внимание уделяют недостатку энергии, которое, как они полагают, имеет решающее значение не только для усиления гибели клеток в указанных выше условиях, но и для большей термочувствительности опухолей по сравнению с нормальными тканями. Эффекты рН и хронической гипоксии, по их мнению, имеют вторичную природу. В этой связи они отмечают, что их данные противоречат предложению von Ardenne [97] применять гипергликемию для усиления термочувствительности путем снижения рН опухолевой ткани, что происходит при инфузии глюкозы, и поддерживают работу Dickson и Calderwood [182], отрицающих эту возможность.

В экспериментах на крысах с саркомой Йошида, у которых создавалась гипергликемия путем внутрибрюшинной инъекции глюкозы в дозе 6 г/кг массы, достигавшая к моменту начала гипертермии 20 мМ, не удалось отметить значительного усиления термочувствительности опухоли. рН опухолевой ткани при этом снижался с 7,2 до 6,6, т. е. не столь выраженно, как в ряде других опухолей. Таким образом, в данной работе не было существенного подкисления опухоли, что не позволило наблюдать потенцирующий эффект гипергликемии на термopовреждение опухоли. В то же время гликемия в этой работе была довольно высока — 20 мМ. Отсюда вполне естественно указание Naveman и Hahn [282] об усилении термочувствительности в условиях «глюкозного голодания». Но мы не можем согласиться с их отрицательным отношением к предложению von Ardenne [97] о применении гипергликемии для повышения противоопухолевого эффекта гипертермии. Ведь von Ardenne указывает на рН, значительное снижение которого имеет место при гипергликемии, как на фактор сенсibilизации опухолевых клеток, причем высоко избирательно, к гипертермии. Naveman и Hahn [282] почему-то не акцентируют внимания на этом моменте, указывая лишь на рекомендации von Ardenne применять высокие концентрации глюкозы, которые, по их данным, будут способствовать проявлению терморезистентности. Они ссылаются на работу Dickson и Calderwood [182], которые, применив гипергликемию, не получили усиления термopовреждения опухоли, но и не достигли достаточно низкого рН опухолевой ткани.

Не исследовав другие опухоли, которые лучше подкисляются, Dickson [178] высказал мысль, что «в отношении рН исследователи находятся в состоянии эйфории», причем работают только *in vitro*, и пожелал увидеть данные о повышении эффективности лечения опухолей при снижении рН. Категоричность Dickson вызывает удивление, так как нет состояния «эйфории», а есть четкие результаты, указывающие на усиление цитотоксического действия ряда факторов, в том числе и гипертермии, при снижении рН. Предположение о том, что гипергликемия может усиливать противоопухолевое действие

гипертермии, получило подтверждение в работе Umano и Kim [594]. В экспериментах на мышах со спонтанной фибросаркомой показано, что внутрибрюшинная инъекция глюкозы в дозе 5—10 мг/г массы за 60 мин до гипертермии (42 °С, 100—200 мин) приводит к заметному повышению противоопухолевого эффекта последней. Полученные результаты позволили авторам высказать предположение, что отмеченный эффект глюкозы может быть применен при лечении опухолей человека [594].

Имеются, однако, данные Shah и соавт. [538] о том, что проведение гипертермии (43 °С, 2 ч) через 1 ч после внутрибрюшинной инъекции глюкозы (6 г/кг массы) уменьшает величину выживаемости крыс с карциносаркомой Уокера-256.

В работе Jähde и Rajewsky [320] изучали реакцию перевивной нейрогенной опухоли крыс на гипертермию в условиях гипергликемии, которую создавали внутривенным введением растворов глюкозы. Гипертермию в опухоли получали с помощью водяной бани и поддерживали ее в течение 1 ч на уровне 42,2—43,6 °С. При уровне гипергликемии 27 и 50 ммоль/л рН в опухолевой ткани снижался с 6,9 до 6,7 и 6,1 соответственно. Установлено, что гипертермия при температуре в опухолях 42,2 и 43,6 °С вызывает снижение количества клоногенных клеток в них до 5 и 0,05 % соответственно. При уровне гипергликемии 27 ммоль/л противоопухолевое действие гипертермии не усиливалось. Однако при уровне гликемии 50 ммоль/л гипертермия (42,2 °С) снижала число клоногенных клеток до 0,04 % (в 125 раз больше, чем после одной гипертермии), а при температуре 43,6 °С количество клоногенных клеток снижалось ниже порогового уровня (0,002 % к контрольному значению). Таким образом, в условиях значительного снижения рН в опухоли резко возрастает противоопухолевый эффект гипертермии.

Нами изучено действие гипергликемии на противоопухолевый эффект гипертермии на крысах-самках массой 150—200 г с перевитой под кожу карциномой Герена. Гипергликемию создавали путем внутривенной инфузии 20 %-ного раствора глюкозы в дозе 80 мг/кг в минуту в течение 90 мин. С 80-й минуты инфузии начинали локальный нагрев опухоли с помощью аппарата «Луч-2» (частота 2450 МГц) с облучателем от установки «Яхта-2» (диаметр 30 мм). Через 10 мин температура опухоли достигала 43 °С и поддерживалась на таком уровне в течение 60 мин после прекращения инфузии глюкозы. Температура опухоли непрерывно измерялась медь-константановыми термопарами, которые располагались перпендикулярно вектору электрической составляющей поля. Средняя температура опухоли, которая контролировалась микровольтамперметром Ф116/2, составляла $(43,0 \pm 0,2)$ °С.

Данные, представленные в табл. 37, указывают на то, что применение гипергликемии непосредственно перед гипертермией существенно усиливает противоопухолевый эффект последней. Это согласуется с результатами Umano и соавт. [597] и противоречит выводам Dickson и Calderwood [182] и Shah и соавт. [538]. Анализируя противоречивость этих работ, отметим существенные различия между

Таблица 37. Размеры карциномы Герена, см³, у intactных крыс и после однократного воздействия гипергликемией и гипертермией

Группа	Воздействие	Сутки после воздействия				Коэффициент роста опухоли
		0	3-е	7-е	11-е	
1-я	Контроль	2,1±0,7 (n = 17)	11,9±1,5 (n = 17)	25,8±1,8 (n = 17)	48,6±3,7 (n = 16)	23,1
2-я	Локальная гипертермия (43 °С, 60 мин)	2,0±0,3 (n = 21)	7,9±0,8 (n = 21)	15,9±1,9 (n = 20)	36,0±2,7 (n = 18)	18,0
3-я	Внутривенная инфузия 20 %-ного раствора глюкозы (90 мин), сразу же локальная гипертермия (43 °С, 60 мин)	2,2±0,6 (n = 10)	4,1±1,1 * (n = 10)	8,5±1,9 * (n = 10)	21,1±4,9 * (n = 9)	9,6

Примечание. * $p < 0,01$ по сравнению со 2-й группой.

нашими экспериментами и описанными в работах [182, 538] по двум показателям: величине рН опухоли и концентрации глюкозы в опухоли. В нашей работе гипертермия оказывала влияние на опухоль, рН которой был значительно ниже, чем в работах [182, 538]. Это хорошо согласуется с данными, полученными [220, 465] *in vitro*, об усилении повреждающего эффекта гипертермии на опухолевые клетки при низком рН. Концентрация глюкозы в опухоли в наших исследованиях в период гипертермического воздействия была в 2—3 раза ниже, чем в работах [182, 538]. Необходимо при этом отметить, что определить истинное содержание глюкозы в опухоли при гипергликемии весьма трудно, так как в этих условиях оно постоянно изменяется. Наличие же усиления действия гипертермии в наших условиях, т. е. при низком содержании глюкозы в опухоли, хорошо коррелирует с данными Kim и соавт. [353] о том, что при снижении концентрации глюкозы в среде культивирования (0,5—5,5 ммоль/л) клетки становятся более термочувствительными, тогда как высокие концентрации усиливают терморезистентность [292]. Величина гликемии, вероятно, не играет серьезной роли в реализации противоопухолевого действия гипертермии, так как при почти равных ее значениях в нашей работе и в исследованиях [182, 538] получены столь противоположные результаты. К сожалению, отсутствуют данные о рассмотренных нами показателях в работе Urago и соавт. [597], получивших выраженное усиление термopовреждения опухоли при гипергликемии.

Определенное значение имеют, вероятно, и такие моменты, как схема комплексного воздействия, включающая способ создания гипертермии, продолжительность нагрева, режим гипергликемии и вид опухолей, которые, как известно, имеют различные скорость кровотока и активность гликолиза. Учитывая все сказанное, мы полагаем, что, пожалуй, наибольшее значение имеют величины рН опухоли и содержание глюкозы в опухолевой ткани. Весомым аргу-

ментом в пользу этого является совпадение результатов экспериментов *in vivo* и *in vitro*.

Shah и соавт. [538], объясняя отсутствие усиления противоопухолевого эффекта гипертермии в условиях гипергликемии, указывают на то, что глюкоза, замедляя кровоток в опухоли, может препятствовать формированию иммунной реакции организма на опухоль. Быстрое образование метастазов при совместном применении гипертермии и гипергликемии они объясняют тем, что через несколько часов после гипертермии из поврежденной опухоли клетки могут выходить в силу нормализации ингибированного ранее кровотока.

Но при этом надо отметить, что ингибция кровотока в опухоли, обусловленная гипергликемией, продолжается немногим более 24 ч, причем гипертермия усугубляет эту ситуацию. Кроме того, в работах, в которых отмечено усиление действия гипертермии на опухоль в условиях гипергликемии, имело место значительное снижение pH опухолевой ткани. Этот факт отличается от результатов работ, в которых получен отрицательный результат, хотя уровни гликемии были примерно одинаковы. Мы полагаем, что величина гликемии не может служить хорошим показателем для сравнения, так как зависит от интенсивности гликолиза опухоли, который, не позволяя возрастать гликемии, способствует выраженному снижению pH опухоли.

Имеется, однако, сообщение Hahn (цит. по [173a]) о некотором уменьшении термочувствительности после выдерживания клеток значительное время при низком pH. Но при быстром снижении pH, которое имеет место при гипергликемии, чувствительность клеток к гипертермии все же усиливается.

Совместное использование гипергликемии и локальной СВЧ-гипертермии у животных с саркомой 45 вызывало снижение величины pH и практически прекращение кровотока в первые минуты гипертермии (рис. 45). После однократного совместного воздействия гипертермией и гипергликемией средняя продолжительность жизни животных увеличивалась по сравнению с интактными животными на 14 сут ($p < 0,05$), а излеченность составляла 22,2 %.

Не менее важным является изучение возможностей совместного применения гипергликемии и локальной гипертермии как адъювантов лучевой и химиотерапии. Von Ardenne и Reitnauer [101] представили результаты совместного применения гипергликемии, общей гипертермии, химио-, иммуно- и витаминотерапии у крыс с ДС-карциносаркомой. Схема воздействия довольно сложная, многоэтапная, названная авторами «многоступенчатой терапией рака». После предварительной иммуно- и витаминотерапии (4 сут) животным вводили внутривенно глюкозу в течение 300 мин, с 100-й по 350-ю минуту они находились в ванне с температурой воды 40,1 °C, на 105-й минуте им вводили циклофосфамид, на 120-й минуте опухоль облучали. В результате такого лечения все крысы с опухолями, масса которых не превышала 5 г, оказались излеченными. Применяв упрощенную схему von Ardenne, Orth и соавт. [461] отметили увеличение продолжительности жизни мышей с саркомой 37 после одного совместного воздействия гипергликемией (400—500 мг%, 3 ч) и об-

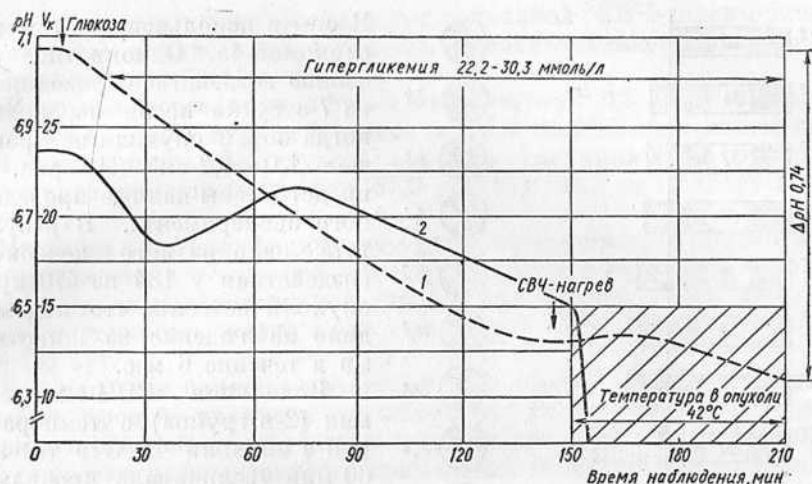


Рис. 45. Изменение pH (1) и скорости кровотока (2) в саркоме-45 при искусственной гипергликемии и локальной СВЧ-гипертермии

щей гипертермией (40 °С, 1 ч). Но применение в этих условиях адриамицина и (или) дакарбазина не улучшило результаты терапии.

Видоизменив схему von Ardenne, Heinrich и Osswald [284] не наблюдали противоопухолевого эффекта совместного применения гипергликемии и общей гипертермии (41 °С, 210 мин) на примере саркомы Уокера и DS-карциносаркомы крыс. Комбинация этих воздействий с противоопухолевыми препаратами (прокарбазин, циклофосфамид) не улучшала результаты терапии.

Приведенные работы, в которых не подтвердились данные von Ardenne, не содержат в себе точного воспроизведения его схемы, поэтому сравнивать их и делать однозначный вывод об эффективности предлагаемой им «многоступенчатой терапии рака», нельзя. В последнее время возрос интерес к совместному применению гипергликемии и локальной гипертермии с облучением Н. К. Муратходжаев и соавт. [49] на крысах с саркомой 45 показали, что комплексное воздействие по схеме: облучение, гипергликемия, гипертермия (ультразвук, 1,2 Вт/см², 43 °С в центре опухоли, 5 мин) приводило к остановке роста опухоли уже после первой процедуры и последующему уменьшению ее размеров. Комплексный подход применили С. В. Козин и соавт. [27], отметив большие возможности сочетания облучения, гипергликемии и гипертермии для избирательного поражения опухоли и газовой гипоксии при облучении для преимущественной защиты нормальных тканей. Этот комплексный метод, названный С. П. Ярмоненко [84] полирадиомодификацией, заслуживает самого пристального внимания, так как имеет серьезное теоретическое обоснование и экспериментальное подтверждение эффективности применения.

Нами было изучено противоопухолевое действие термохимиорадиотерапии, проводимой в условиях искусственной гипергликемии.

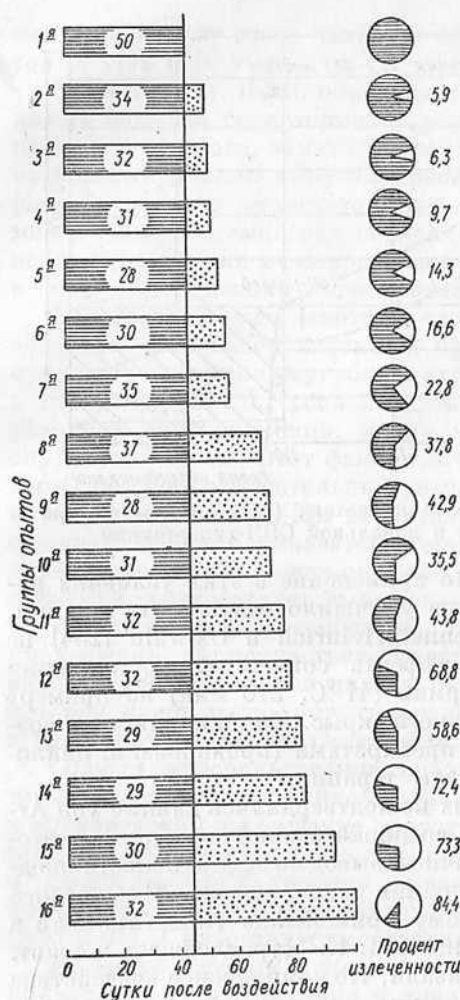


Рис. 46. Продолжительность жизни и процент излеченности крыс с саркомой 45 после однократных сеансов СВЧ-гипертермии, гипергликемии, химио- и радиотерапии, а также их сочетаний.
Объяснение в тексте

Значительное усиление действия радиотерапии отмечено при ее применении в условиях искусственной гипергликемии и локальной СВЧ-гипертермии (10-я группа). Здесь продолжительность жизни животных составила $(70,6 \pm 6,79)$ сут.

В 8-й группе животным вводили внутримышечно циклофосфамид в дозе 80 мг/кг — продолжительность жизни равнялась $(67,7 \pm 2,99)$ сут. Введение препарата на фоне гипергликемии (14-я группа) повысило выживаемость до $(82,6 \pm 5,29)$ сут, что оказалось эффектив-

В опыте использованы крысы с саркомой-45. Однократное лечебное воздействие проводилось на 7-е сутки после перевивки, когда объем опухоли не превышал 1,0—1,2 см³. На рис. 46 представлены данные проведенного эксперимента. В результате однократного лечебного воздействия у 184 из 470 крыс опухоли исчезли, что подтвердило наблюдение за животными в течение 6 мес.

Локальная СВЧ-гипертермия (2-я группа) с температурой в опухоли 42 °С в течение 60 мин увеличивала продолжительность жизни крыс до $(49,1 \pm 2,13)$ сут.

Искусственная гипергликемия (22,2—33,3 ммоль/л в течение 3 ч) вызывала увеличение продолжительности жизни до $(50,0 \pm 2,38)$ сут (3-я группа), а сочетание этих двух воздействий продлевало жизнь животных до $(57,0 \pm 7,73)$ сут (7-я группа).

Телегаммаоблучение опухоли (4-я группа) в дозе 10 Гр проводили на аппарате «Луч» с размером поля 3 × 2 см, РИК — 55 см. Животные в этой группе прожили $(50,7 \pm 7,81)$ сут. Сочетание радиотерапии только с гипергликемией (5-я группа) увеличивало продолжительность жизни крыс до $(53,3 \pm 4,22)$ сут, а с локальной СВЧ-гипертермией (6-я группа) до $(56,7 \pm 2,88)$ сут.

нее, чем сочетание циклофосфамида с локальной СВЧ-гипертермией (9-я группа), а также циклофосфамида с гипергликемией и локальной СВЧ-гипертермией (11-я группа).

Животные после химиолучевого воздействия (12-я группа) прожили $(78,4 \pm 4,0)$ сут; добавление к этой комбинации локальной СВЧ-гипертермии (13-я группа) или гипергликемии (15-я группа) продлевало срок жизни крыс до $(81,0 \pm 6,9)$ и $(93,2 \pm 7,54)$ сут соответственно.

Наиболее ярко модифицирующее действие совместного применения гипергликемии и локальной СВЧ-гипертермии проявилось в 16-й группе, где использованы все четыре воздействия. Здесь средняя продолжительность жизни крыс с саркомой 45 составила $(110,6 \pm 9,57)$ сут.

Что касается влияния различных комбинаций лечебных воздействий на процент излеченности животных, то он прямо пропорционален их средней продолжительности жизни. Полученные данные подтверждают перспективность применения гипергликемии в сочетании с терморadioхимиотерапией.

2.10. Клинические результаты

Заслуживают внимания результаты ограниченной клинической проверки эффективности лечения больных раком яичников с применением полихимиотерапии на фоне искусственной гипергликемии [20, 42, 52]. Химиотерапевтические препараты вводили внутривенно: метотрексат — $20-40$ мг/м², циклофосфамид — 2 г/м², с 25-й по 40-ю минуту инфузии глюкозы, тиофосфамид — $40-60$ мг/м² с 45-й по 70-ю минуту. Искусственную гипергликемию создавали путем внутривенного введения 20 %-ного раствора глюкозы в дозе 60 мг/кг в минуту в течение 90 мин (гликемия $30-50$ ммоль/л). Проводили от одного до трех сеансов лечения с интервалами между ними 10—14 сут. Проанализированы результаты лечения 55 больных (III стадия — 15 больных, IV — 30, рецидивы — 6). Оказалось, что полихимиотерапия улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты, в частности: 13 % больных живут более 2 лет, 9 % — более 3 лет и 7,3 % — более 5 лет.

Сделано заключение, что полихимиотерапия на фоне искусственной гипергликемии позволяет в ряде случаев повысить эффективность лечения, перевести неоперабельных больных в операбельное состояние, воздействовать на резистентные формы злокачественных новообразований.

2.10.1. Рак желудка. В настоящее время ведущим методом лечения рака желудка остается хирургическое вмешательство, предусматривающее полное удаление всех пораженных опухолью тканей. К сожалению, операцию в таком объеме удается выполнить лишь у 20—30 % вновь выявленных больных. Остальная часть заболевших из-за распространенности опухолевого процесса не подвергается радикальному лечению и нуждается, следовательно, в применении паллиативной терапии.

Таблица 38. Дозы и режим введения противоопухолевых препаратов

Препарат	Разовая доза, мг/м ²	Сутки введения
Винкристин	1	1-е
Метотрексат	25	2-е
5-Фторурацил	270	2, 3, 4, 5 и 6-е
Циклофосфамид	220	2, 3, 4, 5, 6, 7-е

Использование цитостатиков и ионизирующей радиации при неоперабельном раке желудка является в настоящее время единственным способом оказания медицинской помощи больным с этой локализацией опухоли. Результаты лечения распространенного рака желудка с применением

указанных воздействий остаются неудовлетворительными, в связи с чем разработка методов эффективной консервативной терапии при данной форме злокачественного процесса приобретает важное значение.

В Научно-исследовательском институте онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР в рамках рандомизированного исследования изучается эффективность полихимиотерапии, проводимой на фоне искусственной гипергликемии, у больных распространенным раком желудка. Лечение проведено 138 больным. У всех больных диагноз рака желудка подтвержден морфологически. Неоперабельность процесса устанавливалась после лапаротомии или на основании клинко-лабораторных данных (отдаленные метастазы).

Схема полихимиотерапии (табл. 38) у всех больных была одинаковой. Курсы лечения повторяли каждые 6—9 недель.

У больных основной группы (71 человек) полихимиотерапию проводили на фоне искусственной гипергликемии, осуществляемой на 2, 4 и 6-е сутки лечения. Больных контрольной группы (67 человек) подвергали только полихимиотерапии.

Общая характеристика больных представлена в табл. 39. Из 71 больного основной группы у 20 человек произведено по одному курсу лечения, у 21 — по 2, у 18 — по 3, у 6 — по 4, у 3 — по 5, у 2 — по 7 и у 1 — по 9 курсов терапии. В общей сложности больным этой группы проведено 178 курсов лечения, включающих 534 сеанса искусственной гипергликемии.

Из 67 больных контрольной группы у 32 проведен один курс лечения, у 16 — 2, у 13 — 3, у 2 — 5, у 1 — 6, у 2 — 8 и у 1 больного — 12 курсов. Всего больным этой группы проведено 147 курсов полихимиотерапии.

Искусственную гипергликемию, поддерживаемую в течение 4 ч на уровне 22—30 ммоль/л, осуществляли по разработанной в инсти-

Таблица 39. Распределение больных по полу и возрасту

Схема лечения	Всего больных	Мужчины	Женщины	Возраст, лет				
				20—29	30—39	40—49	50—59	60—69
Полихимиотерапия на фоне искусственной гипергликемии	71	56	15	—	7	22	35	17
Полихимиотерапия	67	45	22	2	7	15	28	15

Таблица 40. Показатели выживаемости больных распространенным раком желудка в зависимости от схемы применяемого лечения

Схема лечения	Пережили, мес			
	3	6	9	12
Полихимиотерапия на фоне искусственной гипергликемии	$\frac{63}{60}$ (95,2)	$\frac{53}{37}$ (69,8)	$\frac{47}{18}$ (38,3)	$\frac{41}{10}$ (24,4)
Полихимиотерапия	$\frac{50}{43}$ (86,0)	$\frac{45}{29}$ (64,4)	$\frac{38}{9}$ (23,7)	$\frac{29}{3}$ (10,3)

Примечание. В числителе — общее число больных, в знаменателе — число больных, переживших указанный срок, в скобках — процент переживших.

туте методике. Указанной концентрации глюкозы в крови достигали за 30 мин путем внутривенной инфузии 40%-ного раствора глюкозы из расчета 1,3 г на 1 кг массы тела больного. Для поддержания гипергликемии на протяжении 3—4 ч вводили глюкозу в дозе 1 г/кг · ч⁻¹. Во избежание развития флебита периферических вен введение концентрированного раствора глюкозы осуществляли в крупный венозный ствол — верхнюю полую вену, для чего перед началом лечения в нее вводили катетер путем чрезкожной пункции подключичной вены. Для предупреждения расстройств электролитного баланса во время гипергликемии осуществляли инфузионную терапию, включающую введение солевого раствора, содержащего 4,5 г/л хлористого натрия и 2,0 г/л хлористого калия. Введение такого раствора в объеме, равном $\frac{2}{3}$ величины диуреза, позволяет избежать развитие у больных серьезных нарушений водно-электролитного гомеостаза.

Важное значение имеют побочные реакции, возникающие в ходе проведения самого сеанса искусственной гипергликемии или в ближайший период после его окончания. К ним следует отнести озноб, повышение температуры тела, тошноту, рвоту, гипогликемию. Озноб наблюдали в 24 % случаев. Его удавалось купировать введением анальгина, промедола, димедрола в обычных дозировках. Повышение температуры тела до 37,5—38,5 °C зарегистрировано в процессе и в ближайшие 3—7 ч после проведения гипергликемии в 68 % случаев. Температурную реакцию в пределах 38—38,5 °C ликвидировали с помощью жаропонижающих и антигистаминных средств. Тошнота, рвота имели место в 40 % случаев. Их устраняли применением церукала, дроперидола. Гипогликемическое состояние, развившееся у 5 больных спустя 0,5—2 ч после окончания процедуры, удавалось быстро ликвидировать приемом богатой углеводами пищи (сладкий чай).

Таким образом, несмотря на относительно частое развитие побочных эффектов при проведении лечения с применением гипергликемии, общую переносимость этого метода следует считать удовлетворительной. Результаты лечения представлены в табл. 40.

Число больных и сроки наблюдения пока еще невелики. Тем не менее первый опыт использования полихимиотерапии с гипергликемией свидетельствует о целесообразности дальнейшего клинического изучения этого метода.

Глава 3

АППАРАТЫ И МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИСКУССТВЕННОЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

При разработке аппаратуры для проведения искусственного перегрева тела больного в ходе комплексного лечения онкологических больных возникает несколько тесно связанных между собой теплотехнических, гидродинамических, радиотехнических и биофизических проблем. Они возникают в связи с необходимостью оптимизации процедуры нагревания тела человека, предотвращения различных осложнений и острых нарушений физиологических функций организма больного, вызываемых глубокими принудительными нарушениями гомеостаза. Малейшие отклонения от оптимального режима ведения процедуры, возможные неточности в работе аппаратуры, патологическая реакция организма больного на повышение температуры, не замеченная и не скомпенсированная своевременно, грозят тяжелыми последствиями.

Широкое внедрение в клиническую практику комплексного лечения онкологических больных с использованием гипертермии в сочетании с хирургическим вмешательством, облучением и химиотерапией требует решения ряда проблем самого разного характера. Мы остановимся только на некоторых вопросах применения этого метода.

3.1. Общая гипертермия

В настоящее время в онкологической клинике используются различные методики и устройства для проведения сеансов общей управляемой гипертермии. Одним из таких устройств является установка, предложенная von Ardenne [96]. Она представляет собой двухкамерную ванну, разделенную резиновой перегородкой. В большей из камер, которая предназначена для нагревания тела, циркулирует горячая вода температурой до 47 °С; в малой камере, предназначенной для охлаждения головы и шеи больного, циркулирует вода температурой 10—30 °С. Недостатками указанной установки являются наличие гидроизоляционной перегородки, сдавливающей шею больного, а также «столба» воды над телом больного в горячей камере.

Оригинальную методику создания общей гипертермии разработали Henderson и Pettigrew [285]. Гипертермию создают под интубационным наркозом, помещая больного в двухстенную целлофановую емкость, заполненную расплавленным парафином (контакт парафина с кожей осуществляется через целлофановую пленку). Искусственную

вентиляцию легких производят подогретой газовой смесью. По данным Lewin и Blair [381], метод использован у 232 больных различными злокачественными опухолями. Всего проведено 682 сеанса общей гипертермии (41,5—41,8 °C в течение 2—3 ч). При лечении использовали одну гипертермию или сочетание ее с химио- или лучевой терапией. Смертельные исходы, обусловленные сердечной недостаточностью, ДВС-синдромом и печеночной недостаточностью, встречались редко. Из других осложнений отмечены поперечный миелит, периферические параличи, пневмоторакс, пролежни, анемия, анорексия, мозговая кома, ожоги кожи.

По предложению Romp фирмой Siemens разработана установка для общей гипертермии человека. Установка передвижная и состоит из прозрачной пластмассовой камеры, в которую помещается больной в горизонтальном положении. Голова больного находится вне камеры. В камере циркулирует горячий воздух температурой 50—60 °C. Больной помещается на матрац, в котором находится одиночный плоский петлеобразный излучатель размером 50 × 40 см, соединенный с генератором («Ультратерм-608», 27 МГц, 400 Вт). В другом варианте вместо УВЧ-излучателя используется циркулирующая в матраце вода температурой 42 °C. Излучатель располагается под торсом больного. В верхней части камеры находится передвигающееся в продольном и поперечном направлениях устройство с антенной-излучателем, соединенным с генератором («Сиротерм-609», 433 МГц, 250 Вт). При использовании всех трех описанных источников нагрева время выхода на нужный (40—42 °C) режим составляет 25—60 мин, а при нагревании только горячим воздухом — 90—130 мин. По данным Reinhold и соавт. [501], установка Romp — Siemens с 1969 г. применяется в семи онкологических центрах Западной Европы. Лечение подвергнуто в общей сложности 332 больных, которым проведено 1965 сеансов общей гипертермии. Температурно-экспозиционные режимы гипертермии были различными: 40,0—40,5 °C, 45—180 мин; 40,5—41,5 °C, 60—120 мин; 42,0 °C, 120 мин. Сеансы общей гипертермии в подавляющем большинстве случаев сочетали с химио- или лучевой терапией. У 32 из 332 больных гипертермию проводили на фоне искусственной гипергликемии. Гипертермию осуществляли без наркоза и прибегали к нему только при использовании высоких температурных режимов (42 °C).

Метод создания общей гипертермии с помощью одеял [371, 372] или костюмов-скафандров [141] с циркулирующей водой используется в США с середины 70-х годов. Достигается максимальная температура 41,8—42,4 °C. Продолжительность сеансов гипертермии составляет 1—4 ч. По сводным данным Nergan и соавт. [296], лечению с использованием указанных способов создания гипертермии подвергнуто в общей сложности 204 больных в четырех онкологических центрах. Все сеансы проводились под эндотрахеальным или внутривенным наркозом. Общую гипертермию применяли у больных далеко зашедшими формами меланомы, рака легкого, желудочно-кишечного тракта и других как самостоятельный метод лечения или в сочетании с химиотерапией. Среди побочных эффектов отмечались ожоги кожи,

нарушения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, неврологического и гематологического статуса.

Определенного внимания (с учетом современной техники) заслуживает метод создания общей гипертермии с помощью экстракорпорального кровообращения. Parks и Smith [482] сообщили об использовании данного метода у 102 больных с далеко зашедшими и генерализованными формами злокачественных опухолей (379 сеансов лечения). У всех больных удалось повысить температуру тела до 41—42,5 °C. Продолжительность гипертермии составляла 1—8 ч. Авторы не описывают характер и количество осложнений, но считают метод перспективным. О применении экстракорпорального метода гипертермии сообщают также Kato и соавт. [345], Nagata и соавт. [441], Yamanaka и соавт. [644] и др.

Каждый из указанных выше методов обладает как достоинствами, так и недостатками. В настоящее время с учетом максимальной безопасности метода общей гипертермии целесообразно применение в клинике устройств для «внешнего» нагрева, основной принцип работы которых — использование теплоносителей.

Решающее значение для обеспечения необходимой эффективности гипертермической установки имеет коэффициент теплопередачи от теплоносителя к телу больного. Этот коэффициент определяется как свойствами нагреваемого объекта (термодинамическими качествами его поверхности, скоростью кровотока и т. п.), так и эффективностью теплоотдачи теплоносителя. Последняя зависит от его физических характеристик и условий применения.

Учитывая, что большинство переменных величин, определяющих количество теплоты, передаваемой телу больного в лечебной гипертермической установке, обычно жестко заданы характеристиками объекта и медицинскими условиями проведения процедуры, единственной возможностью совершенствования установки остаются пути повышения эффективности теплоотдачи теплоносителем.

Наиболее эффективен теплообмен в гипертермических установках, в которых в качестве теплоносителя используется вода. Благодаря сравнительно большой теплопроводности, плотности, теплоемкости, доступности и относительной биологической инертности вода (возможно, с небольшими добавками неорганических соединений) является, по-видимому, идеальным теплоносителем, служащим для лечебного перегрева или охлаждения тела человека в подобных установках.

Один из первых вариантов гидрогипертермической установки, созданной в НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР, предусматривал нагревание тела больного в ванне с горячей водой. Теплопроизводительность таких установок достигала 3000 Дж/с. Это обеспечивало нагревание тела больного до лечебных температур за относительно короткое время. Двухлетний опыт применения этой установки показал, что она недостаточно надежна, а также недостаточно транспортабельна и ремонтпригодна. Электробезопасность пациента не вполне соответствует требованиям, предъявляемым к медицинским аппаратам.

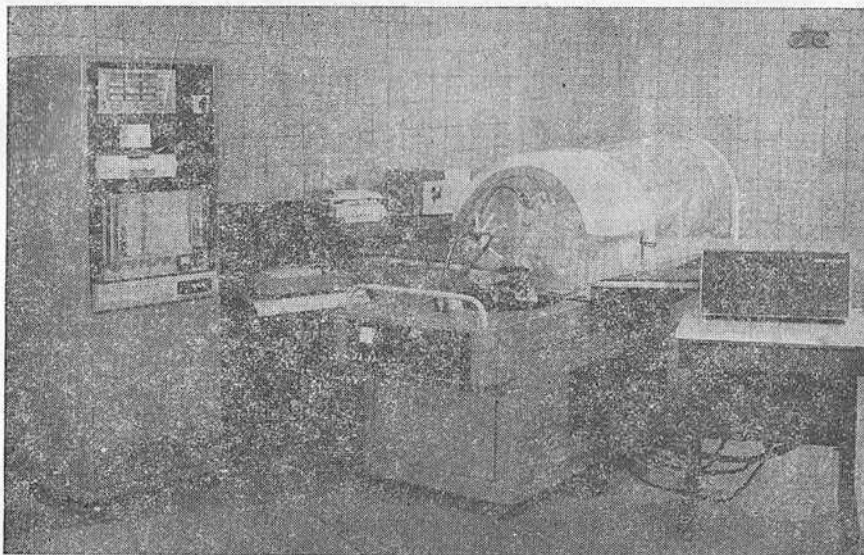


Рис. 47. Установка для проведения общей водоструйной гипертермии

В дальнейшем был разработан новый вариант установки (рис. 47) с учетом накопленного клинического и инженерно-технического опыта практического применения метода струйной гидрогипертермии для лечения больных злокачественными новообразованиями.

Модернизированный и усовершенствованный комплекс для общей гипертермии позволяет:

- 1) в течение короткого времени и безопасно для больного достичь необходимых уровней гипертермии (до ректальной температуры $40-42,3^{\circ}\text{C}$);
- 2) с высокой точностью поддерживать заданные температурно-экспозиционные режимы;
- 3) осуществлять процесс нагревания и поддержания гипертермии в ручном и автоматическом режимах;
- 4) избежать нежелательных потерь тепла как со стороны теплоносителя, так и пациента;
- 5) избежать ряда возможных осложнений (перегревания головного мозга, пролежней, ожогов, невритов, миозитов);
- 6) не прекращая процедуры, измерить пульс, артериальное и венозное давление, записать ЭКГ, взять кровь больного для биохимических исследований;
- 7) быстро и легко извлечь больного из установки после окончания сеанса.

Основные технические данные модернизированного комплекса для общей водоструйной гипертермии:

питание установки осуществляется от трехфазной четырехпроводной с нулевым проводом сети переменного тока 220/380 В, 50 Гц;

максимальная электрическая мощность, потребляемая установкой, не превышает 15,5 кВт;
время непрерывной работы в автоматическом режиме — не менее 8 ч;
погрешность измерения температуры датчиками составляет $\pm 0,1^\circ\text{C}$;
подача горячего теплоносителя из системы орошения — не менее 45 л/мин;
габаритные размеры: высота 1460, длина 2500, ширина 1345 мм;
масса установки 513 кг.

В последнее время Институтом тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова АН БССР и Научно-исследовательским институтом онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР разработана система управления сеансом общей гипертермии. Как показал накопленный опыт, наиболее приемлемой на сегодняшний день является методика проведения сеанса лечения ($40\text{--}42^\circ\text{C}$, 5—6 ч), описанная в работе [2]. Следует подчеркнуть, что в отличие от предыдущих лет с учетом уже накопленного опыта отпала необходимость в обеспечении процедуры общей гипертермии-гипергликемии четырьмя бригадами специалистов: термообеспечения и термоконтроля, инфузионно-кардиологической, анестезиологической и биохимической. В настоящее время процедура осуществляется одной бригадой, состоящей из врача-анестезиолога, инженера-оператора, анестезиологической медицинской сестры и лаборанта. В повседневной практике кроме тщательного температурного контроля требуется динамическое наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой деятельности (АД, ЦВД, ЭКГ), почасовое определение КОР, уровня гипергликемии и диуреза. Получаемая при этом информация оказывается вполне достаточной для проведения соответствующей корректирующей терапии.

Определенные перспективы в развитии методов комплексного лечения больных злокачественными опухолями открываются с применением для перегревания организма электромагнитных (ЭМ) полей высокочастотного (ВЧ) диапазона. Отличительной особенностью ЭМ-нагрева является то, что эта процедура не «обогревающая» (как, например, ванна, душ), а «прогревающая», что позволяет существенно уменьшить тепловую нагрузку на кожу, которая, как известно, является огромным рецепторным полем. Кроме того, при ВЧ-нагреве появляется возможность получения дифференцированного перегревания нужных областей тела.

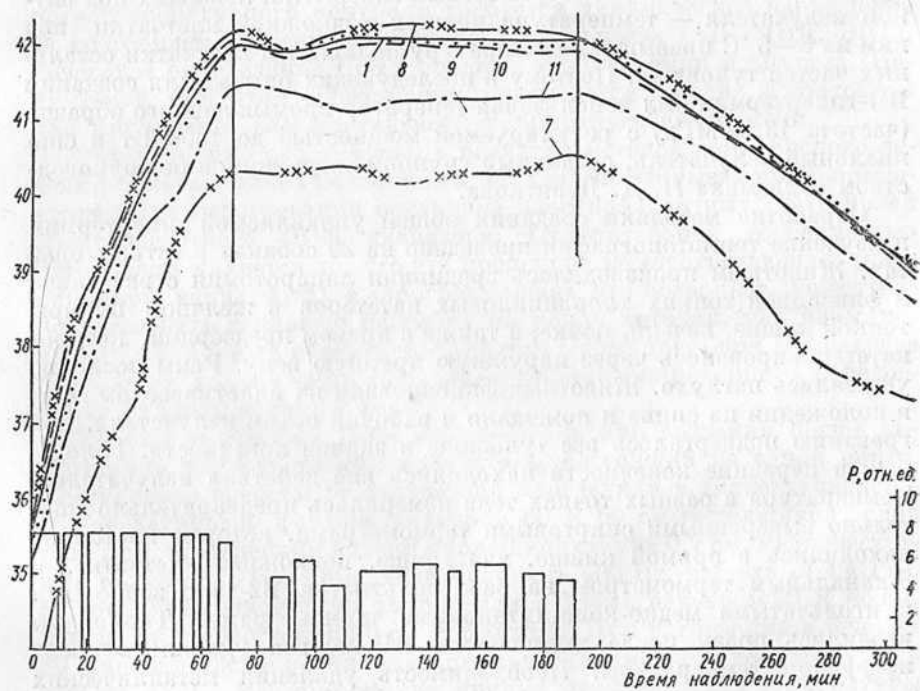
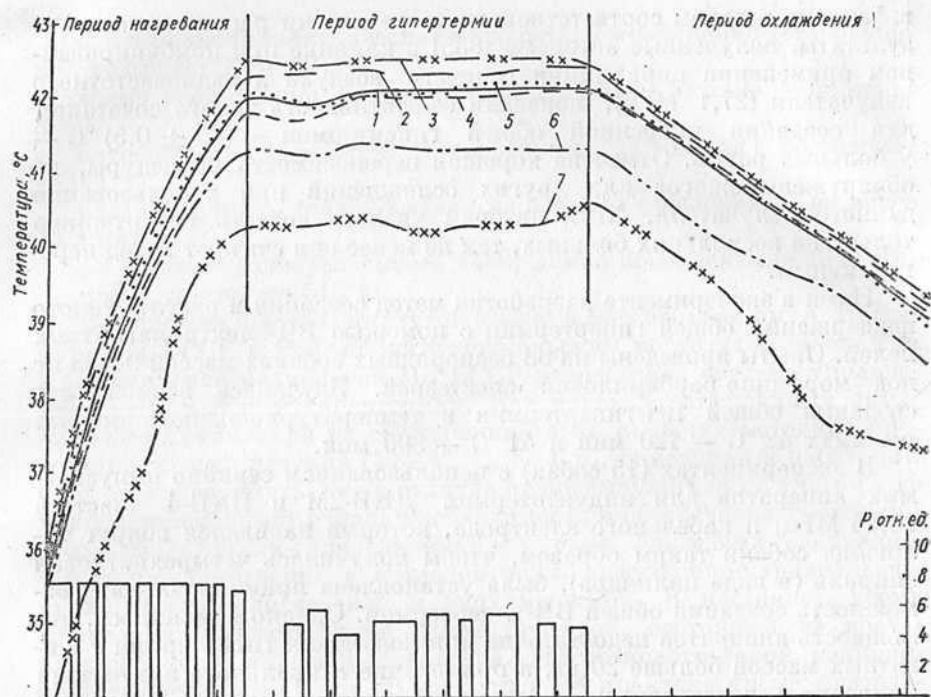
Zwicker и Sternick [655] использовали для создания общей гипертермии радиочастотный излучатель, состоящий из одной петли. Поступление энергии от излучателя определяли в тканеэквивалентном желатиновом фантоме размером 60×60 см и толщиной слоя геля 5 см, помещенном в ящик с толщиной стенки 0,7 см. Радиочастотный излучатель (максимальная мощность 400 Вт, частота 27,1 МГц), состоящий из одной петли эллипсоидной формы размером 20×46 см, помещали на расстоянии 6 см от фантома. При нагревании в течение 30 мин зарегистрировано максимальное повышение температуры в нем на 18°C . Изотермические кривые распределения температуры

в фантоме в целом соответствовали теоретически рассчитанным. Результаты, полученные авторами [655] в клинике при комбинированном применении циркуляции горячего воздуха и радиочастотного излучателя (27,1 МГц), показали эффективность такого сочетания для создания умеренной общей гипертермии — $(40 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ — у больных раком. Отмечена хорошая переносимость процедуры, не обнаружено ожогов или других осложнений при использовании данного излучателя. Хотя авторам удалось создать гипертермию только на нескольких больных, тем не менее они считают метод перспективным.

Нами в эксперименте разработан метод создания и регулируемого поддержания общей гипертермии с помощью ВЧ-электромагнитных полей. Опыты проведены на 88 беспородных собаках массой 9—33 кг под морфинно-барбитуровой анестезией. Изучалась возможность создания общей ВЧ-гипертермии в температурно-экспозиционных режимах 42°C — 120 мин и 41°C — 300 мин.

В экспериментах (15 собак) с использованием серийно выпускаемых аппаратов для индуктотермии ДКВ-2М и ИКВ-4 (частота 13,56 МГц) и кабельного электрода, который навивался вокруг туловища собаки таким образом, чтобы получилась четырехвитковая спираль (в виде цилиндра), была установлена принципиальная возможность создания общей ВЧ-гипертермии. Однако выяснилось, что мощность аппаратов недостаточна для получения гипертермии у животных массой больше 20 кг, а применение спирального излучателя приводит к «перегреву» поверхностных слоев тела, лежащих под витком излучателя — температура кожи и подкожной клетчатки под ним на $3\text{—}5^\circ\text{C}$ превышает температуру подкожной клетчатки остальных частей туловища. Поэтому в последующих опытах для создания ВЧ-гипертермии был использован генератор промышленного образца (частота 13,56 МГц) с регулируемой мощностью до 1300 Вт и специальный излучатель, созданный группой сотрудников под руководством академика Н. Д. Девяткова.

Отработка методики создания общей управляемой гипертермии и изучение термотопографии проведено на 20 собаках в острых опытах. Животным производилась срединная лапаротомия с введением и фиксацией тонких хлорвиниловых катетеров в желчном пузыре, тонкой кишке, печени, почке, а также в правом предсердии, которое катетеризировалось через наружную яремную вену. Раны послойно ушивались наглухо. Животных фиксировали на пластмассовом щите в положении на спине и помещали в рабочий объем излучателя. Нагреванию подвергалось все туловище и задние конечности. Голова, шея и передние конечности находились вне действия излучателей. Температура в разных точках тела измерялась предварительно тщательно выверенными спиртовыми термометрами, которые постоянно находились в прямой кишке, влагалище, подкожной клетчатке, и 8-канальным термометром на базе вольтметра В2-15 с зондовыми и игольчатыми медно-константовыми термометрами. Термодатчики вводились сразу после выключения ВЧ-поля и удалялись после измерения температуры. Необходимость удаления металлических



датчиков температуры связана со значительным нагреванием их в ВЧ-поле. Температура измерялась каждые 5—15 мин в 10 точках тела. Зондовые термодатчики вводились в просвет катетеров, находящихся в правом сердце, желчном пузыре, тонкой кишке, печени, почке, а также в пищеводе и наружном слуховом проходе и удалялись сразу же после измерения температуры. Дополнительно для измерения температуры в печени, почках, легких и мышцах бедра проводилось введение игловидных термодатчиков в данные части тела в момент выключения ВЧ-генератора через предварительно маркированные участки кожи и мягкие ткани.

При использовании мощности генератора в 1300 Вт (напряженность поля в рабочем объеме излучателя 1500 В/м) скорость повышения общей температуры тела (по температуре в прямой кишке) у собак различной массы достигала 0,2—0,3 °C в мин. Однако при такой мощности было выявлено неравномерное повышение температуры в отдельных участках тела. Так, температура в тонкой кишке могла превышать температуру в прямой кишке на 1,5—2,0 °C, в печени — на 0,5—0,9 °C. Особенно значительно повышалась температура складок кожи и подкожной клетчатки паховых и, реже, подмышечных областей. Температура подкожной клетчатки в этих участках тела на 3—5 °C и больше превышала температуру подкожной клетчатки в остальных частях туловища. Этот локальный перегрев («горячие пятна») в паховых и подмышечных областях имел обычно эллипсовидную форму, и его размеры не превышали 6 × 4 см. Ликвидации «горячих пятен» удалось добиться используя небольшие тонкие металлические экраны, фиксированные непосредственно на коже паховых и подмышечных областей. Поскольку при использовании в период нагревания мощности генератора в 1300 Вт происходило неравномерное повышение температуры в отдельных участках тела животных, была изучена возможность применения более низкой мощности. Использование мощности генератора в пределах 700—1000 Вт (напряженность 1100—1300 В/м) позволяло за 60—70 мин повышать температуру тела до 42 °C в прямой кишке без перегрева отдельных участков тела. Для поддержания температуры 42 °C в прямой кишке применялись мощности генератора в 400—600 Вт (напряженность 800—1000 В/м). При таком режиме поддержания общей гипертермии (42 °C — 120 мин) удалось добиться хорошей управляемости процедурой и получить стабильный уровень температуры тела (рис. 48). Для 5-часового поддержания температуры 41 °C в прямой кишке использовалась мощность генератора в пределах 100—300 Вт (напряженность 500—700 В/м).

При изучении термотопографии выявлено, что на протяжении всего периода гипертермии у животных сохранялся близкий к естественному (1,0—1,5 °C) градиент между температурой внутренних

Рис. 48. Температурные градиенты тела при общей высокочастотной электромагнитной гипертермии:

1 — температура прямой кишки; 2 — почки; 3 — печени; 4 — пищевода на уровне сердца; 5 — правого предсердия; 6 — наружного слухового прохода около барабанной перепонки; 7 — подкожной клетчатки живота и груди; 8 — тонкой кишки; 9 — желчного пузыря; 10 — мышцы бедра; 11 — легкого. P — мощность генератора

органов и температурой кожи и подкожной клетчатки. Температура в прямой кишке, пищеводе, правом предсердии, мышцах бедра, желчном пузыре во время всей гипертермической процедуры (42°C — 120 мин) была почти одинаковой; различия составляли в среднем $0,1$ — $0,3^{\circ}\text{C}$. В период нагревания из внутренних органов наиболее высокой (на $0,2$ — $0,5^{\circ}\text{C}$ выше, чем в прямой кишке) была температура в печени, почках и тонком кишечнике, а в период гипертермии — в печени и почках. Температура в легких и наружном слуховом проходе около барабанной перепонки (температура мозга) была на $0,5$ — $0,8^{\circ}\text{C}$ ниже, чем в прямой кишке. При проведении общей гипертермии (41°C в прямой кишке в течение 300 мин) динамика как повышения, так и снижения температуры тела, а также соотношение температур в измеряемых точках были подобны наблюдавшимся при гипертермии (42°C — 120 мин). Уровень температуры в наружном слуховом проходе обусловлен теплораспределительной ролью циркулирующей крови. Более низкая, чем в пищеводе, температура в легких объясняется охлаждением за счет резкого (в 10—18 раз) увеличения легочной вентиляции в период гипертермии.

Влияние ВЧ-гипертермии на состояние некоторых жизненно важных систем и функций организма изучен на 53 собаках. У животных 1-й группы (23 собаки) температурно-экспозиционный режим составлял 42°C — 120 мин, у животных 2-й группы (30 собак) — 41°C — 300 мин.

При общей ВЧ-гипертермии в режиме 42°C — 120 мин сердечно-сосудистая система животных функционировала со значительным напряжением. При достижении температуры тела 42°C величина основных гемодинамических показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, объем циркулирующей крови, линейная скорость кровотока) изменялась на 10—32 % по сравнению с исходной. В период поддержания гипертермии отмечалась стабилизация этих показателей на достигнутых уровнях, а в период охлаждения на ЭКГ у $1/3$ животных выявлялась умеренно выраженная гипоксия миокарда (смещения сегмента ST, изменение высоты и инверсия волны T). Однако уже в ближайшие часы после нормализации температуры тела показатели состояния гемодинамики у всех животных приближались к исходным значениям. Гипертермия в режиме 41°C приводила к таким же, но менее выраженным, изменениям сердечно-сосудистой системы собак.

В период нагревания в результате развития тахипноэ и значительного (в 18 раз) увеличения минутного объема дыхания у животных обеих групп возникали гипокапния и некомпенсированный дыхательный алкалоз, которые сохранялись и в период поддержания гипертермии. Восстановление температуры тела собак сопровождалось нормализацией показателей кислотно-основного равновесия. К концу периода охлаждения частота и глубина дыхания приближались к исходным значениям.

Общая ВЧ-гипертермия в изученных режимах не оказывала повреждающего действия на систему кроветворения. Выявленные у собак кратковременные и обратимые изменения крови и костного мозга

(умеренная лимфо- и эозинопения, нейтрофильный лейкоцитоз, а также незначительная стимуляция эритропоэза) могут свидетельствовать о неспецифической стрессовой реакции организма на общую гипертермию и прежде всего системы крови как одной из его основных адаптивных систем. В процессе общей ВЧ-гипертермии и после нее у животных не выявлено существенных изменений белково- и билирубинообразовательной функции печени, а также содержания основных электролитов в плазме и эритроцитах крови.

При изучении морфологических изменений в органах и тканях животных, забитых сразу после окончания сеанса гипертермии в режиме $42^{\circ}\text{C} - 120$ мин, выявлено, что наиболее выраженные изменения возникают в легких, печени, почках и семенниках. Они проявляются в резком венозном полнокровии и стазе в капиллярах, межуточном отеке. В других внутренних органах развивались лишь умеренные циркуляторные расстройства. У животных, забитых сразу после окончания гипертермии в режиме 41°C , во внутренних органах обнаруживались только умеренные расстройства периферического кровообращения. Отмеченные изменения у всех собак были обратимы и ни разу не наблюдались у животных, забитых спустя 1—4 недели после гипертермии. Все животные обеих групп благополучно перенесли однократные сеансы общей ВЧ-гипертермии.

Целесообразно было сравнить переносимость животными общей ВЧ-гипертермии и общей гипертермии, создаваемой с помощью нагретой воды. Последнюю, использованную нами в 127 опытах, перенесли 82 собаки — $(64,6 \pm 4,2) \%$, а 26 животных погибли на 1—2-е сутки после гипертермии. Причиной летальных исходов, как правило, являлась острая сердечно-сосудистая недостаточность. При нагревании тела с помощью нагретых теплоносителей (наружный метод) поток тепла, падающий на кожу, нагревает ее и циркулирующую в ней кровь, которая, проходя затем через «сердцевину» тела, отдает тепло. При этом прежде всего перегреваются поверхностные слои тела, кровь и жизненно важные органы. Использование для перегревания организма ВЧ-полей (проникающий метод) позволяет существенно уменьшить тепловую нагрузку на кожу. Поскольку устойчивость организма к перегреванию во многом зависит от функционирования системы кровообращения, становится ясно, что при гипертермии, создаваемой с помощью воды, нагрузка на сердечно-сосудистую систему животного оказывается большей, чем при ВЧ-гипертермии. Следовательно, лучшая переносимость общей ВЧ-гипертермии по сравнению с общей гипертермией, создаваемой нагретой водой, очевидна. С учетом переносимости однократных сеансов общей ВЧ-гипертермии на 10 собаках была проведена оценка переносимости трех повторных сеансов общей гипертермии в режиме $41-41,5^{\circ}\text{C} - 240$ мин с интервалом в 1—3 сут. Эти опыты показали, что животные удовлетворительно переносят даже ежедневные повторные сеансы гипертермии длительностью до 4 ч каждый.

Следует отметить, что многие из затронутых вопросов, особенно касающиеся влияния общей ВЧ-гипертермии на деятельность некоторых жизненно важных систем и функций, нуждаются в дальнейшем

изучении. Однако на основании уже полученных данных можно утверждать, что разработанный метод создания общей ВЧ-гипертермии не вызывает необратимых изменений в организме животных. Полученные данные создают реальные предпосылки для использования метода общей ВЧ-гипертермии в клинике при комплексном лечении больных злокачественными опухолями.

3.2. Локальная гипертермия

Необходимые управляемые гипертермические режимы в опухолях могут быть достигнуты различными способами. В клинической практике для этих целей используют нагретый теплоноситель, экстракорпоральную регионарную перфузию, электромагнитную энергию, ультразвук. Основными требованиями, предъявляемыми к этим способам, являются хорошая управляемость температурными режимами, достаточно высокая безопасность для организма, максимальная простота проведения процедуры и обеспечение возможности комбинации гипертермии с облучением и введением химиотерапевтических средств.

Одним из весьма простых способов местной гипертермии, применявшихся уже на ранних этапах разработки метода, является погружение части тела с опухолью, например конечности, в ванну с водой. Будучи пригодной для достижения общей гипертермии, основная цель которой — поддержание регулируемой гипертермии во всем теле, ванна не может обеспечить строгое дозирование гипертермии при локальном воздействии в связи с «рассеиванием» тепла в обширные зоны, не подвергаемые или менее подвергаемые нагреванию. Вместе с тем этот метод с успехом используется в эксперименте с перевитыми и небольшими по объему опухолями на конечностях [470, 472]. В клинических условиях для создания локальной гипертермии нагретый теплоноситель (вода) используется редко и в основном при опухолях мочевого пузыря [365, 647]. Однако внутрисполостное орошение мочевого пузыря можно проводить теплоносителем с температурой 43—44 °С. Превышение этого температурного уровня приводит к термическому повреждению нормальных тканей мочевого пузыря. Следует отметить, что при температуре 43—44 °С гипертермию удается создать только в поверхностных опухолях, не прорастающих в мышечный слой. А. А. Кочегаров и соавт. [30] применили локальную гипертермию в лечении 109 больных раком пищевода. Гипертермию продолжительностью 60 мин создавали с помощью синтетического баллона с циркулирующей в нем водой с температурой 44,5—47,0 °С; баллон располагали в пищеводе на уровне опухоли. Авторы пришли к выводу, что методика нуждается в дальнейшей разработке. Smith и соавт. [548] разработали метод внутрибрюшинной регионарной гипертермии. Собак под эндотрахеальным наркозом подвергали внутрибрюшинной регионарной гипертермии с помощью системы с рециркулирующим раствором электролитов при температуре 42—43 °С в течение 2—6 ч. Температура печени и других органов

брюшной полости составляла 40—42 °С в течение 4 ч, в пищеводе она была на 1—2 °С ниже. Температура раствора, вытекающего из брюшной полости, оказалась на 1—2 °С ниже, чем раствора, поступающего в брюшную полость. Температура кожи была на 2—6 °С ниже, чем температура в брюшной полости. Частота дыхания и сердечных сокращений у собак повышалась в течение гипертермии. Не зарегистрировано существенных нарушений функции печени и почек. Гипертермия индуцировала развитие лейкоцитоза с относительным увеличением числа нейтрофилов. Животные хорошо переносили процедуру. Одна собака погибла после окончания лечения от непонятной причины и одна — через 48 ч от пневмонии. Авторы считают, что такой метод создания гипертермии может быть использован для лечения больных злокачественными опухолями органов брюшной полости.

Более целесообразным для достижения гипертермии в зоне опухоли представляется применение экстракорпорального кровообращения. Первые публикации о применении этого метода в клинике появились в шестидесятых годах нынешнего столетия [72, 147, 560]. Гипертермическая изолированная перфузия продолжает использоваться до сих пор [148, 413].

Экспериментальные и клинические исследования, проведенные нами, показали, что экстракорпоральное кровообращение как метод создания дозированной гипертермии в опухоли далеко не идеален. Этот метод практически исключает возможность регулировать достигаемый гипертермический режим таким образом, чтобы максимальная температура создавалась в опухоли, а здоровые ткани при этом меньше бы нагревались. Мало того, при использовании перфузата с максимально переносимой температурой (порядка 43,5—44,0 °С) наибольшему нагреванию подвергаются крупные сосуды, в опухоли же, судя по средним данным, практически не удается поднять температуру до необходимого уровня. При этом особенности анатомии сосудов конечностей заставляют подвергать прогреванию зону, значительно более широкую, чем это требуется для воздействия на имеющиеся очаги опухолей. Что касается других областей (кроме конечностей), то возможности создания в них местной гипертермии с помощью «горячей перфузии» более чем ограничены.

Определенные перспективы для создания локальной гипертермии опухолей открываются при использовании ультразвука [445]. Несмотря на возможность хорошей фокусировки ультразвука, ограничивающими факторами его использования являются плохое распространение в воздушной среде, отражение на границе разделов «ткань — воздух», «мягкие ткани — кость». В связи с этим теоретически невозможно создать гипертермию в органах с воздушной прослойкой (легкие, носоглотка, желудочно-кишечный тракт). Ter Haar и Carnohan [586] с целью создания гипертермии использовали серийно выпускаемую установку для ультразвуковой терапии с частотами колебаний 0,75; 1,5; 3,0 МГц, а также устройство для диатермии с частотой электромагнитного излучения 27 МГц. Распределение температуры при ультразвуковой и электромагнитной гипертермии изучали на фантомах.

Результаты экспериментальной проверки соответствовали теоретическому расчету распределения тепла в фантоме. По заключению авторов, гипертермия ультразвуком и радиочастотное излучение вызывают примерно одинаковое распределение тепла в мягких тканях. Соггу и соавт. [160] сообщили об успешном применении ультразвука для создания локальной гипертермии у 31 больного с различными поверхностно расположенными опухолями мягких тканей. Среди осложнений авторы отмечают возникновение ожогов у 4 больных и боли при проведении процедуры — у 6. О клиническом применении локальной ультразвуковой гипертермии сообщают также Marchal и соавт. [407], Margot и соавт. [411, 412].

Для целей создания локальной гипертермии наиболее пригодны в практическом отношении электромагнитные волны [455, 489, 542, 584]. Особенности биологического действия электромагнитных волн определяются их физическими параметрами и длиной волны электромагнитного излучения. Различают три основных диапазона радиоволн: высокочастотный (100 КГц — 30 МГц), ультравысокочастотный (30—300 МГц) и сверхвысокочастотный (300—300 000 МГц). Заслуживает внимания то обстоятельство, что повреждающее влияние радиоволн более выражено в тканях с нарушенным или недостаточным кровообращением, причем отек и воспаление способствуют усилению термического эффекта микроволн. Следовательно, есть основания полагать, что опухоль (в связи со своими цитокинетическими особенностями, «порочным» кровообращением, плохой обеспеченностью кислородом) более подвержена повреждающему влиянию радиоволн, по крайней мере при облучении в термогенных режимах, по сравнению с соответствующими нормальными тканями.

Основное достоинство электромагнитного нагрева биологических тканей — способность электромагнитных волн проникать внутрь биологических сред. При этом энергия поглощается непосредственно не только поверхностными, но и глубоко расположенными тканями. Таким образом, поток тепла не передается от поверхности внутрь, а возникает в каждой точке облучаемого объема. Это, с одной стороны, позволяет снять проблему тепловой перегрузки кожного покрова, но, с другой — накладывает целый ряд жестких ограничений на аппаратуру, с помощью которой должна создаваться гипертермия. Эти ограничения усугубляются тем, что метод нагрева должен поддерживать температуру облучаемого объема тканей в узком интервале, нижняя граница которого определяется чувствительностью злокачественных клеток, а верхняя — предельно допустимой температурой для здоровых тканей, окружающих опухоль.

Глубина проникновения электромагнитных волн резко зависит от длины волны, т. е. чем больше длина волны, тем глубже ее проникновение. Практически значимое для целей гипертермии проникновение электромагнитной энергии в ткань начинается на длинах волн, превышающих 10 см (в свободном пространстве). Используя для гипертермии электромагнитные колебания различных длин волн (частот), можно регулировать глубину прогрева в соответствии с глубиной расположения опухоли.

Электромагнитное поле частотой 2450 МГц довольно широко используется для создания локальной гипертермии в эксперименте и в клинике. Nilsson и соавт. [454] сконструировали специальный аппарат для локальной гипертермии, работающий на указанной частоте. Аппарат имеет максимальную мощность 200 Вт, снабжен антенной-излучателем, восемью термодатчиками и микрокомпьютером. Излучатель имеет диаметр 90 мм и оборудован системой охлаждения поверхности кожи потоком подаваемого под давлением воздуха. Для регистрации температуры в тканях применены гибкие зондовые термодатчики диаметром 0,6 мм. Термодатчики вводят в ткани через иглу, которую затем извлекают. По крайней мере один из датчиков располагают на коже в области нагрева. Мощность генератора регулируется микрокомпьютером с учетом показаний термодатчиков. Система обеспечивает поддержание температуры в опухоли с точностью 0,5 °С. Аппарат апробирован в клинике при лечении 11 больных. Установлено, что с помощью этого аппарата удается создать гипертермию (42,5—43,5 °С; 45 мин) только в поверхностных опухолях диаметром до 7 см и толщиной до 3 см [390]. Samaras и соавт. [520] разработали миниатюрный инвазивный микроволновой излучатель (2450 МГц) с гибким кабелем, специально предназначенный для создания гипертермии в опухолях головного мозга. Yerushalmi и соавт. [651] создали и апробировали в эксперименте на кроликах излучатель (2450 МГц) для гипертермии предстательной железы. Оригинальное устройство для создания гипертермии в опухолях глазного яблока разработал Lagendijk [367].

Таким образом, электромагнитное излучение частотой 2450 МГц вполне пригодно для получения гипертермии в поверхностно расположенных по отношению к антенне-излучателю опухолях [458]. Однако если применять принудительное охлаждение поверхностных здоровых тканей, находящихся над новообразованием, то удастся довольно значительно «углубить» зону гипертермии опухолей. В настоящее время указанная частота электромагнитного поля широко используется в клинике при лечении больных с поверхностно расположенными опухолями [242, 304, 363, 390, 582, 591]. Вместе с тем для гипертермии более глубоко расположенных и больших по величине опухолей указанный диапазон электромагнитных волн не удовлетворяет исследователей. С целью перегревания таких опухолей используют электромагнитные излучения частотой 915 и 430 МГц. Emery и Sekins [201] описали экспериментальное и численное исследование скорости роста температуры в бедре человека при электромагнитной гипертермии (915 МГц). Изменяя нужным образом параметры модели и сами модели, имитирующие поток крови, можно получить хорошее согласие между расчетными и измеренными значениями температуры и скорости тока крови. Эта методика может использоваться для определения реакции живой ткани на различные методы лечения. Vaguine и соавт. [600] разработали специальную систему, состоящую из генератора (430 МГц, 200 Вт) и различных по размеру излучателей, позволяющих создавать локальную гипертермию в тканях. Petrowicz и соавт. [487] сконструировали и проверили

на собаках излучатель, работающий на частоте 433,9 МГц, для гипертермии предстательной железы. Он снабжен системой охлаждения и имеет длину 40 и диаметр 12 мм. При мощности излучения от 35 до 75 Вт температура в предстательной железе собак составила 41,5—48 °С. Излучение при мощности 56 Вт в течение 20 мин не вызывало значительных повреждений в прямой кишке. Fayos и соавт. [212] разработали и создали оригинальный аппарат для осуществления управляемой локальной гипертермии. Генератор способен индуцировать электромагнитное излучение с частотой от 400 до 1000 МГц. Мощность излучения при частоте 915 МГц составляет 150 Вт. Апертура излучателя подбирается в зависимости от размера, формы и глубины расположения опухоли. Помехи при измерении температуры устраняются посредством выключения излучения за 1 с до измерения. Прямое нагревание термодатчика излучением минимально. Основным достоинством данного аппарата является контроль тканевой температуры и возможность проведения сеанса гипертермии в автоматическом режиме по заданной программе.

Об успешном применении электромагнитного поля частотой 430 и 915 МГц для создания управляемой гипертермии в опухолях у больных сообщают различные авторы [128, 388, 484, 622].

Для гипертермии больших по объему и глубоко расположенных опухолей необходимо использовать электромагнитные излучения ультра- и высокочастотного диапазона. При этом используются два типа излучателей: индуктивный и емкостный. С помощью емкостных излучателей невозможно создать гипертермию в глубоко расположенных опухолях без ожога подкожной жировой клетчатки, поскольку величина тепловой энергии, генерируемой в единице объема подкожного жирового слоя, в 1,5—5,6 раза больше, чем генерируемая в единице объема кожи и мышц. С помощью интенсивного принудительного охлаждения поверхностных тканей в зоне расположения электродов удастся в определенных случаях устранить указанный недостаток. При использовании индуктивных излучателей количество тепла в единице объема подкожной жировой клетчатки составляет лишь 20—70 % такового в коже и мышцах. В этом случае принудительное охлаждение должно быть менее интенсивным, так как надо охлаждать только кожу, а не подкожный жировой слой. В ряде случаев удастся повысить температуру в опухоли до 42 °С и выше, даже не прибегая к принудительному охлаждению здоровой кожи.

Оригинальное устройство для создания локальной УВЧ-гипертермии (частота 40,68 МГц, длина волны 7,5 м) опухолей предложил В. Ф. Лопатин [39]. Электродное устройство представляет металлическую пластину, на рабочей поверхности которой имеется диэлектрическая вставка, заполняемая циркулирующей жидкостью с высокой диэлектрической проницаемостью. Поверхность вставки, прилегающая к телу больного, представляет собой эластичную резиновую мембрану, благодаря которой вставка плотно прилегает к поверхности тела, нивелируя, таким образом, неровности поверхности тканей в зоне нагрева. Эта вставка позволяет локализовать электрическое поле УВЧ, улучшить его распределение в тканях и надежно преду-

предотвратить перегрев поверхностных здоровых тканей. Метод локальной УВЧ-гипертермии опухолей довольно широко применяется в клинике НИИ медицинской радиологии АМН СССР. При остеогенных саркомах, например, удается повысить температуру в центральных участках опухоли до 55°C , на границе опухоли и нормальной ткани — до $42\text{--}43^{\circ}\text{C}$; в поверхностных и прилежащих к опухоли здоровых тканях температура оказывается на $14\text{--}29^{\circ}\text{C}$ ниже, чем в опухоли [28].

Mendecki и соавт. [419] разработали излучатель, работающий на частоте 27 МГц с выходной мощностью от 0 до 500 Вт. В эксперименте на собаке удавалось в течение 8 мин достичь температуры в опухоли 45°C , а в окружающих нормальных тканях она была на $4\text{--}5^{\circ}\text{C}$ ниже. Авторы провели клинические испытания излучателя на четырех больных с различными формами злокачественных опухолей и показали возможность применения его в клинике.

Заслуживает внимания установка «Селектотерм», представляющая собой высокочастотный генератор с рабочей частотой 27,12 МГц и выходной мощностью до 3 кВт [407]. Высокочастотный излучатель индуктивного типа с помощью специальной механической системы сканирования позволяет проводить нагревание всего тела (40×80 см) или регионарную гипертермию (40×40 см). При общем нагреве расстояние между излучателем и поверхностью тела составляет 5 см, а температура тканей 41°C . При локальном гипертермическом воздействии расстояние между излучателем и поверхностью тела составляет 10 см, а температура в опухоли 43°C . Для предотвращения перегрева поверхностных нормальных тканей в установке «Селектотерм» применяется воздушное охлаждение. Измерение температуры проводится инвазивными датчиками, которые вводятся в различные участки тела.

Значительно шире для создания локальной гипертермии используется электромагнитное излучение частотой 13,56 МГц. Auda и соавт. [411] в эксперименте на крысах линии Фишер-3441 с перевитой под кожу или в мышцу индуцированной метилхолантеном саркомой изучали распределение температуры в опухоли и нормальных тканях при локальной электромагнитной гипертермии (13,56 МГц). Использовали два тонких плоских круглых электрода, между которыми размещали участок тела с опухолью. Продолжительность гипертермии составляла 60 мин. Если размеры новообразования превышали 1 см^3 , то, независимо от места перевивки, удавалось создать избирательную гипертермию в опухоли. При этом температура в ней была на $2\text{--}4^{\circ}\text{C}$ выше, чем в окружающих здоровых тканях. Избирательного нагрева новообразований объемом менее 1 см^3 получить не удалось. Вместе с тем необходимо отметить, что при таком методе создания локальной гипертермии у 50 % животных возникли поверхностные ожоги, а в 10 % случаев образовались глубокие язвы.

Brezovich и соавт. [438] рассчитывали распределение температуры для сферической модели опухоли без кровотока при гипертермии, создаваемой однородным электромагнитным полем с определенной частотой. Полученные данные позволили предположить, что в больших

опухолях может быть достигнута более высокая температура, чем в маленьких. В длинных цилиндрической формы опухолях максимальная температура может быть достигнута вдоль оси опухоли. Температура в ткани легкого резко снижается с увеличением расстояния от поверхности опухоли. Более низкая температура в легком, чем в опухоли, объясняется более низким специфическим поглощением энергии вследствие плохой электропроводности легочной ткани и более эффективным охлаждением ее вследствие высокой интенсивности кровотока. Вследствие строгой зависимости температуры от размера опухоли представляется невозможным нагревание опухоли очень малых размеров. Так, для опухоли размером менее 5 см максимальная температура составляла ниже 42 °C. По расчету необходимая температура в опухоли должна достигаться за 30—45 мин. На теоретической модели опухоли, расположенной в области таза или брюшной полости, Hatas и соавт. [269] рассчитывали распределение температуры с учетом применения концентрического электрода и сделали вывод, что с помощью указанного электрода (излучателя) можно, за некоторыми исключениями, адекватно нагреть только опухоли небольших размеров. В больших по размерам опухолях можно создать высокую гипертермию в центральной (некротической) части и невозможно адекватно нагреть участки опухоли с хорошим кровотоком.

Niigaoka и соавт. [302] разработали устройство, позволяющее создавать локальную гипертермию в поверхностных и глубоко расположенных опухолях с помощью электромагнитного излучения частотой 13,56 МГц. После испытаний этой установки на разных фантомах и некоторых усовершенствований она была использована для лечения 24 больных различными опухолями. Опухолевые узлы располагались на шее, в грудной и брюшной стенках, на коже, слизистой оболочке щеки, в глотке, на языке, в подчелюстных слюнных железах, подмышечной области, легком. Во всех случаях, за исключением рака легкого, удалось создать в опухолях температуру 41—46 °C без серьезных осложнений. В опухоли легкого температура была меньше 41 °C. По мнению авторов, их установка позволяет создавать гипертермию при лечении среднерасположенных по глубине опухолей.

Storm и соавт. [564] разработали и создали специальный аппарат для локальной электромагнитной гипертермии опухолей (13,56 МГц, 10—1000 Вт), известный в литературе под названием «Магнетрод». Silberman и соавт. [544] создавали локальную гипертермию головного мозга у 34 кроликов с помощью индуктивной магнитной катушки при мощности до 70 Вт, используя аппарат «Магнетрод». Поверхностные ткани головы охлаждали потоком воздуха с температурой 25 °C. В результате экспериментов установлена прямая зависимость между величиной мощности излучателя и температурой в головном мозге. При мощности 70 Вт температура в головном мозге была 42—44 °C, при этом не наблюдались повреждения мозга и тканей головы. Если температура в головном мозге и окружающих его тканях выше 45 °C, то животные погибали. Гипертермия практически не влияла на внутричерепное давление. По мнению авторов, с помощью «Магнетрода»

можно создавать в головном мозге кролика гипертермию, пригодную для разрушения опухолей мозга (42—43 °C) без повреждения тканей головы. В более поздней работе Storm и соавт. [567] сообщили о применении «Магнетрода» в клинике у 89 больных различными злокачественными новообразованиями. Температура выше 42 °C достигнута в 47 из 53 (89 %) опухолей диаметром более 5 см и только в 22 из 36 (61 %) опухолей диаметром менее 5 см. Вакег и соавт. [113] применили «Магнетрод» для локальной гипертермии у 107 больных злокачественными опухолями различной локализации. Они применяли мощность 1 кВт. Для нагревания глубоко расположенных опухолей применяли три бесконтактных электрода, а для нагревания поверхностных опухолей — три спаренных электрода, охлаждаемых водой. Продолжительность сеанса составляла 30 мин. Разница в температуре в пределах одной и той же опухоли — не более 2 °C. Более низкая температура отмечена в периферической зоне опухоли. В больших новообразованиях была более высокая температура, чем в меньших. Часто, но не всегда, при повторных сеансах гипертермии температура в одних и тех же участках опухоли была выше, чем в предыдущих сеансах. Осложнения после гипертермии были незначительными. Oleson и соавт. [460] применили «Магнетрод» с концентрическим излучателем у 31 больного с различными локализациями злокачественных опухолей (брюшная и грудная полости, конечности, шея и др.). У всех больных были поздние формы злокачественных новообразований. Сеанс гипертермии продолжался 30 мин. С помощью концентрического электрода-излучателя только у 3 больных удалось создать почти во всей опухоли температуру выше 42,5 °C, у 6 больных такой температуры достигали лишь в отдельных участках опухоли, а у остальных 21 больного ни в одной точке опухоли не удалось повысить температуру до 42,5 °C.

Аппарат «Магнетрод» получил довольно широкое распространение. По сводным данным Storm и соавт. [567], такие аппараты на протяжении последних 5 лет применены в семи онкологических учреждениях США при лечении 1170 больных далеко зашедшими формами злокачественных опухолей. Всего проведено 14 807 сеансов локальной гипертермии. Последнюю применяли как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с лучевой и (или) химиотерапией. Из 485 приведенных случаев в 91 не удалось повысить температуру до 40 °C; в 196 — она составила 40—41,9 °C, в 94—42 — 42,9 °C и в 104—43 — 50 °C. Среди осложнений наблюдались ожоги I степени (17 человек), II степени (26 человек), III степени (6 человек). Летальных исходов, связанных с лечением, не было.

Заслуживает определенного внимания установка «BSD-1000» [646], работающая в диапазоне 10—2500 МГц. В Японии получила распространение установка «Термотрон» [88, 588], работающая на частоте 8 МГц. В ней использован принцип емкостного нагрева с принудительным охлаждением поверхностных тканей.

Весьма интересным подходом к созданию избирательной гипертермии в опухолях является методика, предложенная Heinmets [283]. По мнению автора, избирательное повреждение опухоли может

быть получено при условии создания и поддержания в течение определенного времени разницы температуры в опухоли и окружающих тканях в пределах 6—10 °С. Метод избирательной гипертермии опухоли основан на том, что кровоток в злокачественных опухолях снижен по сравнению с таковым в нормальных тканях. В связи с этим искусственно перегретая опухоль будет «остывать» медленнее. Автор предлагает циклический метод создания гипертермии в опухолях. В течение первого цикла с помощью электромагнитного излучения температура в опухоли и окружающих нормальных тканях повышается на 2 °С; после этого электромагнитное воздействие прекращают. В момент достижения нормальными тканями исходной температуры в опухоли температура в среднем остается на 0,5 °С выше. С каждым повторным циклом электромагнитного воздействия температура в опухоли будет повышаться, а в нормальных тканях — оставаться на исходном уровне. При таких повторных 14-кратных циклических воздействиях можно добиться температурного градиента в 7 °С между опухолевой и нормальными тканями. Если повышать температуру в тканях на 3—4 °С за каждый цикл, то число циклов может быть меньшим. В эксперименте на белых мышах с помощью электромагнитного излучения 2,54 ГГц после четырех циклов удалось повысить температуру в опухоли от 33,2 до 44,2 °С, а в окружающих нормальных тканях — от 33,2 до 37,5 °С.

Для селективного перегрева опухоли другие исследователи предлагают использовать ферромагниты. Так, Stauffer и соавт. [559] имплантировали сферы или цилиндры из 15 различных металлов диаметром 2 мм в фантомы двух видов (статический фантом, моделирующий электрические и термальные характеристики мягких тканей, и динамический фантом с циркулирующим физиологическим раствором, имитирующим тканевую циркуляцию), а также в мышцы бедра кошек и собак, покрытые полиэтиленовой пленкой для предотвращения дегидратации ткани во время опыта. Наиболее оптимальные результаты для данного вида терапии получены с помощью стальных имплантатов. Использование частоты излучения 1,5—4 МГц и мощности 200—300 Вт позволяло нагревать имплантированные металлические шарики до температуры 46,2 °С, что создавало минимальную терапевтическую температуру 42,5 °С во всем нагреваемом участке. Rand и соавт. [493] вводили кроликам с перевитой в почку опухолью VX-2 2—3 мл суспензии микроферромагнитного вещества. Затем кроликов подвергали низкочастотному облучению (2 КГц). Обнаружено, что основная масса опухоли в почке разрушалась.

Заслуживает внимания методика так называемой интерстициальной гипертермии с помощью введения в опухоль нескольких игловатых излучателей. Cosset и соавт. [161] в эксперименте на кроликах изучали возможность создания локальной гипертермии в тканях путем введения в них игловатых низкочастотных (0,5 МГц) излучателей. С помощью такой методики можно создать управляемую гипертермию 44—45 °С в небольших объемах тканей. Метод апробирован у 5 больных. Strohbehn и соавт. [569] разработали ма-

тематическую модель создания локальной гипертермии в глубоко расположенных опухолях с помощью инвазивных излучателей. Показано, что в большинстве случаев оптимальная частота электромагнитного излучения должна составлять 1 ГГц. Опухоль диаметром 3 см можно нагреть до 42—45 °С в течение 15 мин, используя при этом четыре игольчатых излучателя. Для опухолей диаметром 4 и 7 см требуется соответственно 5 и 8 излучателей. Об успешном применении интерстициальной гипертермии в клинике сообщают также Ешати и соавт. [199].

Изложенное выше и собственный опыт применения локальной гипертермии свидетельствуют, что для создания гипертермии в опухоли в принципе могут быть использованы серийно выпускаемые физиотерапевтические аппараты «Луч-58», «Луч-58-1» (2375 МГц), «Волна-2» (460 МГц), «Экран-1», «Экран-2», «УВЧ-300» (40,68 МГц), «ДКВ-1», «ДКВ-2», «ИКВ-4» (13,56 МГц). Однако отсутствие в них специальных приспособлений, в частности измерителей температуры, широкого спектра излучателей, плавной регулировки мощности не позволяет строго выдерживать необходимые температурно-экспозиционные режимы локальной гипертермии.

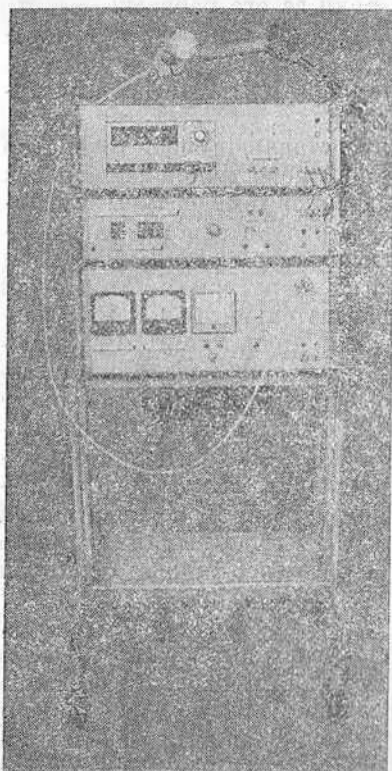


Рис. 49. Общий вид установки «Яхта-2»

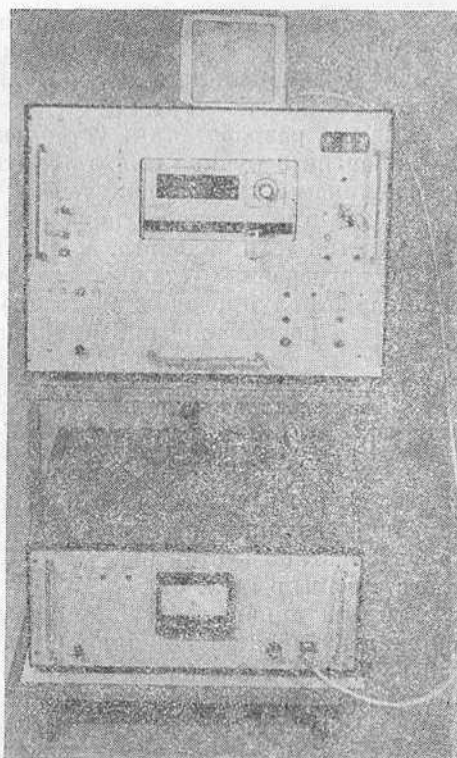


Рис. 50. Общий вид установки «Пилот»

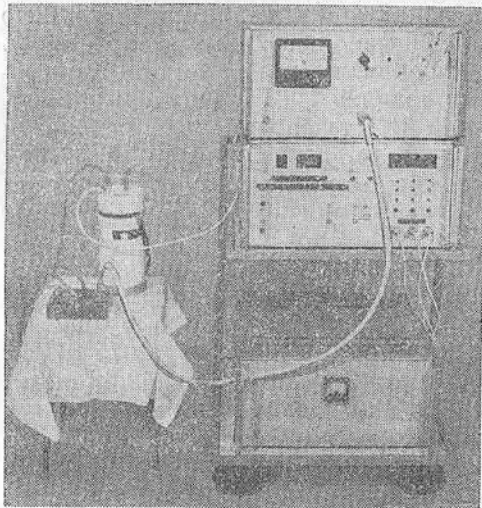


Рис. 51. Общий вид установки «Ялик»

блок автоматического управления выходной мощностью генератора с цифровым счетчиком времени;

блок трехканального измерителя температуры с цифровым индикатором.

В целом, разработанные установки представляют собой генератор СВЧ-энергии с ручной или автоматической перестройкой мощности по величинам сигналов, полученных с датчиков температуры. Сверхвысокочастотная энергия подается через излучатель на нагреваемый участок тела больного. Датчики температуры устанавливаются в зоне нагреваемых тканей. Измерение температуры производится с помощью полупроводникового преобразовательного элемента, размещенного на кончике инъекционной иглы диаметром 1 мм. Измеритель температуры не искажает показателей при воздействии сильных электромагнитных полей, т. е. измерение температуры происходит без выключения СВЧ-генератора. Диапазон измерения составляет $(20 \pm 60)^\circ\text{C}$ с погрешностью $\pm 0,3^\circ\text{C}$. С измерителя температуры аналоговый сигнал поступает в блок автоматического управления, который в зависимости от температуры в зоне нагревания изменяет величину выходной мощности СВЧ-генератора. Основные характеристики установок для СВЧ ЭМ-гипертермии опухолей представлены в табл. 41.

Все эти аппараты стационарные, передвижные, имеют кабель, оканчивающийся вилкой для включения в сеть через розетку. В этом кабеле помещены сетевой шнур и заземляющий провод. Заземление аппаратов выполнено по классу 1 через специальную заземленную сетевую розетку. От аппаратов выведен коаксиальный кабель, соединяющий магнетрон с антенной-излучателем. Последняя укрепляется в нужном положении с помощью специальных держателей.

Наиболее пригодными для создания локальной управляемой гипертермии в опухолях являются разработанные под руководством акад. Н. Д. Девяткова специальные установки «Яхта-2» (2450 МГц), «Плот» (915 МГц), «Ялик» (460 МГц), «Ягель» (13,56 МГц). Внешний вид аппаратов представлен на рис. 49—51. Установки, работающие в СВЧ-диапазоне длин волн, состоят из следующих функциональных блоков:

блок генератора СВЧ, в состав которого входят магнетрон, узлы питания и контроля за его работой;

Т а б л и ц а 41. Основные характеристики установок для локальной сверхвысокочастотной гипертермии

Технические характеристики	Установка		
	«Яхта-2»	«Плот»	«Ялиг»
Рабочая частота генератора, МГц	2450±49	915±18,3	460±4,6
Выходная мощность, Вт	5—180	5—200	20—300
Диапазон измерения температуры в тканях, °С	+20—60	+20—60	+20—60
Точность автоматического поддержания заданного уровня температуры (в диапазоне 40—45 °С), °С	±0,5	±0,5	±0,5
Размеры излучателей, мм	35; 45	75; 90	
наружные круглые	60; 75		
	90; 130		
наружные прямоугольные		60×70	130×100
		90×120	150×130
		120×140	
внутриполостные		10; 13	10; 13
		16; 19	16; 19
Питание от сети			
напряжение, В	220±22	220±22	220±22
частота, Гц	50	50	50
Потребляемая мощность не более, кВт	1,2	1,2	1,2

Установка, генерирующая электромагнитное поле частотой 2450 МГц, апробирована в эксперименте на 47 собаках. При этом изучались возможности создания локальной гипертермии (42 °С, 120 мин) в тканях бедра. Средние величины температуры в измеряемых точках представлены на рис. 52. Установлено, что указанная длина волны позволяет обеспечить создание гипертермии в тканях на глубине, не превышающей 2 см.

СВЧ-установка «Плот» испытана в экспериментах на 24 собаках. Цель опытов — изучение термотопографии тканей, находящихся в зоне СВЧ-воздействия на частоте 915 МГц, и выбор на этой основе показаний к применению указанного диапазона СВЧ-поля в клинике.

Опыты проводились под морфинно-барбиталовым наркозом. С целью максимального приближения условий эксперимента к клинике локальную гипертермию создавали в тканях бедра собак. Антенна-излучатель диаметром 90 мм устанавливалась на расстоянии 2—3 см от поверхности кожи, что способствовало наилучшему согласованию с объектом. Температуру регистрировали с помощью многоканального цифрового вольтметра с точностью измерения ±0,3 °С. В качестве датчиков температуры использовались медь-константановые термопары, помещенные в иглы и катетеры. Последние вводили под кожу, в мышцу на глубину 1; 3; 4 см, в костномозговой канал бедренной кости и в прямую кишку. Температуру регистрировали через каждые 5 мин с кратковременным отключением СВЧ-поля (на

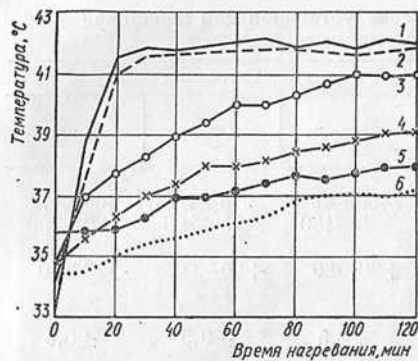


Рис. 52. Температура тела и тканей бедра собак при локальном нагревании СВЧ-полем с длиной волны 12,6 см (средние данные):

1 — в подкожной клетчатке; 2 — в мышце на глубине 2 см; 3 — в мышце на глубине 5 см; 4 — в костномозговом канале бедренной кости; 5 — в прямой кишке; 6 — в наружном слуховом проходе у барабанной перепонки

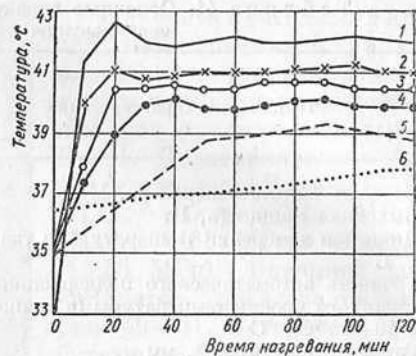


Рис. 53. Температура тела и тканей бедра собак при локальном нагревании СВЧ-полем частотой 915 МГц (средние данные):

1 — в подкожной клетчатке; 2 — в мышце на глубине 1 см; 3 — в мышце на глубине 3 см; 4 — в мышце на глубине 4 см; 5 — в костномозговом канале бедренной кости; 6 — в прямой кишке

20—25 с). Средние данные температуры в тканях бедра и тела собак в период локальной СВЧ-гипертермии представлены на рис. 53.

Из приведенных данных следует, что с помощью СВЧ-излучения (длина волны 33 см) можно повысить температуру в нормальных тканях до 40—42 °C на глубине до 3—4 см от поверхности кожи. Средняя подаваемая мощность СВЧ-поля при этом 120 Вт. Типичный график распределения температуры в тканях при создании локальной гипертермии в опухоли у больных с помощью аппарата «Плот» представлен на рис. 54.

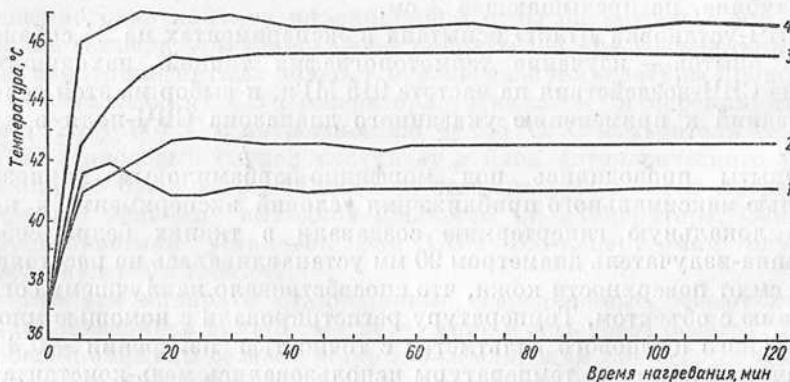


Рис. 54. Распределение температуры в тканях у больного с саркомой мягких тканей голени при сеансе локальной СВЧ-гипертермии частотой 915 МГц с помощью аппарата «Плот»:

1 — в подкожной клетчатке над опухолью; 2 — под опухолью; 3 — в опухоли на глубине 3,5 см; 4 — в опухоли на глубине 2,5 см

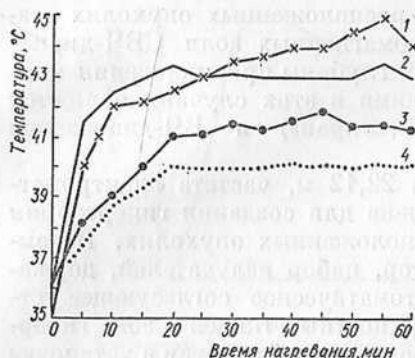


Рис. 55. Температура тканей бедра собак при локальной гипертермии СВЧ-полем частотой 460 МГц (средние данные):

1, 2 — в мышце (соответственно 1 и 3 см от поверхности кожи); 3 — в костномозговом канале; 4 — в тканях (5 см от поверхности кожи)

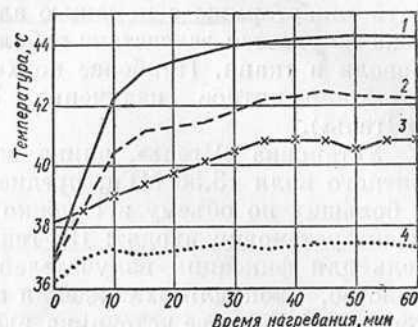


Рис. 56. Распределение температуры у больных с саркомой мягких тканей бедра при проведении локальной гипертермии с помощью аппарата «Ялик» (средние данные):

1 — в опухоли; 2 — непосредственно под опухолью (6 см от поверхности кожи); 3 — в мышце (1,5—2 см от нижнего полюса опухоли, 8 см от поверхности кожи); 4 — подкожная жировая клетчатка над опухолью

Установка «Ялик» (длина электромагнитной волны 65 см) испытана в 17 экспериментах по созданию локальной гипертермии на 10 собаках. Опыты проводились под морфинно-барбиталовым наркозом. Использовалась контактная антенна-излучатель с устройством для водяного охлаждения поверхностных тканей биообъекта в зоне прогревания. Излучатель плоский, размерами 130×150 мм, или полухватывающий с радиусом кривизны 8 см фиксировали в области бедра собак. Средние данные распределения температуры в тканях при 60-минутной гипертермии представлены на рис. 55. В результате проведенных экспериментов установлено, что с помощью аппарата «Ялик» и плоской антенны-излучателя можно создать локальный перегрев ткани тела. При этом зона гипертермии имеет форму цилиндра диаметром около 8 и высотой 5 см. При использовании полухватывающего излучателя прогревается ткань шириной до 10 и глубиной до 7 см. Необходимо отметить, что водяное охлаждение позволяет надежно предотвратить термическое повреждение кожных покровов, температура которых не превышает $40-41,5^\circ\text{C}$. На рис. 56 приведено распределение температуры в тканях больных при проведении локальной гипертермии с помощью аппарата «Ялик».

Полученные в эксперименте данные и многолетний опыт применения локальной СВЧ-гипертермии в клинике убедительно свидетельствуют, что при поверхностно расположенных опухолях относительно небольшого размера (до 8 см в продольном или поперечном измерении и до 2—3 см по высоте или глубине распространения) целесообразно использовать электромагнитное поле с частотой 2450 МГц, при толщине опухоли 3—4 см — 915 МГц и при толщине 4—7 см — 460 МГц.

В больших по объему и глубоко расположенных опухолях создать гипертермию с помощью электромагнитных волн СВЧ-диапазона не удастся вследствие небольшой глубины проникновения микроволн в ткани. Наиболее подходящими в этих случаях являются электромагнитное излучение УЧВ-(«Экран») и ВЧ-диапазонов («Ягель»).

Установка «Ягель», длина волны 22,12 м, частота электромагнитного поля 13,56 МГц, предназначена для создания гипертермии в больших по объему и глубоко расположенных опухолях. В комплект установки входят: ВЧ-генератор, набор излучателей, держатель для фиксации излучателей, автоматическое согласующее устройство, блок для охлаждения поверхностных тканей в зоне гипертермии. В качестве источника электромагнитной энергии в установке использован стационарный ВЧ-генератор промышленного образца. Выходная мощность — от 10 до 1500 Вт, регулируется с пульта дистанционного управления ступенчато и плавно в пределах каждой ступени. Питание аппарата осуществляется от сети переменного тока напряжением 220 или 380 В. Потребляемая мощность — не более 7000 ВА. Генератор выполнен в виде стационарной тумбы размером 1760 × 616 × 340 мм, масса — не более 350 кг. Передача энергии от генератора к излучателям осуществляется с помощью коаксиального кабеля с волновым сопротивлением 50 Ом. Кабель экранирован и защищен от механических повреждений гибким металлическим рукавом, который заземлен. Управление генератором осуществляется с пульта дистанционного управления, который может быть расположен на расстоянии до 15 м от генератора.

В комплект установки входит 11 излучателей различных типов (индуктивный, емкостный) и размеров (от 78 до 480 см²). Индуктивные излучатели снабжены системой для принудительного воздушного охлаждения поверхностных тканей тела в зоне опухоли, подвергаемой нагреванию. Эта система состоит из многочисленных

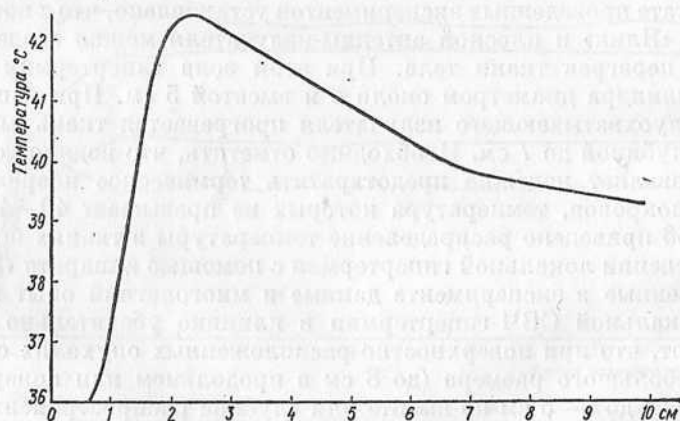


Рис. 57. Профиль температуры по глубине при локальном ВЧ-нагревании грудной клетки собаки индуктивным излучателем

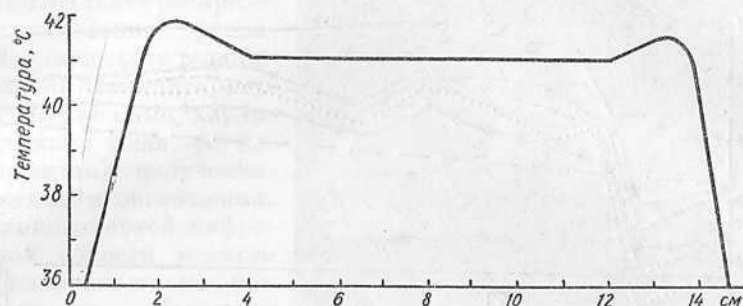


Рис. 58. Профиль температуры по глубине при локальном ВЧ-нагревании тканей грудной клетки собаки системой из двух индуктивных излучателей

воздуховодов, равномерно распределенных по всей «рабочей» поверхности излучателя. Емкостные излучатели снабжены системой для принудительного водяного охлаждения поверхностных тканей. Эта система представляет собой полую камеру, расположенную на «рабочей» поверхности излучателя и затянутую эластичной резиновой мембраной со стороны, обращенной к телу больного. Блок охлаждения состоит из холодильной камеры, в которой воздух или дистиллированная вода охлаждается до нужной температуры, насоса и патрубков.

Возможность создания локальной гипертермии с помощью установки «Ягель» и приданных к ней излучателей индуктивного и емкостного типов была изучена в экспериментах на 38 собаках. Установлено, что с помощью одиночного индуктивного излучателя можно создать гипертермию 41—43 °C в тканях до глубины 5 см (рис. 57). При использовании двух противолежащих настроенных излучателей достигается «сквозной» нагрев тканей в поперечнике 60—90 мм, однако однородную гипертермию создать не удастся: в тканях с высокой электропроводностью температура по крайней мере на 1 °C оказывается выше, чем в тканях с более низкой электропроводностью (рис. 58). При использовании емкостных излучателей также можно получить сквозной нагрев тканей, причем большему нагреванию подвержены ткани с низким содержанием воды. Необходимо подчеркнуть, что при использовании излучателей этого типа обязательным является интенсивное принудительное водяное охлаждение поверхностных тканей. При этом удастся добиться уровня температуры в коже и подкожной клетчатке на 2—4 °C ниже, чем в глубоко расположенных тканях на протяжении всего сеанса гипертермии (рис. 59).

3.3. Термометрия

Весьма важным при проведении сеансов СВЧ- и ВЧ-гипертермии является термометрический контроль, который должен, с одной стороны, обеспечить «визуализацию» зоны нагрева тканей для

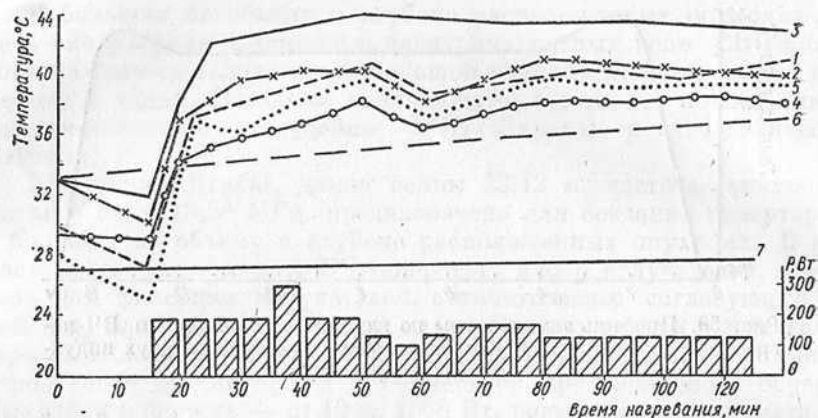


Рис. 59. Изменения температуры в тканях бедра собаки при локальной ВЧ-гипертермии, создаваемой емкостными излучателями:
1, 5 — температура кожи и подкожной клетчатки; 2, 4 — мышц бедра; 3 — в костномозговом канале бедренной кости; 6 — в прямой кишке; 7 — температура охлаждающей воды

подвода оптимальной в каждом конкретном случае мощности электромагнитной энергии и расположение антенны-излучателя, а с другой — получение информации об абсолютном значении температуры в опухоли и окружающих ее здоровых тканях в динамике на протяжении всего сеанса лечения.

В описанных выше установках для СВЧ-гипертермии термоизмерительный блок является составной частью аппаратов. В ряде случаев при СВЧ-гипертермии и обязательно при ВЧ-гипертермии необходимо использовать автономные термометрические устройства. Такой температурный контроль может осуществляться посредством наложения на кожу в области опухоли пленок с жидкими кристаллами, изменяющими свою окраску при той или иной величине температуры. В этих случаях определяется температура кожи или располагающихся в ней опухолей.

Геометрически неправильная форма поверхности, сложная внутренняя структура и особенности кровоснабжения тела человека приводят к тому, что оно нагревается неравномерно даже в идеально однородном тепловом поле. Используемые в медицине электромагнитные поля далеки от однородных. Кроме того, эти поля неизбежно воздействуют на измеритель температуры, искажая его показания.

Для непрерывного контроля температуры поверхностно расположенных тканей живого организма в процессе их нагревания энергией высокочастотного электромагнитного поля наиболее перспективны методы инфракрасной пирометрии, основанные на измерении собственного теплового излучения человеческого тела. Эти методы выгодно отличаются от обычных тем, что измерения производятся дистанционно, без контакта с объектом. Появляется также возможность устранения влияния на результаты измерений интенсивных радиочастотных электромагнитных полей.

Спектральное распределение собственной радиации человеческого тела определяется его температурой и оптическими характеристиками кожи, ее коэффициентами излучения, отражения и поглощения. В длинноволновой инфракрасной области спектра кожа излучает так же, как классическое абсолютно черное тело независимо от расовой принадлежности, степени пигментации и других индивидуальных особенностей [15]. Излучение

кожи с помощью специальной оптической системы может быть сконцентрировано на чувствительной поверхности датчика. Сигнал, полученный с датчика, пропорционален энергетической яркости исследуемой поверхности.

Первый неконтактный радиотермометр для медицинских целей был разработан в 1934 г. [77]. Наиболее совершенными современными приборами для неконтактного измерения температуры в медико-биологических исследованиях являются тепловизоры. Сущность работы этих приборов состоит в получении термограмм поверхности тела посредством регистрации ее инфракрасной радиации. Однако применение их для контроля температуры при электромагнитной гипертермии сопряжено с определенными трудностями в связи с конструктивными особенностями и сильным влиянием внешних высокочастотных излучений.

Научно-исследовательским институтом онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР совместно с кафедрой физики Белорусского политехнического института созданы опытные образцы инфракрасных пирометров, предназначенных для измерения температуры поверхности расположенных тканей живого организма в процессе их нагревания энергией сильных электромагнитных полей (рис. 60).

Диапазон измеряемой температуры портативным инфракрасным пирометром — 35—50 °С, случайная составляющая среднеквадратичной ошибки — 0,1 °С, поле зрения — 10 × 10 мм, расстояние до исследуемого объекта — 1—50 см. Опыт использования пирометров показал их надежность и простоту в работе. Они позволяют быстро получить данные о размерах создаваемой зоны гипертермии тканей и об уровнях температуры в этой зоне. Применение пирометров в ходе сеансов электромагнитной гипертермии обеспечивает возможность создания гипертермии в опухоли, в частности меланоме, без критического перегрева окружающих здоровых тканей.

Для точного измерения температуры в опухолях, располагающихся в мягких тканях, костях и внутренних органах, должны исполь-

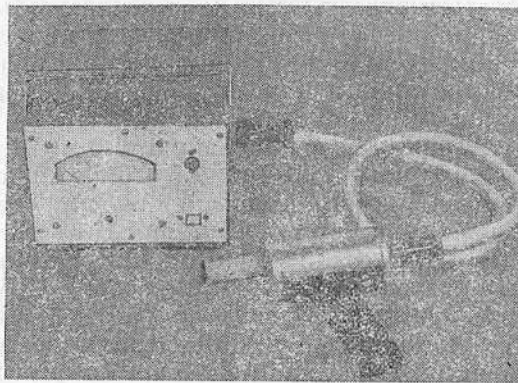


Рис. 60. Общий вид портативного дистанционного пирометра

зоваться инвазивные термодатчики игольчатого или катетерного типов, введенные непосредственно в опухоль или окружающие ткани. Для этих целей могут успешно применяться трех- и шестиканальные электронные измерители температуры, разработанные акад. Н. Д. Девицким. Термометры комплектуются датчиками игольчатого и катетерного типов диаметром 1,0 и 1,2 мм. Диапазон измеряемой температуры — 30—50 °С. Индикация осуществляется в цифровом виде для любого канала по выбору оператора, в абсолютных значениях температуры по шкале Цельсия с единицей младшего разряда 0,1 °С. Эти измерители температуры имеют эффективные средства защиты от помех при работе с СВЧ-источниками электромагнитной энергии. Однако при работе в ВЧ-диапазоне длин волн с излучателями индуктивного типа необходимо производить отсчет температурного режима только при выключенном источнике электромагнитной энергии.

В настоящее время ведутся интенсивные разработки неинвазивных методов измерения температуры в глубоких тканях на основе собственного теплового радиоизлучения в СВЧ-диапазоне [74, 75], представляющих весьма перспективными.

Разрабатываются следующие методы измерения температуры в тканях организма при проведении сеансов гипертермии.

А. Инвазивная термометрия.

1. Металлические датчики. Широко распространены, но в общем не пригодны для измерения температуры при электромагнитном нагреве, так как при этом искажаются результаты за счет влияния электромагнитных волн на металлический датчик (теплового и нетеплового) и на систему термометрии. Для измерения температуры при частотах 1—20 МГц без искажения результатов применяются датчики, представляющие собой хром-алюминиевую термопару [344].

II. Невозмущаемые датчики.

1. Изготовленные из свинца с высоким сопротивлением [135].
2. Использующие изменения трансмиссии температурнозависимых жидких кристаллов [325].
3. Регистрирующие трансмиссию света, проходящего через тонкослойный галлий-мышьяковый полупроводник [153].
4. Фосфорные датчики, регистрирующие изменения цвета возбужденного света при УФ-облучении [635].

Б. Неинвазивная термометрия.

1. Выявление микроволновой радиации, излучаемой телом человека [194].
2. Измерение скорости ультразвука, проходящего через тело человека [490].
3. Применение ряда характеристик рентгеновского излучения [210].
4. Ядерный магнитный резонанс [480, 583].

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРТЕРМИИ И ГИПЕРГЛИКЕМИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

4.1. Современное состояние проблемы применения гипертермии в клинике

Как отмечалось выше, для создания гипертермии исследователи используют различную аппаратуру, методики, температурно-экспозиционные режимы. Некоторые авторы применяют гипертермию как самостоятельный метод, другие сочетают ее с лучевой или химиотерапией. При этом используются различные сочетания указанных воздействий по разовой и суммарным дозам, интервалам между сеансами лечения и временной последовательности лечебных компонент при каждом сеансе. Зачастую определяющим фактором в применении гипертермических воздействий является не нозологическая форма опухоли, а ее расположение по отношению к поверхности тела. Это вполне понятно, поскольку метод находится еще на этапе становления и развития.

Все сказанное определяет трудности анализа уже накопленного в мировой практике довольно большого опыта применения гипертермии в онкологической клинике. Тем не менее мы предприняли попытку обобщить имеющиеся сведения в зависимости от вида терапии (термо-, терморadio-, термoxимиотерапия), характера лечения (паллиативное, радикальное), а также возможности использования гипертермических воздействий при комбинированном и комплексном лечении.

4.1.1. Термотерапия. В литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных лечению больных злокачественными новообразованиями только гипертермией, причем не все исследователи сообщают о результатах лечения [403]. В тех работах, в которых сообщается о результатах термотерапии, используются такие критерии оценки, как полная регрессия, частичная регрессия опухоли и отсутствие эффекта. Срок наблюдения, в течение которого оценивался эффект, у разных авторов различный — от одного месяца до трех лет. В доступной литературе нам удалось найти сведения о результатах лечения одной гипертермией 394 больных (табл. 42) различными злокачественными новообразованиями с далеко зашедшими или генерализованными формами заболеваний. Полная регрессия опухолей отмечена в 12,9 %, частичная — в 30,0 % случаев. Если учесть «онкологическую тяжесть» леченого контингента больных, то полученные результаты представляются обнадеживающими. По крайней мере они убедительно свидетельствуют о возможности применения гипертермии в клинике как реального противоопухолевого средства. Ведущим фактором, определяющим противоопухолевое

Таблица 42. Противоопухолевый эффект термотерапии

Число больных	Регрессия опухоли		Отсутствие эффекта	Литература
	полная	частичная		
52	9	20	23	[270]
19	4	6	9	[352]
32	6	5	21	[379]
6	—	3	3	[590]
4	1	—	3	[213]
11	2	2	7	[396]
11	1	1	9	[407]
6	—	1	5	[86]
28	5	11	12	[160]
52	2	19	31	[370]
11	2	3	6	[404]
72	10	25	37	[411]
4	4	—	—	[650]
5	1	1	3	[485]
6	—	—	6	[603]
71	2	19	50	[317]
4	2	2	—	[535]
Итого 394 (100 %)	51 (12,9 %)	118 (30,0 %)	225 (57,1 %)	

действие гипертермии, является величина температурно-экспозиционного режима. В этом отношении заслуживают внимания данные Storm и соавт. [565] о лечении 12 больных с далеко зашедшими формами сарком, у которых оказались исчерпанными возможности хирургического, лучевого и лекарственного лечения. Наименьший размер опухоли был от 5 до 15 см. Гипертермию создавали применением высокочастотного электромагнитного излучения (13,56 МГц). Поверхностно расположенные опухоли прогревали с помощью контактных электродов с охлаждением и без охлаждения кожи. При глубоко расположенных опухолях использовали установку «Магнетрод». Лечение проводили однократно, раз в неделю в течение 2—5 недель или ежедневно в течение 10 дней. Во всех опухолях удалось повысить температуру до 42 °С, в 9 случаях — более 45 °С и в 6 — более 50 °С. Установлено, что некротические изменения в опухоли находятся в прямой зависимости от величины температуры и длительности ее экспозиции и не зависят от гистологической структуры новообразований. С течением времени после гипертермии некротизированные участки опухоли замещаются фиброзной тканью. Повреждений нормальных тканей не было ни в одном случае.

Следует отметить тем не менее, что большинство исследователей, занимающихся проблемой применения гипертермии в лечении больных злокачественными опухолями, используют гипертермию не как самостоятельный метод, а как способ усиления эффективности лучевой и химиотерапии.

4.1.2. Термораднотерапия. Возможности этого метода в настоящее время интенсивно изучаются. Достаточно отметить, что в течение 1980—1985 гг. опубликовано более 200 работ, в которых сообщается о применении термораднотерапии в клинике. Несмотря на то, что не все исследователи сообщают о результатах лечения, накопленный опыт уже позволяет дать предварительную оценку эффективности термораднотерапии в сравнении с только лучевой терапией.

В этом плане заслуживают существенного внимания прежде всего сведения о больных с множественными рецидивными или метастатическими опухолями, одни из которых подвергали только облучению, другие — комбинации облучения в тех же режимах и дозах, но в условиях гипертермии.

Johnson и соавт. [326] у 10 больных с множественными поверхностно расположенными метастазами злокачественных опухолей отдельные опухолевые узлы подвергали только облучению, другие — облучению в сочетании с гипертермией. Гипертермию создавали с помощью электромагнитного излучения 915 МГц в режиме 41,5—42,5 °C, 1,5—2,0 ч. Облучение опухоли осуществляли непосредственно перед гипертермией. Применяли 1,3 и 4 сеанса лечения с минимальным интервалом 72 ч. Разовая доза облучения составляла от 5 до 13 Гр. В течение месяца после лечения оценивали процент регресса опухоли и выраженность кожных реакций в зоне облучения. Показано, что радиотермотерапия обладает более выраженным противоопухолевым действием, чем только облучение. В целом коэффициент термического усиления для опухоли был выше, чем для кожи.

U и соавт. [590] представили данные о 7 больных, у которых имелись множественные метастатические поражения поверхностно расположенных тканей; все они находились в терминальной стадии заболевания. У каждого больного один метастаз подвергали облучению (5—10 фракций, суммарно 18—20 Гр), другой — только гипертермии (42—44 °C, 30—50 мин, 2—9 сеансов) и третий — облучению с последующей гипертермией. Полная регрессия опухоли после гипертермии не наблюдалась ни разу, после облучения — в одном случае, а после радиотермотерапии — у 6 больных.

Kim и соавт. [351] сообщили о лечении 38 больных вторичной меланомой кожи с множественными метастазами в подкожной клетчатке и регионарных лимфатических узлах. Только облучению подвергнуто 54 опухоли, термораднотерапии — 45. Локальную гипертермию в большинстве случаев создавали с помощью электромагнитного поля с частотой 27,12 МГц; в 5 случаях, когда объем опухоли превышал 100 см³, использовали частоту 13,56 МГц. Гипертермию поддерживали на уровне 42—43,5 °C в течение 30 мин. Градиент температуры между опухолевой и нормальной тканями составлял 1—1,5 °C. При использовании указанных частот электромагнитного поля гипертермию 42 °C и выше удалось создать только в 70 % случаев. Гипертермические воздействия проводили 1—2 раза в неделю. Облучение осуществляли через 3—6 мин после окончания гипертермии. Разовая доза облучения составляла 3,3—6,6 Гр, число фракций — от 6 до 13. Полная регрессия опухоли после термора-

диотерапии наступила в 69 % случаев, а после «чистого» облучения — в 46 % ($p < 0,01$). Оказалось также, что чем больше доза облучения за фракцию, тем чаще наблюдалась полная регрессия опухолей.

Marmot и соавт. [411] привели данные сравнительного изучения противоопухолевой эффективности только облучения (разовая доза 4 Гр, суммарная 24—36 Гр) и облучения в такой же дозе с последующей гипертермией 43,5 °С, 60 мин у 12 больных. Из 12 опухолей, подвергнутых только облучению, частичная регрессия отмечена в 4 случаях; случаев полной регрессии не зарегистрировано. После радиотермотерапии полная регрессия опухолей наступила в 13 и частичная в 8 из 21 наблюдения.

Arcangeli и соавт. [95] у 57 больных с рецидивами и метастазами различных злокачественных новообразований одни опухоли подвергали только лучевой терапии, другие — лучевой терапии с гипертермией. Гипертермию создавали электромагнитным излучением на частотах 27,12; 500 или 2450 МГц. При гипертермии 45 °С поверхность кожи охлаждалась циркулирующей водой, а при 42,5 °С охлаждение не применялось. У больных первой группы (26 человек, 52 опухоли) опухоли облучали 3 раза в сутки (2 + 1,5 + 1,5 Гр с интервалом между фракциями 4 ч) 5 раз в неделю до суммарной дозы 60 Гр. Гипертермию (42,5 °С, 45 мин) проводили сразу же после 2-й ежедневной фракции облучения через каждые 2 сут — всего 7 сеансов. Больным второй группы (16 больных, 41 опухоль) новообразования облучали крупными фракциями по 5 Гр в сутки дважды в неделю с интервалом 72—36 ч до суммарной дозы 40 Гр. Гипертермию (42,5 °С, 45 мин) проводили либо сразу после облучения, либо через 4 ч. В третьей группе (15 больных, 30 опухолей) облучение проводили в разовой дозе 6 Гр дважды в неделю с интервалом 72—96 ч до суммарной дозы 30 Гр; гипертермию (45 °С, 30 мин) применяли сразу после каждого сеанса облучения. У больных первой группы полная регрессия достигнута в 42 % (11/26) случаев при радиотерапии и в 73 % (19/26) — при радиотермотерапии. Через 12 мес после воздействия полная регрессия отмечена при радио- и радиотермотерапии соответственно в 35 и 71 %, а через 18 мес — в 57 и 100 % случаев ($p \leq 0,05$). Гипертермия не увеличивала интенсивность кожной реакции. Во второй группе больных полная регрессия опухолей после радиотерапии достигнута в 37 % (6/16), при наблюдении через 6 мес — в 33 %; при сочетанном воздействии с интервалом в 4 ч полная регрессия достигнута соответственно в 67 % (8/12) и 57 %, а при отсутствии интервала — в 77 % (10/13) и 71 % случаев. В этой группе гипертермия усиливала реакцию кожи на облучение. У больных третьей группы полная регрессия достигнута в 33 % (5/15) и через 6 мес — в 22 % случаев. При радиотермотерапии этот показатель составил соответственно 87 % (13/15) и 89 %. Увеличения кожной реакции на облучение не обнаружено, видимо, вследствие охлаждения поверхности кожи.

Обобщая представленные данные по критерию полной регрессии опухолей (табл. 43), можно заключить, что гипертермия позволяет почти в 2 раза повысить противоопухолевый эффект облучения.

Т а б л и ц а 43. Частота полных регрессий опухоли при лучевой и терморрадиотерапии

Число больных	Общее число опухолей	Радиотерапия		Радиотерапия и гипертермия		Литература
		число опухолей	полная регрессия	число опухолей	полная регрессия	
7	14	7	1	7	6	[590]
38	99	54	25	45	31	[351]
3	6	3	—	3	1	[404]
12	33	12	—	21	13	[411]
57	123	57	22	66	50	[95]
24	48	24	5	24	6	[530]
17	53	21	6	32	18	[390]
31	62	31	9	31	21	[388]
Итого 189	438	209	68 (32,5 %)	229	146 (63,7 %)	

В последние годы прослеживается четкая тенденция к расширению сферы использования терморрадиотерапии. Она применяется при лечении больных меланомой, саркомами, раком молочной железы, головы и шеи, пищевода, легкого, прямой кишки и опухолями других локализаций, в основном в рамках I—II фаз клинических испытаний. Хотя исследования и не рандомизированы, полученные данные представляют существенный интерес.

В работе Arcangeli и соавт. [94] приводятся данные о многофракционном ежедневном облучении (МДФ) в сочетании с гипертермией и (или) мизонидазолом у 25 больных злокачественными опухолями головы и шеи с множественными метастазами в лимфоузлах шеи (N₂₋₃) — в общей сложности 79 опухолевых узлов. Локальную гипертермию (42—43 °C, 45 мин) создавали с помощью электромагнитного излучения с частотой 500 МГц. Использовали четыре схемы лечебного воздействия: 1) МДФ — 2 + 1,5 + 1,5 Гр/сут, интервал между фракциями 4 ч, 5 дней в неделю, до суммарной дозы 40—70 Гр; 2) МДФ в комбинации с гипертермией, которую проводили через день непосредственно после второй фракции МДФ; 3) МДФ в сочетании с мизонидазолом, который давали ежедневно в дозе 1,2 г/м² за 2 ч до первой фракции МДФ; суммарная доза препарата 12 г/м²; 4) МДФ в сочетании с гипертермией и мизонидазолом. Получены следующие непосредственные результаты: при 1-й схеме лечения полная регрессия опухоли отмечена в 47 % случаев, частичная в 32 %, при 2-й — в 85 и 15 %, при 3-й — в 54 и 36 % и при 4-й — в 80 и 20 % соответственно. В историческом контроле, когда применялась обычная методика лучевой терапии (2 Гр/сут, 5 раз в неделю), полная регрессия опухолей была получена только в 30 %, а частичная в 41 % случаев. По мнению авторов, сочетание МДФ с гипертермией и (или) мизонидазолом является перспективным в лечении злокачественных опухолей.

Hinkelbein и соавт. [301] применили терморрадиотерапию у 9 неоперабельных больных раком легкого. Гипертермию создавали с помощью установки «Сименс». Температуру тела повышали до 40,0—40,5 °C и поддерживали в течение часа; на 15-й минуте гипертермии проводили облучение в дозе 3 Гр. Ритм облучения — 3 раза в неделю до суммарной дозы 55—60 Гр. Больные получали от 3 до 13 сеансов общей гипертермии, всего 57 гипертермических процедур. Из 9 больных 2 живы в сроки до 15 и 16 мес, остальные 7 умерли в сроки от 2 до 18 мес. Авторы [301] отмечают, что период ремиссии и выживаемость больных были такими же, как и при использовании только лучевой терапии. Они считают, что результаты лечения можно значительно улучшить путем включения в схему химиотерапии.

Luk и соавт. [396] для лечения 38 больных с различными злокачественными опухолями применили локальную гипертермию в «чистом» виде и в сочетании с облучением. У всех больных имели место поверхностно расположенные рецидивы и метастазы опухолей, возникшие после проведенных ранее общепринятых методов лечения. Локальную гипертермию опухоли (в среднем 42,5 °C, 60 мин) создавали с помощью специальных СВЧ-установок, генерирующих электромагнитные поля с частотами 2450 и 915 МГц. Разовая доза ионизирующего облучения составляла 3 Гр, суммарная — 18—27 Гр. Сеанс гипертермии начинали через 15 мин после облучения. Поскольку у всех больных имелись далеко зашедшие формы заболевания, результаты лечения оценивались не по критерию выживаемости, а по местному эффекту. После гипертермии полная регрессия опухолей отмечена в 2 и частичная — также в 2 из 11 случаев. После радиотермотерапии полная регрессия опухолей наблюдалась в 15 из 37 случаев (41 %) и частичная — в 14 из 37 (37 %).

А. А. Кочегаров и соавт. [30] сообщили об опыте применения терморрадиотерапии у 120 неоперабельных больных раком пищевода. Лучевую терапию проводили в режиме обычного фракционирования дозы, причем 3—4 сеанса облучения осуществляли в условиях локальной гипертермии (44,5—47,0 °C, 60 мин). Контрольную группу составили 80 человек, которым проводили только лучевую терапию. Практически у всех больных после первого сеанса терморрадиотерапии проходимость пищи по пищеводу значительно улучшалась. Непосредственный объективный эффект после терморрадиотерапии наблюдался в 3 раза чаще, чем у больных контрольной группы. Выживаемость больных, у которых применялась терморрадиотерапия, во все сроки наблюдения была выше, чем у лиц, получавших только облучение. Так, показатель двухлетней выживаемости составил $(24 \pm 5,6)$ и $(5,3 \pm 2,5)$ % соответственно. Четырех- и пятилетняя выживаемость больных основной группы составила $(13,3 \pm 5,0)$ %, в то время как в контрольной группе более 4 лет не прожил ни один больной. Li и соавт. [387] применили внутриполостную СВЧ-гипертермию (2450 МГц) при лечении 103 больных раком пищевода. Использовали внутрипищеводную антенну-излучатель диаметром 6 мм с активной частью 105 и 157 мм. Установлено, что длина активной части антенны должна быть на 3—4 см больше, чем протяженность опухолевого

поражения пищевода. Температуру в опухоли поднимали выше 43 °С. Продолжительность сеансов гипертермии авторы не указывают. Больным проводили более 5 сеансов гипертермии. У 10 больных после СВЧ-гипертермии была предпринята операция; у 93 — проводилась гипертермия и облучение (суммарная очаговая доза 40 Гр); причем 11 из 93 больных в последующем оперированы. Непосредственные результаты оценивались рентгенологически. При гипертермии с облучением они были лучше, чем при применении только облучения. Полугодовая выживаемость оценена у 35 больных, подвергнутых терморадикотерапии, и у 19 — только облучению; выживаемость оказалась равной соответственно 86 и 63 %.

Bicher и соавт. [129] сообщили о результатах клинического испытания фракционированной гипертермии в сочетании с низкой дозой ионизирующего излучения. Лечение подвергнуто 82 больных, имевших 121 опухоль. Гипертермию создавали электромагнитным полем с частотой 915 или 300 МГц, используя наружные или внутрисплетные излучатели с воздушным охлаждением. Лечение проводили по единому протоколу: локальная гипертермия 45 °С, 90 мин каждые 72 ч, 4 сеанса; после недельного интервала — 4 сеанса радиотермотерапии (4 Гр и через 20 мин локальная гипертермия 42 °С, 90 мин) каждые 72 ч. Полная регрессия опухолей обнаружена в 79 случаях (65,5 %), частичная — в 36 (29,7 %), отсутствие регрессии имело место только в 6 (5 %) случаях.

В более поздних работах Bicher и Wolfstein [128], Bicher и соавт. [130], основываясь на опыте лечения уже 208 больных, у которых использовали различные разовые и суммарные дозы облучения, пришли к выводу, что применение радиотермотерапии в суммарной дозе 40 Гр более эффективно, чем только облучение в дозе 50 Гр. Авторы рекомендуют пользоваться полной дозой облучения в условиях гипертермии, если ранее эти зоны не облучались.

В работе Fazekas и соавт. [214] сообщается о лечении 87 больных с рецидивами и метастазами различных злокачественных опухолей. Их подвергали лучевой терапии (2—3 фракции в неделю по 2,25—2,75 Гр для аденокарциномы и плоскоклеточного рака и по 3,5—4,0 Гр для меланомы; суммарная очаговая доза составляла 25,0—40,0 Гр). Гипертермия (42,5—44,5 °С, 40—50 мин) проводилась дважды в неделю с помощью микроволнового излучателя, работающего на частоте 2450 МГц. Всего проведено каждому больному по 6—8 сеансов гипертермии в течение 3—3,5 недель. При аденокарциномах и плоскоклеточном раке полная регрессия обнаружена в 13 (27 %) случаях, частичная — в 15 (31 %), отсутствие регрессии — в 20 (42 %), не подвергались контролю 9 опухолей. При меланоме полная регрессия выявлена в 8 (53,3 %) случаях, частичная — в 3 (20 %), отсутствие регрессии — в 4 (26,7 %), не подвергались контролю 6 опухолей.

Kim и соавт. [355] представили данные терморадикотерапии у 86 больных с рецидивами и метастазами различных злокачественных новообразований. При множественных поражениях одни подвергали только облучению, другие — облучению в той же дозе, но в сочета-

нии с гипертермией. После терморрадиотерапии полная регрессия опухоли наблюдалась в 80 %, а после только облучения — в 33 % случаев. Авторы отмечают, что реакции окружающих опухоль нормальных тканей на терморрадиотерапию были такими же, как и на радиотерапию.

Shen и соавт. [540] приводят данные о лечении 24 больных с далеко зашедшими метастатическими формами злокачественных опухолей. Гипертермию (42—43 °C, 30 мин) создавали электромагнитным излучением с частотой 2450 МГц. Сразу же после гипертермии проводили облучение в режиме обычного фракционирования дозы. В зависимости от локализации и размеров поражения использовали телегамма-, рентгенотерапию и быстрые электроны. Общая доза облучения составляла $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ части общепринятой курсовой (20—50 Гр). Объективный эффект был отмечен у 20 из 24 больных (83 %).

Herbst и Sauer [294] применили терморрадиотерапию у 180 больных с местно распространенными и рецидивными опухолями. Для создания локальной гипертермии применяли электромагнитное поле с частотой 13,56 МГц. В среднем суммарная доза облучения составляла 30 Гр. Полная регрессия опухолей наступила у 19 и частичная у 61 больного; эффекта не отмечено у 32 пациентов; оценка не произведена у 22 человек.

Friedenthal и соавт. [223] использовали терморрадиотерапию у 42 больных с рецидивами рака молочной железы. У всех этих больных уже были исчерпаны возможности традиционных методов лечения. Сеансы гипертермии 42—43 °C, 45—60 мин проводили каждые 48—72 ч. Облучение осуществляли до гипертермии в разовой дозе 1,5—2 Гр, суммарно 15—30 Гр. Курс лечения составлял не менее 5 недель. Полная регрессия опухоли в сроки наблюдения от 2 мес до 2 лет зарегистрирована у 17 женщин (40 %); частичная регрессия без прогрессирования заболевания в течение 1—18 мес отмечена у 15 больных (30 %). Эффекта не отмечено у 8 женщин.

Scott и соавт. [531] сообщают о пятилетнем опыте применения терморрадиотерапии у 125 больных, 70 из которых получили полный курс лечения и наблюдались в сроки от 1 мес до 2 лет. Гипертермию создавали с помощью электромагнитного поля с частотой 434; 915 ил, 2450 МГц. Установлено, что гипертермию в опухоли 43—44 °C 30 мин или 42—43 °C, 45 мин без перегревания кожи удается создать, используя частоту электромагнитного излучения 915 МГц. У всех больных были далеко зашедшие формы меланомы, рака молочной железы, опухолей головы и шеи. Полученные результаты позволили приступить к рандомизированному исследованию эффективности радиотерапии при лечении больных различными злокачественными опухолями.

Weischedel и Wieland [628] приводят данные о 102 больных с радиорезистентными опухолями головы и шеи, подвергавшихся комбинированному воздействию гипертермии (42 °C, 20—30 мин) и лучевой терапии (50—70 Гр). Из 92 больных, которым проведен полный курс лечения и которые проходили дальнейший контроль, у 54 достигнута полная ремиссия, у 17 — частичная. Местные рецидивы раз-

вились только в 13 случаях (24 %) в течение 11 мес после окончания лечения. Частота возникновения отдаленных метастазов не превышала обычной величины, наблюдаемой при проведении только лучевой терапии.

Perez и Sapareto [485] локальную СВЧ-гипертермию использовали при лечении 127 больных с поверхностно расположенными метастазами или рецидивами злокачественных опухолей. Приблизительно 70 % этих больных в прошлом подвергались лучевой терапии (суммарная очаговая доза — 50—65 Гр). Гипертермию (41—43 °С, 60—90 мин) проводили дважды в неделю через 15—30 мин после облучения опухоли в дозе 4—5 Гр (суммарная очаговая доза — 20—40 Гр). Гипертермию создавали с помощью электромагнитного излучения с частотами 2450 и 915 МГц. Из 53 больных опухолями головы и шеи, у которых можно было четко определить размеры новообразований, полная регрессия отмечена у 26 (49,1 %) и частичная у 17 (32,1 %) пациентов. Среди 37 больных с рецидивами рака молочной железы полная регрессия достигнута у 19 (51,4 %) и частичная — у 11 (29,7 %) женщин. Из 23 больных с метастазами и рецидивами меланом, локализовавшихся в основном на конечностях, полная регрессия наблюдалась у 16 (69,6 %) и частичная — у 6 (26,1 %) человек. У всех 5 больных саркомами зарегистрирована полная регрессия. Больные наблюдались от 3 мес до 4 лет. На основании указанных предварительных данных авторы считают целесообразным использование гипертермии и средних доз облучения для лечения больных злокачественными опухолями.

Об успешном применении радиотермотерапии у больных с различными радиорезистентными опухолями сообщается также в работах [242, 243, 416, 581, 589, 622, 643, 645].

На высокую эффективность радиотермотерапии как самостоятельного метода лечения указывают Hofman и соавт. [304]. Они приводят результаты лечения 64 больных неоперабельными и рецидивными формами рака молочной железы, головы и шеи, меланомы, ретинобластомы, у которых использовались различные схемы радиотермотерапии. Результаты лечения, оцененные через 4 мес, оказались следующими: полная регрессия достигнута у 37 человек, частичная — у 25 и эффекта не было лишь у 2 пациентов.

Б. А. Бердов и соавт. [7, 8] сообщают о применении предоперационной терморадיותרпии у 54 больных с местнораспространенным раком прямой кишки. Лечение начинали с облучения разовой очаговой дозой 4 Гр, ритм облучения — через 48 ч; начиная с третьего сеанса облучения присоединяли локальную внутриполостную гипертермию 42—43 °С, 60 мин, проводимую перед облучением, суммарная очаговая доза облучения — 40 Гр. Контрольную группу составили 74 больных, им проводилось только облучение в тех же режимах и дозах. Через 3—4 недели проводили контрольное обследование больных. При появлении подвижности кишки с опухолью предпринималась попытка радикального хирургического вмешательства. Установлено, что частота и степень регрессии опухоли после терморадיותרпии были более выраженными, чем после радиотерапии.

Установлено, что терморрадиотерапия не усложняет техническое выполнение операции и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений.

Г. В. Голдобенко и соавт. [17] сообщили об использовании терморрадиотерапии как предоперационной компоненты лечения у 20 больных раком молочной железы и как самостоятельный метод лечения у 20 больных с различными первично радиорезистентными или рецидивными опухолями. На основании данных гистологического исследования удаленных опухолей авторы установили усиление лечебного патоморфоза при сочетании лучевой терапии с гипертермией. Показано, что при терморрадиотерапии у 60 % больных радиорезистентными новообразованиями удается получить полный регресс или значительное уменьшение опухолей.

Возможности сочетанного использования местной гипертермии и облучения при лечении рака мочевого пузыря (T₃₋₄, рецидивы опухоли) показаны О. Л. Михайловым и А. И. Страшиным [45]. Гипертермию проводили внутрипузырной циркуляцией водными растворами с температурой 42 °С в течение 2 ч раз в неделю с последующим гамма-облучением в разовой дозе 4—8 Гр и суммарной — 34 Гр. Каждому больному проводили от 4 до 6 сеансов терморрадиотерапии. Основную группу составили 30 больных, контрольную — 116. Клиническое улучшение наблюдалось в 2 раза чаще при терморрадиотерапии, чем при только облучении. Исчезновение опухоли в основной группе отмечено в 3 раза чаще, чем в контрольной. В основной группе получено статистически достоверное увеличение годичной выживаемости и отмечена тенденция к улучшению показателя выживаемости по 3—5-летним результатам. На высокую эффективность терморрадиотерапии при раке мочевого пузыря указывают также Zhao и соавт. [653, 654], лечившие 56 больных.

Заслуживают внимания данные Л. А. Дурнова и соавт. [19] о применении электромагнитной локальной гипертермии в сочетании с облучением при лечении сарком мягких тканей у детей. Температурно-экспозиционный режим гипертермии составлял 42—45 °С, 60 мин; разовая очаговая доза облучения 4 Гр, суммарная — 28—52 Гр. Сеансы терморрадиотерапии проводили 2 раза в неделю у 10 детей. Полная регрессия отмечена у 4 детей, частичная — у 5. Четверо из 10 больных были оперированы после терморрадиотерапии. В удаленных препаратах в двух случаях злокачественных клеток не было обнаружено.

О перспективности использования локальной СВЧ- и УВЧ-гипертермии для повышения эффективности лучевой терапии рака гор-тани сообщают В. Г. Андреев и соавт. [3].

В литературе имеется несколько сообщений о возможности использования для создания гипертермии и проведения облучения инвазивных методов — интерстициальная терморрадиотермия. Так, Mapping и соавт. [404] подвергли такой терапии 25 больных (27 опухолей), у которых уже были исчерпаны возможности хирургического, лекарственного и лучевого методов лечения. Под спинномозговой анестезией или общим обезболиванием в опухоли вводили полые иглы, слу-

жившие прогревающими электродами (0,5 МГц). Создавали гипертермию в опухоли 43—45 °С и поддерживали ее 30 мин. После этого в иглы вводили ^{192}Ir или ^{226}Ra . Средняя доза облучения составляла 22 Гр. Полная регрессия отмечена в 17 из 27 опухолей и частичная — в 10 случаях. В сроки наблюдения от 2 до 30 мес возобновления роста опухолей не отмечено. Аналогичную методику применили Vora и соавт. [648] у 15 больных с различными опухолями. Полная регрессия опухоли отмечена у 11 больных; в сроки наблюдения 1—13 мес у них не наблюдалось возобновление роста опухоли в местах, подвергнутых терморадикотерапии. Четверо больных умерли от отдаленных метастазов. У одной больной через 2 недели после лечения образовалась пузырно-влагалищная фистула, потребовавшая хирургического вмешательства, и у 2 больных появились ожоги в местах введения игл. Ожоги полностью зажили в течение месяца. Surwitt и соавт. [578] сообщили о 21 больной раком половых органов, подвергнутых внутритканевой гипертермии и лучевой терапии с помощью имплантации ^{192}Ir . Ранее эти больные получали максимально переносимую дозу лучевой терапии, 6 из них безуспешно подвергались химиотерапии; хирургическое удаление опухоли не представляло возможным из-за величины и распространенности опухоли. Гипертермию (0,4—5 МГц) создавали с помощью имплантированных в опухоль электродов. Каждой больной проведен 1 сеанс гипертермии и лучевой терапии при минимальной температуре в опухоли 43—44 °С в течение 30 мин. Лучевая терапия осуществлялась с помощью ленты с 6—10 частицами ^{192}Ir , расположенными на расстоянии 1 см. После достижения дозы облучения 20—30 Гр в течение 24—36 ч источник облучения извлекался. Лечебный эффект отмечен у 81 % больных ($^{17}/_{21}$); полная регрессия — у 33 % ($^{7}/_{21}$) со средней продолжительностью регрессии 11 мес, частичная регрессия (≥ 50 % опухоли) — у 48 % ($^{10}/_{21}$); отсутствие регрессии имело место у 19 % ($^{4}/_{21}$) больных.

Grady и соавт. [253] изучали эффективность сочетания внутритканевой лучевой терапии и локальной гипертермии у 16 больных первичным или метастатическим раком печени. В печеночную артерию вводили микросферы диаметром 15 мкм, содержащие радиоактивный иттрий (^{90}Y), что вызывало облучение печени в дозе 50 Гр. Локальную электромагнитную гипертермию с помощью аппарата «Эрботерм» ($\lambda = 69$ см) в течение 1 ч при температуре в печени 44,8 °С проводили через 2—3 сут после введения ^{90}Y и повторяли трижды в неделю в течение 2 недель. У 4 больных выявлена полная регрессия опухоли на протяжении 3—42 мес после лечения (1 из них умер после лечения без признаков рецидива опухоли), у 4 наблюдалась частичная регрессия (у 2 — более 50 % опухоли, у 2 — менее 50 % опухоли).

Аналогичные результаты по применению интерстициальной терморадикотерапии получены Emami и соавт. [199] — 29 больных, 18 полных регрессий, Cosset и соавт. [162] — 18 больных, 15 полных регрессий.

При проведении терморадикотерапии важное значение имеет уровень температуры в опухоли. Так, по данным Sim и соавт. [545], осно-

ванным на опыте лечения 209 больных, полная регрессия опухолей наблюдалась в 2 раза чаще, если уровень гипертермии составлял 42,5 °C и выше, чем при гипертермии, не достигавшей этой величины. Коэффициент термического усиления облучения для опухоли, полученный van der Zee и соавт. [604] при лечении 70 больных, составил: при 40 °C — 1,86; при 41,6 °C — 2,60; при 45 °C — 5,27.

Что касается последовательности применения компонент термолучевого воздействия, то этот вопрос остается пока открытым и до сих пор не выявлено существенных различий между терморадикотерапией и радиотермотерапией. В специальном исследовании Kim и соавт. [355] при лечении 50 больных меланомой получили практически одинаковый процент полных регрессий опухолей при терморадикотерапии и радиотермотерапии; отмечена тенденция к усилению реакции кожи при использовании разовой дозы облучения выше 6 Гр в сочетании с предшествующей гипертермией.

Подытоживая приведенные в литературе данные, касающиеся клинического использования терморадикотерапии, необходимо отметить, что в них содержится однозначная оценка метода — усиление противоопухолевого эффекта облучения под влиянием гипертермии. Поскольку все указанные исследователи пользовались разными дозами термолучевых воздействий, то, несмотря на большое число клинических наблюдений, определить конкретную величину фактора терапевтического выигрыша, а следовательно, и оптимального сочетания гипертермии и облучения не представляется возможным. Тем не менее даже в этих условиях наличие фактора терапевтического выигрыша подтверждается, и величина его составляет от 1,15 до 2,3 в зависимости от вариантов термолучевого сочетания [93, 95, 351, 531, 546].

4.1.3. Термохимиотерапия. Химиотерапия может быть использована в сочетании с регионарной изолированной гипертермической перфузией, общей, локальной и внутриместной гипертермией.

Наибольшим опытом применения термохимиотерапии методом регионарной перфузии располагают Stehlin и соавт. [561] — 457 больных, 65 из которых страдали саркомами мягких тканей и 392 — меланомой кожи. Перфузию конечности проводили в течение 150 мин, добиваясь в мышцах температуры 40 °C. Из химиопрепаратов использовали актиномицин D и мелфалан. Во время перфузии проводилось иссечение опухоли. У больных саркомами через неделю после операции осуществляли облучение зоны расположения опухоли в суммарной дозе 30 Гр. Трое больных умерли от осложнения лечения и 4 произведены ампутации конечности вследствие обширного некроза тканей. Пятилетняя выживаемость больных саркомами по таблицам дожития составила 72,7 %. Среди 204 больных меланомой I стадии (классификация госпиталя Андерсена) пятилетний срок пережили 198, из 17 со II стадией — 13, из 57 с III A стадией — 46, из 46 с III B стадией — 25, из 38 с III AB стадией — 17 и из 30 с IV стадией — 7 человек. Cavaliere и соавт. [148] подвергли лечению методом гипертермической перфузии или сочетанием ее с химиопрепаратами 198 больных. В опухолях достигалась температура 42 °C и поддер-

живалась в течение 2—4 ч. Регионарную перфузию сочетали с хирургическим вмешательством (удаление опухоли, ампутация конечности). Послеоперационная летальность составила 3 %. Пятилетняя выживаемость больных меланомой I, II, III A, III B, III AB стадий (классификация госпиталя Андерсена) составила 60 %, саркомами мягких тканей — 55 % и остеогенной саркомой — 60 %.

Martijn и соавт. [413] применили гипертермическую перфузию (39—41 °С, 60 мин) при лечении 53 больных меланомой кожи конечностей (всего 72 перфузии). При оценке распространенности опухолевого процесса использовали классификацию госпиталя Андерсена. У 20 больных была II стадия заболевания, у 20 — III A и у 13 — III AB. Сарколизин использовали в дозах 1—1,5 мг/кг массы тела при перфузии нижних конечностей и 0,5—0,7 мг/кг при перфузии верхних конечностей. Доза актиномицина D составляла соответственно 0,014 и 0,006 мг/кг. Наряду с перфузией производили широкое иссечение опухоли и метастазов. Монохимиотерапия применена у 31 больного, полихимиотерапия — у 22. Частота развития рецидивов (32 и 33 %) и срок их возникновения (12 и 13 мес) были одинаковыми в обеих группах. Время появления отдаленных метастазов было также одинаковым (25 и 23 мес). По мнению авторов, гипертермическая регионарная перфузия показана больным меланомой кожи конечностей при ограничении процесса регионарной зоной.

Таким образом, гипертермическая перфузия в сочетании с химиотерапией является довольно эффективным методом лечения некоторых злокачественных новообразований конечностей, в частности меланом кожи.

Имеется ряд сообщений об успешном использовании термохимиотерапии в виде сочетания локальной электромагнитной гипертермии зоны опухоли и внутриартериальной или общерезорбтивной химиотерапии.

Storm и Morton [563] 31 больному различными злокачественными опухолями с множественными метастазами в печени проводили термохимиотерапию. Гипертермию печени создавали с помощью аппарата «Магнетрод». На фоне гипертермии в печеночную артерию вводили химиопрепараты. У 5 больных меланомой, которым химиопрепарат вводили внутривенно, эффекта не было, а из 11 больных с внутриартериальным введением ДТТС у 9 человек достигнут эффект, выражавшийся в стабилизации процесса, частичной и у 1 больного — даже полной регрессии опухоли. Из 11 больных раком толстой кишки у 7 отмечена стабилизация процесса в течение 3—8 мес, у 1 — частичная ремиссия (9 мес) и еще у 1 — полная ремиссия на протяжении 13 мес. Из 4 больных раком желудка и поджелудочной железы у 2 больных отмечалась полная регрессия метастазов в печени на протяжении 4—12 мес и у 2 — стабилизация процесса в течение 5 мес.

Dreznik и соавт. [189] сообщают о лечении 88 больных различными злокачественными опухолями. У всех больных были исчерпаны возможности обычных методов лечения, и они находились в терминальных стадиях заболевания. Локальную гипертермию (41—43 °С, 90—120 мин) создавали с помощью электромагнитного поля частотой

13,56 МГц ежедневно в течение 5 сут. Химиопрепараты вводили внутривенно или внутриаартериально. Однако не указано, какие химиопрепараты использовались. В связи с тяжестью состояния больных 20 из них не удалось провести полный курс лечения, еще у 19 — срок после проведения лечения небольшой. Поэтому эффективность лечения оценена авторами только у 49 человек. Улучшение отмечено у 32, стабилизация процесса — у 8 и отсутствие эффекта — у 9 человек.

Kohn и соавт. [363] применили локальную гипертермию с химиотерапией митомицином С и блеомицином у 37 больных раком гени- талий. Контрольную группу составили 27 женщин, которым про- водили только химиотерапию. Среди больных основной группы полная регрессия опухолей зарегистрирована у 5; у больных кон- трольной группы полная регрессия опухолей не отмечена.

Единичные наблюдения по применению локальной гипертермии с химиотерапией отмечены в работе [652].

Общая гипертермия с химиотерапией используется в основном у больных с генерализованными формами опухолей, а также с ново- образованиями, чувствительными к химиотерапии. В работе Parks и соавт. [481] сообщается о лечении 25 больных раком легкого в воз- расте 42—73 лет, находившихся в предтерминальной стадии забо- левания и ранее подвергавшихся безуспешному хирургическому, лучевому или лекарственному методам лечения. Гипертермию 41,5— 42,0 °С, 5 ч создавали с помощью экстракорпорального кровообра- щения. В ходе сеанса вводили циклофосфан, BCNU или адриамицин. Полная регрессия опухолей отмечена у 3 и частичная — у 10 боль- ных. К моменту сообщения 4 больных были живы в сроки наблюде- ния от 7 до 20 мес.

Larkin [370] применил общую гипертермию 41,5—42,0 °С, 120 мин у 77 больных с далеко зашедшими злокачественными новообразова- ниями, у которых были исчерпаны возможности общепринятых ме- тодов лечения. У 25 человек сеансы общей гипертермии сочетали с химиотерапией; проводилось от 1 до 8 сеансов лечения. Объективный эффект зарегистрирован у 17 больных (59 %). Об 11 аналогичных больных сообщили также Негман и соавт. [298], применив при об- щей гипертермии цисплатин и BCNU; 2 больных умерли в ходе ле- чения, частичная регрессия средней продолжительности 9 недель отмечена у 6 больных.

Engelhardt и соавт. [203] лечили методом общей гипертермии с хи- миотерапией (адриамицин, циклофосфамид, винкристин — схема АСО) 15 больных мелкоклеточным распространенным раком легкого. Для создания общей гипертермии авторы использовали установку «Си- менс». В прямой кишке достигали температуры 40,5—41,0 °С. Полная регрессия опухолей получена у 8 и частичная у 5 больных; только у 2 из 15 больных объективного эффекта не выявлено. Более года про- жило 50 % и более 2 лет — 20 % больных, т. е. результаты лечения оказались значительно выше, чем при одной полихимиотерапии по схеме АСО. Bull [150] применила общую термохимиотерапию (адриа- мицин, BCNU, митомицин С) у 58 больных с генерализованными фор-

мами различных злокачественных опухолей, находившихся в предтерминальной стадии заболевания. Полная регрессия опухолей отмечена у 2 и частичная — у 23 пациентов. Nagata и соавт. [441, 442] сообщили об использовании общей гипертермии с цисплатином у 42 аналогичных больных; двухлетняя выживаемость составила 17 %. Yamanaka и соавт. [644] лечили 71 больного общей экстракорпоральной гипертермией с разными препаратами (адриамицин, цисплатин, 5-фторурацил, митомицин С и др.). У больных были генерализованные формы различных злокачественных новообразований. Полная регрессия опухолей отмечена у 5 больных. Единичными наблюдениями располагают Kato и соавт. [346], Maeta и соавт. [400] и др.

По сводным данным Lewin и Blair [381], Herman и соавт. [299], Reinhold и соавт. [501], общей гипертермии (исключая экстракорпоральный метод) подвергнуто 768 больных, которым проведено в общей сложности около 4 тыс. сеансов лечения. У большинства из этих больных общая гипертермия сочеталась с химиотерапией. Хотя авторы и не указывают точное число больных, у которых использовалась термохимиотерапия, однако считают метод перспективным и заслуживающим дальнейшей разработки.

4.1.4. Термохимиорadiотерапия. Наибольшим опытом применения термохимиорadiотерапии располагают Baker и соавт. [113]. Авторы сообщили о результатах лечения 118 больных с терминальными стадиями злокачественных новообразований. Запланированный курс терапии выполнен у 107 больных; 11 пациентов были из анализа в связи с резким ухудшением состояния в ходе лечения. Гипертермию создавали с помощью «Магнетрода» (13,56 МГц). Температуру измеряли в опухолях и нормальных тканях термисторами, вводимыми через предварительно установленные тefлоновые трубочки. Из 99 больных, у которых измеряли температуру, удалось создать гипертермию 41—50 °С в опухоли у 79 человек, а у 20 пациентов температура не достигала 41 °С. Продолжительность сеанса гипертермии составляла 30 мин. Сеансы сочетали с облучением опухоли, химиотерапией. Болевой синдром исчез у большинства больных. Полная регрессия опухолей произошла у 17 из 107 больных (16 %), частичная — у 56 человек (52 %) и не было эффекта у 34 (32 %). Хирургическое вмешательство выполнено у 8 больных, поскольку в результате указанного лечения опухоли стали резектабельными. Kubota и соавт. [366], Yao и соавт. [647] 33 больным раком мочевого пузыря проводили гипертермию горячим физиологическим раствором с температурой 42—43 °С, содержащим 30 мкг/мл блеомицина, в течение часа сразу же после облучения в разовой дозе 1,5—2 Гр при общей дозе 35—40 Гр в течение 4 недель. Из этих 33 больных 24 подвергнуты сочетанному лечению гипертермией, облучением и блеомицином, а 9 — только гипертермией и облучением. Полная регрессия в течение 4—5 недель отмечена у 14 больных (42,4 %), частичная (регрессия более 50 % объема опухоли) — у 10 больных (30,3 %), отсутствие регрессии — у 9 больных (27,3 %). Спустя месяц после термохимиорadiотерапии больным выполнялась тотальная

цистэктомия и еще через 2 недели проводился курс полихимиотерапии. Одно-, двух- и трехлетняя выживаемость больных составила соответственно 89; 70 и 60 %.

Н. К. Муратходжаев и соавт. [48] применили локальную СВЧ-терморadioтерапию с химиотерапией у 46 больных с различными радиорезистентными и рецидивными новообразованиями наружной локализации. Полная регрессия опухолей зарегистрирована у 5 и частичная — у 16 человек. У всех больных отмечено выраженное субъективное улучшение. В. А. Бизер и соавт. [10] провели рандомизированные исследования с целью изучения целесообразности включения локальной УВЧ-гипертермии при химиолучевом лечении больных остеогенной саркомой. Число больных в группах и сроки наблюдения пока невелики. Однако предварительные результаты обнадеживающие. Каи и соавт. [333] применили предоперационную термохимиорadioтерапию (6 сеансов гипертермии, 30 мг блеомицина, 30 Гр) у 25 больных раком пищевода. Через 10—14 сут производили радикальное хирургическое вмешательство. При гистологическом исследовании удаленных препаратов в 6 случаях (24 %) отмечалась полная деструкция опухолей. Из 104 больных контрольной группы (без гипертермии) такой эффект отмечен только у 15 (14,4 %). Hohlki [305] использовал терморadioхимиотерапию у 25 больных с радиорезистентными и далеко зашедшими злокачественными опухолями головы и шеи; полная регрессия опухолей наступила у 11 и частичная — у 6 больных.

Подводя итог рассмотренным материалам по применению различных видов гипертермии при лечении больных злокачественными новообразованиями, можно заключить, что эффективность лучевой и химиотерапии существенно повышается в условиях перегревания опухоли.

4.2. Комбинированное и комплексное лечение злокачественных опухолей с использованием гипертермических и гипергликемических воздействий

В НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР гипертермия и гипергликемия изучаются с 1968 г. комплексно как в эксперименте, так и в клинике. Исследования были проведены в следующих направлениях:

- созданы и апробированы оборудование, аппаратура, медикотехническая база;

- изучены многочисленные вопросы патофизиологического и патобиохимического обоснования применения различных методов;

- изучены эффекты усиления посредством гипертермии и гипергликемии противоопухолевой активности химиотерапевтических средств и облучения;

- оценены результаты применения искусственной гипертермии и гипергликемии в комплексном лечении онкологических больных.

Разработан и внедрен в практику комплекс приборов для проведения местной сверх- и высокочастотной электромагнитной и об-

щей водоструйной гипертермии, контрольно-измерительная аппаратура, а также устройства, позволяющие полуавтоматически и автоматически управлять ходом гипертермических процедур.

Для проведения местной гипертермии опухолей совместно с группой сотрудников, руководимой акад. Н. Д. Девятковым, разработан и создан комплекс аппаратуры. В зависимости от величины и локализации опухоли используются установки, генерирующие электромагнитные излучения с частотами 2450; 915; 460 и 13,56 МГц. Многолетняя эксплуатация этих установок в эксперименте и клинике показала их надежность и безопасность в работе.

Создан и систематически используется в клинике ряд схем комплексного лечения в форме гипертерморadio-, гипертермохимио- и гипертерморadioхимиотерапевтических воздействий. Одним из существенных элементов этих программ лечения являются хирургические вмешательства, в том числе повторные. Они применяются до, в ходе или после указанных воздействий в зависимости от целей, которые преследуются при включении хирургической компоненты в общую схему лечения. В одних случаях хирургические операции предпринимаются для удаления опухолевых новообразований, резко уменьшившихся, но все же оставшихся после терморadio-, термохимио- или терморadioхимиотерапевтических сеансов. В других случаях лечение начинается с хирургического вмешательства, которое направлено на уменьшение массы опухоли или «полное» ее удаление. В последней ситуации речь идет о применении дополнительных гипертермических и гипергликемических воздействий у такой категории больных, у которых при хирургическом лечении в «чистом» виде или в комбинации с последующей лучевой и химиотерапией, проводимых в обычных условиях, результаты лечения обычно неутешительны.

При местной электромагнитной гипертермии температурно-экспозиционные режимы составляли 42—43 °C, 43—47 °C (в опухоли) на протяжении 1—2 ч. Сеансы местной гипертермии у больных проводились с интервалами в 24, 72 или 96 ч. Облучение опухоли осуществляли, как правило, в конце сеанса электромагнитной гипертермии. Суммарная очаговая доза при обычном фракционировании составляла 35—55 Гр, а при крупном — 20—35 Гр. При местной гипертермии отсутствовала необходимость в наркозе или проведении какой-либо специальной медикаментозной подготовки. Местная гипертермия (при опухолях, располагающихся на конечностях) в некоторых случаях проводилась в форме термохимиотерапии, т. е. осуществлялась нормо- или умеренно гипотермическая экстракорпоральная изолированная перфузия (или внутриартериальная инфузия), а опухоль подвергалась электромагнитной гипертермии.

При общей гипертермии температурно-экспозиционные режимы составляли 40—42 °C в течение 2,5—6,0 ч; гипертермия проводилась на фоне искусственной управляемой гипергликемии с уровнем глюкозы в крови 22,2—33,3 ммоль/л. Гипергликемия создавалась и поддерживалась посредством постоянной дозируемой внутривенной инфузии растворов глюкозы. Опыт показал, что разработанные в институте методики и приемы проведения сеансов общей гипертермии позволили

обеспечить полную безопасность такого лечения. В ходе гипертермических и гипергликемических процедур больным вводили противоопухолевые препараты. Сеансы лечения проводили одно- или многократно, вплоть до 6 раз с интервалами в 0,5—3 мес. Продолжительность интервалов между сеансами и их кратность обуславливались характером течения заболевания. Если в результате комплексного лечения с использованием гипертермии происходило клиническое выздоровление, т. е. опухоли переставали определяться, интервалы делались более длительными. В этих случаях повторные сеансы лечения носили характер поддерживающей терапии.

Разработанные и разрабатываемые в институте методы терапии, представляющие собой сочетание нескольких лечебных факторов, могут вызвать временные определенные патофизиологические и патохимические сдвиги в организме. Исследования состояния жизненно важных систем и функций, проведенные на крупных и мелких лабораторных животных, а также на врачах-добровольцах, в процессе и после лечения позволяют утверждать, что мероприятия интенсивной терапии, включающие управление режимами гипертермии и гипергликемии, газообмена, электролитным, кислотно-основным и другими компонентами гомеостаза, достаточны, чтобы предупредить необратимые нарушения. Все леченные в институте больные благополучно перенесли сеансы гипертермии и гипергликемии.

К настоящему времени НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР располагает опытом проведения 11072 сеансов гипертермии в клинике у 1211 больных (меланома кожи, саркомы мягких тканей, рак молочной железы, рак гортани, рак прямой кишки, прочие злокачественные опухоли). Из 1211 больных в схемах лечения у 132 применяли общую гипертермию, у 965 — местную и у 114 — как местную, так и общую. В целом проведено 497 сеансов общей водоструйной гипертермии и 10575 сеансов местной электромагнитной гипертермии.

Искусственная управляемая гипергликемия в сочетании с химио- или лучевой терапией использована в лечении 201 больного с различными злокачественными опухолями. Им проведено в общей сложности 1197 сеансов гипергликемии. Прежде чем представить результаты лечения больных отдельными нозологическими формами, представляется целесообразным остановиться на некоторых общих положениях.

Так, предоперационный курс локальной электромагнитной терморadio-, термохимио- и терморadioхимиотерапии, особенно в условиях гипергликемии, вызвал у большинства больных существенное (до 3 раз) уменьшение размеров опухолей, в том числе новообразований, считающихся радио- и химиорезистентными. Морфологические исследования удаленных опухолей выявили их значительную деструкцию, вплоть до гибели всех опухолевых клеток; окружающие опухоль нормальные ткани при этом практически не повреждались. Следовательно, удается существенно повысить степень избирательного поражения опухолевой ткани. Изучение различных по гистогенезу и гистологическому строению новообразований установило, что основная особенность реакции опухолевой ткани на рассматриваемые методы заключается в развитии острых нарушений микроциркуляции и необ-

- Т0 — первичная опухоль не определяется
 Т1 — опухоль инфильтрирует кожу, включая папиллярный слой дермы, — уровень 2 — и (или) толщиной не более 0,75 мм
 Т2 — опухоль инфильтрирует ретикулярный слой дермы, не проникая в него, — уровень 3 — и (или) толщиной 0,75—1,50 мм
 Т3 — опухоль инфильтрирует кожу до ретикулярного слоя дермы — уровень 4 — и (или) толщиной 1,50—3,00 мм
 Т4 — опухоль инфильтрирует подкожную клетчатку — уровень 5 — и (или) толщиной более 3,0 мм.

П р и м е ч а н и е. При наличии сателлита(ов) или промежуточных метастазов все категории должны подразделяться следующим образом: а) сателлит(ы), расположенный(ые) в непосредственной близости от первичной опухоли или в регионарной области первичной опухоли; б) промежуточный метастаз, расположенный в направлении к регионарным лимфоузлам, дренирующим данную область.

- N — регионарные лимфатические узлы
 N0 — нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов
 N1 — имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах
 N4 — имеются метастазы в юкстарегинарных лимфатических узлах
 N_x — недостаточно данных для определения состояния регионарных лимфатических узлов

П р и м е ч а н и е. Категории N2 и N3 не применяются. Категория N4 применима для конечностей. Метастазы в контрлатеральных лимфоузлах классифицируются как M1.

- M — отдаленные метастазы
 M0 — нет признаков отдаленных метастазов
 M1 — имеются отдаленные метастазы
 M_x — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

Группировка по стадиям

Стадия Ia		T1, T2		NOMO
Стадия Ib		T3, T4		NOMO
Стадия II	любые	Ta, T6		NOMO
	любые	T		N1MO
	любые	Ta, T6		N1MO
Стадия III	любые	T		N4MO
	любые	Ta, T6		N4MO
Стадия IV	любые	T	любые	NM1
	любые	Ta, T6	любые	NM1

К настоящему времени предложено много методов лечения больных меланомой — хирургические, комбинированные и комплексные. Как справедливо указывают Н. Н. Блохин и соавт. [13], широкое иссечение опухоли является обязательным и основным компонентом лечения.

Существовавшее ранее мнение о радиорезистентности меланом с накоплением клинических данных и изучением патоморфоза в настоящее время пересматривается, и во многих клиниках хирургическому вмешательству при лечении больных меланомой предпосылается облучение. Относительная радиорезистентность меланомы и высокая способность ее к репарации лучевых повреждений, а также известные радиобиологические предпосылки об усилении противоопухолевого эффекта облучения теплом [165, 532] послужили для нас веским основанием к использованию с 1968 г. предоперационной терморадитерапии у больных меланомой. Положение о том, что меланома оказалась радиочувствительной при сочетании облучения с гипертермией, подтвердилось как в наших исследованиях, так и по данным других авторов (табл. 44). Из табл. 44 видно, что в результате терморадитерапии,

Таблица 44. Непосредственный эффект терморрадиотерапии метастазов у больных с генерализованными формами меланомы

Лечение	Лечение			Число опухолей	Результаты			Литература
	гипертермия	число сеансов	разовая доза облучения	число фракций	полная регрессия	частичная регрессия	без эффекта	
42—44 °C, 40—50 мин		6—7	6	6—8	2	—	—	[590]
43 °C, 40 мин		6	4	9	2	—	2	
		3	5—7	3	17	7	5	[471]
		3	8—9	3	8	4	3	
43,5—44,0 °C, 30—45 мин		4—10	5	4—10	6	—	—	[91]
43 °C, 30—60 мин		6—12	2	12—30	11	5	2	[113]
42 °C, 90 мин		8	4	4	19	9	3	[129]
43,5 °C, 60 мин		9	4	9	11	7	4	[160]
42,5—44,0 °C, 35 мин		6—8	3,5—4	6—8	15	8	4	[214]
42,0—43,5 °C, 30—60 мин		6—13	3,3—5,5	6—13	38	31	7	[351]
42,5—43,0 °C, 30 мин		4—6	2—4	6—30	7	4	—	[404]
42—44 °C, 30—45 мин		3	5	3	12	2	9	[531]
42—44 °C, 60 мин		6—10	3—4	6—10	5	4	1	[396]
42,5 °C, 60 мин		5—10	4	5—10	22	16	6	[486]
Итого					175 (100 %)	104 (59,4 %)	50 (28,6 %)	21 (12,0 %)

использованной в качестве самостоятельного метода у больных вторичной меланомой, полная и частичная регрессия опухолей произошла в 59,4 и 28,6 % случаев соответственно; эффекта не отмечено лишь в 12 % наблюдений.

К концу 1984 г. в клинике НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР накоплен опыт комбинированного и комплексного лечения с использованием гипертермических воздействий 337 больных меланомой с различной распространенностью процесса.

Стадия I (T4NOMO). Комбинированное и комплексное лечение, включающее гипертермические воздействия, проведено у 161 больного (основная группа). Комбинированному лечению без гипертермии подвергнуто 86 больных (контрольная группа). Общая характеристика больных и локализация опухолей представлены в табл. 45 и 46. Как видно из приведенных данных, существенных различий среди больных обеих групп не было. Следует отметить, однако, что больные основной группы в прогностическом отношении были более тяжелыми, поскольку у 96,3 % из них имело место изъязвление опухоли, а в контрольной группе этот показатель составил 77,9 %. При изучении отдаленных

Таблица 45. Распределение больных меланомой кожи T4NOMO по полу и возрасту

Группа больных	Число больных	Мужчины	Женщины	Возраст, лет					
				10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69
Основная	161	47	114	2	15	29	52	42	21
Контрольная	86	35	51	4	8	23	21	18	12
Итого	247	82	165	6	23	52	73	60	33

Таблица 46. Локализация опухоли у больных меланомой кожи T4N0M0

Локализация	Всего больных	Группа больных			
		Основная		Контрольная	
		абс.	%	абс.	%
Верхняя конечность	31	20	12,4	11	12,8
плечо	18	12	7,4	6	7,0
предплечье	11	7	4,4	4	4,6
кисть	2	1	0,6	1	1,2
Нижняя конечность	141	92	57,1	49	57,0
бедро	14	12	7,4	2	2,3
голень	84	60	37,3	24	28,0
стопа	43	20	12,4	23	26,7
Туловище	75	49	30,5	26	30,2
Итого	247	161	100	86	100

результатов отмечено значительное увеличение (на 25 %, $p < 0,01$) пятилетней выживаемости больных, в лечении которых использован гипотермический фактор (рис. 61). По данным литературы, пятилетняя выживаемость больных меланомой кожи с распространенностью процесса T4N0M0 при традиционных методах лечения колеблется от 12 до 62 %, составляя в среднем 45,3 % (табл. 47).

Приведенные выше собственные данные носят обобщающий характер. В связи с тем что лечебные схемы у больных как основной, так и контрольной групп были различными, представляется целесообразным дать оценку каждой конкретной схемы лечения.

У 36 из 86 больных контрольной группы схема комбинированного лечения состояла из предоперационного облучения опухоли в суммарной очаговой дозе 100—120 Гр (3—4 Гр 5 раз в неделю) и хирургического вмешательства в объеме широкого иссечения опухоли с регионарной

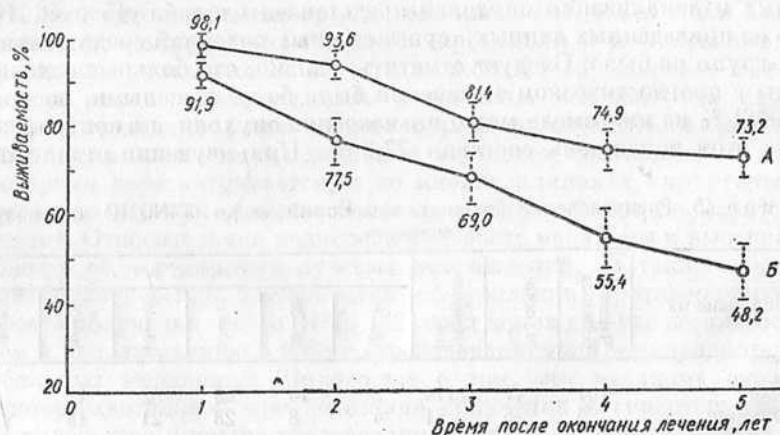


Рис. 61. Выживаемость больных меланомой кожи T4N0M0:

А — основная группа; Б — контрольная

лимфаденэктомией. При гистологическом исследовании удаленных препаратов выраженность лечебного патоморфоза оказалась следующей: I степень — 11,1, II — 63,9, III — 19,4 и IV — 5,6%. Пятилетняя выживаемость больных составила 52,8 %. У 19 человек лечение начинали с широкого иссечения опухоли и после заживления раны облучали зону бывшего расположения опухоли в суммарной очаговой дозе 40 Гр (2,5—3 Гр 5 раз в неделю). Пятилетняя выживаемость этих больных оказалась равной 57,9%.

У 83 из 161 больного основной группы комбинированное лечение включало предоперационное облучение в сочетании с локальной гипертермией опухоли. Локальную гипертермию создавали с помощью специальных установок «Яхта-II», «Плот», «Ялик», генерирующих электромагнитное поле частотой 2450; 915 и 460 МГц соответственно. Температурно-экспозиционный режим составлял 42—43 °С в течение 120 мин. Облучение опухоли осуществляли сразу же после окончания гипертермии. Выбор частоты электромагнитного поля и вид ионизирующего излучения (короткофокусная рентгенотерапия, электроны с энергией 7—10 МэВ, телегамматерапия) обуславливались размерами, формой и локализацией новообразования. Разовая очаговая доза облучения составляла 4—5 Гр, суммарная очаговая — 50—52 Гр. Сеансы термордиотерапии проводили ежедневно, 5 раз в неделю. Больные получали 10—13 сеансов термордиотерапии. Через 1—3 сут после последнего сеанса лечения выполняли хирургическое вмешательство — широкое иссечение опухоли с регионарной лимфаденэктомией. Пластику раневого дефекта производили свободным или перемещенным кожными лоскутами или комбинированным методом. После заживления раны зону бывшего расположения опухоли подвергали электронно- или телегаммаоблучению в режиме обычного фракционирования до суммарной дозы 20—30 Гр.

В результате предоперационной СВЧ-термордиотерапии у подавляющего большинства больных опухоли уменьшались в размерах, главным образом по высоте. При изучении лечебного патоморфоза резко выраженные морфологические изменения в опухоли и полная ее деструкция (III и IV степени повреждения) отмечены в 37,4 % случаев (рис. 62). У 51 из 83 больных гипертермию в опухоли проводили на уровне 43 °С, а у 32 человек — 42 °С. Анализ полученных данных показал, что степень выраженности морфологических изменений в опу-

Таблица 47. Пятилетняя выживаемость больных меланомой кожи T4NOMO (данные литературы)

Число больных	Пережили 5 лет		Литература
	абс.	%	
25	3	12,0	[154]
17	5	29,4	[417]
26	11	42,3	[272]
28	15	55,0	[621]
22	8	36,3	[114]
14	8	57,1	[492]
498	227	45,6	[518]
114	37	32,5	[612]
21	9	42,9	[215]
321	118	36,8	[613]
284	155	54,6	[207]
113	48	42,5	[170]
167	104	62,3	[614]
Итого 1650	748	45,3	

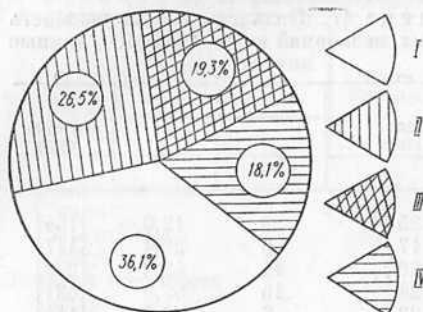


Рис. 62. Морфологические изменения в меланоме кожи после предоперационной терморрадиотерапии:

I—IV — степени повреждения опухолей

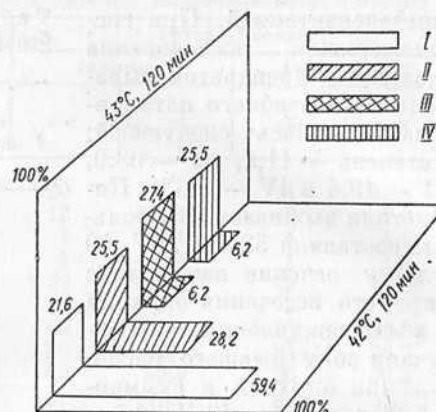


Рис. 63. Гистологические изменения в меланоме кожи после предоперационного облучения в условиях разных уровней СВЧ-гипертермии:

I—IV — степени повреждения опухолей

хотя и зависит от уровня гипертермии (рис. 63). Так, при температуре 43 °С тотальная и субтотальная деструкция опухоли (IV и III степени повреждения) констатировались в 4,2 раза чаще, чем при температуре 42 °С, и составили соответственно 52,9 и 12,4 % ($\chi = 15,52$, $p < 0,01$).

При анализе выживаемости оказалось, что более полугода прожили все 83 больных, более года — 81 из 83, более двух лет — 78 из 83, более трех — 70 из 83, более четырех 54 из 71 и более пяти 43 из 55 человек.

Как известно, кривая выживаемости клеток меланомы после облучения характеризуется широким «плечом», указывающим на большую способность их к восстановлению от лучевого повреждения. Исходя из этого, при лечении меланомы предпочтительнее использовать высокие разовые дозы облучения. Так, в клиническом исследовании Overgaard [470] убедительно показано, что главным фактором, определяющим радиочувствительность меланомы к облучению, является величина дозы за фракцию; этот показатель более важен, чем суммарная очаговая доза. Автор показал, что наиболее рациональной схемой лучевого воздействия является трехкратное облучение опухоли разовой дозой 9 Гр с интервалами между сеансами 96 ч. Эти данные, а также многочисленные публикации о развитии термотолерантности опухолей при ежедневных сеансах гипертермии послужили для нас основанием начать с 1982 г. проведение рандомизированных исследований с использованием указанной схемы лучевого воздействия у больных меланомой T4N0M0 в предоперационный период. Лечение проведено 99 больным по одной из следующих трех схем:

первая: курс предоперационной терморрадиотерапии на опухоль в разовой очаговой дозе 9 Гр каждые 96 ч, суммарная очаговая доза — 27 Гр; облучение сразу после локальной СВЧ-гипертермии опухоли (42—43 °С, 120 мин);

вторая: облучение и локальная СВЧ-гипертермия проводились так же, как и по первой схеме, но в обратной последовательности — вначале облучение, затем гипертермия (радиотермотерапия);

Т а б л и ц а 48. Распределение больных меланомой кожи T4N0M0, в лечении которых проводилась предоперационная термолучевая или лучевая терапия (разовой дозой 9 Гр через 96 ч, суммарная — 27 Гр)

Схема лечения	Возраст, лет						Всего больных
	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	
Первая	—	2	5	14	9	7	37
Вторая	—	4	3	11	8	5	31
Третья	—	4	5	9	7	6	31
Итого		10	13	34	24	18	99

третья: проводили только облучение в тех же режимах, но без гипертермии (радиотерапия).

Хирургическое вмешательство осуществляли всем больным в течение ближайших 1—3 сут после окончания предоперационной терапии.

По первой схеме лечение проведено 37 больным, по второй — 31 и по третьей — 31; мужчин было соответственно 10 (27,0 %), 13 (41,9 %) и 9 (29,0 %), женщин — 27 (73,0 %), 18 (58,1 %) и 22 (71,0 %). Возрастная характеристика больных представлена в табл. 48. У всех 99 больных были изъязвленные формы опухоли, и диагноз был верифицирован до начала лечения морфологическим исследованием мазков-отпечатков с поверхности новообразования. Данные о лечебном патоморфозе представлены в табл. 49. Необходимо отметить, что после радиотерапии наблюдались только I и II степени повреждения, а III и IV — не встретились ни разу, в то время как при сочетании облучения с гипертермией эти изменения отмечались. Так, после терморрадиотерапии III и IV степени повреждения меланомы были зарегистрированы в 21,7 %, а после радиотермотерапии — в 19,3 % случаев. По данным изучения лечебного патоморфоза не выявлено существенных различий между терморрадио- и радиотермотерапией.

Поскольку сроки наблюдения за больными еще невелики и отсутствует возможность оценки отдаленных результатов лечения, приводим данные наблюдения за больными в течение 18 мес. Как известно, этот

Т а б л и ц а 49. Морфологические изменения в опухолях после предоперационной термолучевой или лучевой терапии (разовая доза 9 Гр через 96 ч, суммарная — 27 Гр)

Схема лечения	Общее число больных	Степень повреждения							
		I		II		III		IV	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первая	37	18	48,6	11	29,7	5	13,5	3	8,2
Вторая	31	9	29,0	16	51,7	4	12,9	2	6,4
Третья	31	21	67,7	10	32,3	—	—	—	—

Т а б л и ц а 50. Динамика выживаемости больных меланомой кожи T4NOMO, у которых использовалось предоперационное облучение (разовая доза 9 Гр через 96 ч, суммарная — 27 Гр) или сочетание его с гипертермией

Время на- блюдения, мес	Количество больных, переживших данный срок, %, по схеме лечения		
	первой	второй	третьей
6	97,3±2,7	100,0	100,0
12	97,0±4,0	100,0	91,4±8,2
18	93,3±5,9	100,0	77,6±8,5

лена в табл. 50. Хотя статистически достоверных различий выживаемости больных, леченных по всем трем схемам, ни на одном из этапов наблюдения не выявлено, тем не менее прослеживается четкая тенденция к улучшению результатов лечения при сочетании облучения с локальной СВЧ-гипертермией, особенно при радиотермотерапии. Аналогичные результаты получены и при изучении динамики метастазирования. Так, при использовании первой схемы в сроки наблюдения 6; 12 и 18 мес в ремиссии находились соответственно $94,6 \pm 3,7$; $88,5 \pm 7,4$; $(87,7 \pm 3,9) \%$ больных; при второй схеме — $93,4 \pm 4,5$; $92,0 \pm 7,0$; $(92,0 \pm 7,0) \%$; при третьей — $96,7 \pm 4,7$; $96,7 \pm 4,8$; $(72,5 \pm 9,1) \%$.

Поскольку достоверных различий в результатах лечения больных по первой и второй схемам (полуторогодичный срок) не выявлено и у всех этих 68 пациентов предоперационное облучение проводилось разовой дозой 9 Гр через 96 ч до суммарной дозы 27 Гр и обязательно сочеталось с локальной гипертермией опухоли, представилось целесообразным сравнить такой ритм термооблучения с терморадитерапией (83 человека), проводимой ежедневно при разовой очаговой дозе 4–5 Гр и суммарной — 50–52 Гр. Сравнительная оценка динамики метастазирования у больных этих групп, представленная в табл. 51, не показала каких-либо существенных преимуществ рассматриваемых схем лечения. Это заключение носит сугубо предварительный характер. Следует продолжить накопление клинического материала в указанном направлении. Только при большом числе наблюдений удастся ответить на вопрос об оптимальных разовой и суммарной дозах облучения меланомы при сочетании его с гипертермией, а также о рациональных интервалах между сеансами терморадитерапии и последовательности сочетанного использования облучения и гипертермии.

Особый интерес, кроме указанных выше пациентов, представляют 10 больных, имевших отягчающий прогноз обстоятельства: беременность (2), нерадикальное иссечение опухоли в других лечебных учреждениях (5), бурный рост опухоли после чрезмерной солнечной инсоляции (3). Лечение в клинике института начинали с облучения зоны

срок является критическим для больных злокачественной меланомой стадии T4NOMO — пик летальности приходится на первый год после лечения [13]. Основными критериями оценки эффективности той или иной схем лечения являлись выживаемость и количество больных, находящихся в ремиссии в сроки 6; 12 и 18 мес после лечения. При возврате болезни у больных использовались индивидуальные схемы лечения.

Динамика полуторогодичной выживаемости больных представ-

Таблица 51. Динамика метастазирования опухоли у больных меланомой

Время, прошедшее с момента операции, мес	Количество больных			Вероятность в данном временном интервале		Больные в ремиссии на данный временной уровень, %
	без метастазов в начале периода	с метастазами в данном временном интервале	вышли из-под наблюдения	метастазирования	ремиссии	
У больных с локальной гипертермией и облучением в разовой очаговой дозе 4—5 Гр через 24 ч (суммарная доза 50—52 Гр)						
6	83	2	—	0,024	0,976	97,6±1,6
12	81	8	—	0,098	0,902	88,0±3,5
18	73	6	—	0,082	0,918	80,7±4,2
У больных с локальной гипертермией и облучением в разовой дозе 9 Гр через 96 ч (суммарная доза 27 Гр)						
6	68	4	1	0,059	0,941	94,1±2,8
12	62	7	—	0,126	0,874	82,2±4,8
18	42	3	—	0,071	0,928	76,3±5,5

опухоли в суммарной очаговой дозе 40—50 Гр с последующим широким иссечением опухоли или послеоперационного рубца. Затем больным проводили по 2—3 (всего 22) сеанса общей гипертермии-гипергликемии с Т₁₀ТЭФом (35 мг/м²). В результате в настоящее время 9 из 10 больных живы без метастазов и рецидивов: 3 человека — 8 лет, 2 человека — 4 года, 3 человека — 3 года и 1 пациент — 2 года. Одна больная умерла через 3 года от начала лечения.

Стадия II (T₃, 4N1M0). Комбинированному и комплексному лечению подвергнуто 111 больных. В зависимости от схем лечения больные были распределены на четыре группы.

Первую группу (контрольную) составили 38 пациентов. Схема лечения этих больных включала предоперационное облучение первичного очага и явных регионарных метастатических узлов в режиме обычного фракционирования дозы. Суммарная очаговая доза на первичный очаг составляла в среднем 100 Гр, а на зону метастазов — 40 Гр. Оперативное вмешательство выполняли после стихания лучевой реакции. Проводилось широкое (отступя 3—5 см от края опухоли на конечностях и на 5—7 см на туловище) иссечение первичного очага с пластикой раневого дефекта свободным или перемещенным кожными лоскутами либо комбинированным методом. При локализации опухоли выше горизонтальной линии, проходящей через пупок, производилась подключично-подмышечно-подлопатная лимфаденэктомия, при расположении опухоли ниже этой линии — бедренно-паховая и, по показаниям, бедренно-пахово-подвздошная лимфаденэктомия. После полного заживления ран у больных без предоперационного облучения регионарных метастазов осуществляли курс лучевой терапии этих зон в режиме обычного фракционирования до суммарной дозы 30—50 Гр.

Вторая группа состояла из 39 человек. Схема лечения их включала предоперационный курс локальной терморадитерапии зон опухолей, хирургическое вмешательство и послеоперационную лучевую терапию.

Локальную гипертермию первичного очага и явных регионарных метастазов создавали с помощью аппаратов, генерирующих электромагнитное поле частотой 2450; 915 или 460 МГц. Выбор частоты электромагнитного поля осуществляли в зависимости от формы, размеров и локализации новообразований. Температуру в опухолях повышали до 42—43 °С и поддерживали в течение 120 мин. Сразу после окончания сеанса СВЧ-гипертермии проводили облучение. В зависимости от размеров и локализации опухолей использовали быстрые электроны энергий 7—15 МэВ, короткофокусное или гаммаизлучение. У 28 человек сеансы терморадитерапии на первичный очаг проводили ежедневно 5 раз в неделю, разовая очаговая доза составляла 4—5 Гр, суммарная — 40—50 Гр; у 11 больных сеансы терморадитерапии осуществляли через 96 ч, разовая очаговая доза составляла при этом 9 Гр, суммарная — 27 Гр. Всем больным проводилось также облучение зоны регионарного лимфатического аппарата (разовая доза 4—5 Гр, суммарная — 20—30 Гр). При явном метастатическом поражении лимфатических узлов облучение их осуществляли в условиях локальной гипертермии. Через 1—3 сут после окончания курса терморадитерапии проводили широкое иссечение первичного очага и регионарную лимфаденэктомию. После заживления ран проводили курс лучевой терапии в режиме обычного фракционирования дозы на зону бывшего расположения опухоли и регионарных метастазов в суммарной дозе 20 Гр.

Третья группа (23 больных) получала лечение по схеме, состоящей из предоперационного курса терморадитерапии зон опухолей, хирургического вмешательства и сеансов общей гипертермии. Первые два этапа лечения были аналогичными таковым у больных второй группы. Общая гипертермия (40,0—41,8 °С, 240—300 мин) проводилась в специальной установке на фоне искусственной гипергликемии (22—33 ммоль/л) под эндотрахеальным наркозом с искусственной вентиляцией легких. Во время сеансов больным вводили химиотерапевтические средства (тиофосфамид, циклофосфамид, сарколизин, CCNU) в дозах, составляющих $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ общепринятой курсовой дозы. Больным проводили от одного до пяти сеансов гипертермии с интервалами от 0,5 до 3 мес.

Четвертую группу составили 11 человек. Лечение этих больных состояло из курса лучевой терапии в режиме обычного фракционирования с суммарной очаговой дозой 40 Гр (без СВЧ-гипертермии) на зону первичного очага и регионарного метастазирования, хирургического вмешательства и сеансов общей гипертермии.

До начала лечения у всех 111 больных диагноз был верифицирован цитологически (мазки-отпечатки). Клинически и по данным специальных методов исследования несомненное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов до операции установлено у 49 больных, у остальных 62 — после лимфаденэктомии. Распределение больных по схемам лечения, полу, возрасту, локализации первичного очага и степени распространенности представлено в табл. 52—55. Результаты лечения оценивали по клинико-лабораторным данным и выживаемости больных, причем следует отметить, что у 61 из 111 человек лечение было проведено пять и более лет тому назад.

Т а б л и ц а 52. Распределение больных меланомой ТЗ, 4N1M0 по полу и возрасту

Схема лечения	Возраст, лет												Всего больных
	10—19		20—29		30—39		40—49		50—59		60—69		
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Первая	—	1	5	1	2	4	3	8	4	6	3	1	38
Вторая	—	—	1	2	2	—	2	7	8	9	4	4	39
Третья	—	1	1	3	2	6	5	3	2	—	—	—	23
Четвертая	—	1	1	1	1	2	—	4	1	—	—	—	11
Итого	—	3	8	7	7	12	10	22	15	15	7	5	111

Т а б л и ц а 53. Распределение больных меланомой ТЗ, 4N1M0 по локализации первичного очага

Схема лечения	Число больных	Локализация первичного очага					
		верхняя конечность		нижняя конечность		туловище	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первая	38	3	7,9	21	55,3	14	36,8
Вторая	39	4	10,3	23	59,0	12	30,7
Третья	23	4	17,4	8	34,8	11	47,8
Четвертая	11	—	—	5	45,4	6	54,6
Итого	111	11	9,9	57	51,4	43	38,7

Т а б л и ц а 54. Распределение больных меланомой ТЗ, 4N1M0 по распространенности первичного очага

Схема лечения	Число больных	Уровень инвазии				Толщина опухоли, мм		
		II	III	IV	V	1,5—3,0	3,1—10,0	более 10,0
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Первая	38	3 (7,9)	9 (23,7)	20 (52,6)	6 (15,8)	8 (21,0)	21 (55,3)	9 (23,7)
Вторая	39	3 (7,7)	10 (25,6)	16 (41,1)	10 (25,6)	3 (7,7)	17 (43,6)	19 (48,7)
Третья	23	2 (8,7)	6 (26,1)	9 (39,1)	6 (26,1)	1 (4,4)	11 (47,8)	11 (47,8)
Четвертая	11	—	4 (36,4)	5 (45,4)	2 (18,2)	—	9 (81,8)	2 (18,2)
Итого	111	8 (7,2)	29 (26,1)	50 (45,1)	24 (21,6)	12 (10,8)	58 (52,3)	41 (36,9)

Т а б л и ц а 55. Распределение больных меланомой ТЗ, 4N1M0 по числу метастатически пораженных лимфатических узлов

Схема лечения	Число больных	Количество метастатически пораженных лимфатических узлов		
		1	2	3 и более
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Первая	38	14 (36,8)	16 (42,1)	8 (21,1)
Вторая	39	22 (56,4)	11 (28,2)	6 (15,4)
Третья	23	6 (26,1)	11 (47,8)	6 (26,1)
Четвертая	11	2 (18,2)	5 (45,5)	4 (36,3)
Итого	111	44 (39,7)	43 (38,7)	24 (21,6)

Уже в ходе предоперационной СВЧ-терморрадиотерапии почти у всех больных отмечалось уменьшение размеров первичного очага опухоли, особенно по толщине, наблюдалось ее «сморщивание», изъязвленная поверхность становилась сухой, покрывалась корочками. Метастазы опухоли в регионарных лимфатических узлах после СВЧ-терморрадиотерапии уменьшились незначительно, однако становились более мягкими, вплоть до появления флюктуации.

Гистологическое исследование удаленных препаратов (первичный очаг) показало, что сочетанное применение ионизирующей радиации и СВЧ-гипертермии оказывает выраженное повреждающее действие на меланому. Установлено также, что степень выраженности лечебного патоморфоза в определенной степени зависит от уровня гипертермии: с повышением температуры в опухоли от 42 до 43 °С степень выраженности посттерапевтических изменений в ней нарастает. При 43 °С резко выраженные морфологические изменения в опухоли и полная деструкция опухолевых клеток (III и IV степени повреждения) наблюдались в 2,2 раза чаще, чем при 42 °С (табл. 56).

Анализ имеющегося материала показал, что выраженность лечебного патоморфоза после терморрадиотерапии в целом значительно

Т а б л и ц а 56. Морфологические изменения в меланоме после предоперационной СВЧ-терморрадиотерапии

Уровень гипертермии	Число больных	Степень повреждения опухоли			
		I	II	III	IV
42 °С	32	8	17	6	1
43 °С	30	4	11	10	5
Итого	62	12	28	16	6
	(100 %)	(19,3 %)	(45,1 %)	(25,8 %)	(9,8 %)

выше, чем при использовании радиотерапии. Так, из 49 больных первой и четвертой групп, у которых в предоперационный период проводилось только облучение, III степень повреждения опухолей наблюдалась лишь в 3 случаях, а IV — только в одном, т. е. в 4 раза реже, чем после СВЧ-терморрадиотерапии.

При гистологическом исследовании удаленных метастатически пораженных лимфатических узлов, подвергнутых СВЧ-терморрадиотерапии, у 4 (20 %) больных посттерапевтические изменения были I степени, у 9 (45 %) — II и у 7 (35 %) больных — III степени. После проведения только лучевой терапии на зону метастазов I степень повреждения определялась у 65 (89,9 %) больных, у 8 (11,0 %) имела место II степень лечебного патоморфоза; III и IV степени повреждения при радиотерапии не встретились ни разу. Полученные данные свидетельствуют об усилении повреждающего действия ионизирующей радиации на меланому при сочетании ее с СВЧ-гипертермией.

Изучение выживаемости больных (табл. 57) показало, что комбинированное лечение без применения гипертермии обеспечивает пятилетнюю выживаемость $(24,8 \pm 7,9) \%$ больных меланомой кожи Т3,4N1M0. Аналогичные результаты при общепринятых методах лечения (хирургический, комбинированный, комплексный) больных

Таблица 57. Выживаемость больных в зависимости от пола, локализации первичного очага, распространенности процесса и схем лечения

Показатель	Число больных	Выживаемость больных по годам, %				
		1	2	3	4	5
Схема лечения						
первая	38	67,6	44,6	35,7	28,9	24,8
вторая	39	84,0	71,3	63,1	53,4	46,7
третья	23	94,9	68,3	61,1	52,4	52,4
четвертая	11	100,0	100,0	53,8	53,8	53,8
Мужчины	47	79,3	60,5	54,9	39,9	35,4
Женщины	64	83,5	66,2	50,2	47,5	43,7
Толщина опухоли, мм						
1,5—3,0	12	82,6	72,9	72,9	72,9	72,9
3,1—36	99	81,6	63,9	50,3	41,0	35,9
Уровень инвазии						
II—III	37	85,5	78,7	70,4	70,4	70,4
IV	50	85,1	55,9	47,3	33,8	29,3
V	24	68,9	58,3	35,0	28,0	18,7
Локализация опухоли						
верхняя конечность	11	79,0	79,0	79,0	59,2	59,2
нижняя конечность						
стопа	20	78,4	44,3	26,6	17,7	5,9
голень, бедро	37	85,9	73,4	62,4	52,8	46,2
туловище	43	80,3	60,6	47,9	44,2	44,2
Число лимфатических узлов, пораженных метастазами						
1	44	95,1	74,6	53,8	50,0	45,8
2	43	80,5	61,7	58,6	42,4	42,4
3 и более	24	59,1	47,9	35,1	35,1	23,4

с такой распространенностью заболевания приводят и другие авторы. Так, по сводным литературным данным, приведенным А. П. Баженовой и соавт. [4], Н. Н. Блохиным и соавт. [13] и Braun и соавт. [137], показатель пятилетней выживаемости колеблется от 10 до 38 %. В 1983 г. А. П. Баженова и соавт. [5] сообщили о результатах лечения в НИИ онкологии им. П. А. Герцена МЗ РСФСР 73 больных меланомой кожи с метастазами в регионарных лимфатических узлах: пятилетняя выживаемость составила 24,4 % [5].

Как свидетельствует наш опыт, включение гипертермических воздействий в лечебные схемы позволяет существенно улучшить показатели выживаемости. В целом пятилетняя выживаемость больных, в схемы лечения которых включались гипертермические воздействия, составила $(49,4 \pm 7,7)$ %. Эти данные оказались статистически достоверно лучшими по сравнению с результатами, полученными у больных первой (контрольной) группы ($\chi^2 = 7,937$; $p < 0,05$). Статистически достоверных различий пятилетней выживаемости среди больных второй, третьей и четвертой групп, у которых использовались разные виды гипертермических воздействий, не выявлено. При использовании предоперационной СВЧ-терморadiотерапии пятилетняя выживаемость больных составила 46,7 %; в случае дополнения схемы лечения сеансами общей гипертермии-гипергликемии этот показатель равнялся 52,4 %. Неожиданно высокими (53,8 %) оказались результаты лечения больных четвертой группы, что обусловлено небольшим числом наблюдений в этой группе — 11 пациентов.

Как показывают данные, приведенные в табл. 68, существенное влияние на исход заболевания оказывают такие факторы, как локализация, толщина и уровень инвазии первичного очага, число метастатически пораженных лимфатических узлов. Создается впечатление, что при наличии у больных совокупности выраженных прогностически неблагоприятных признаков заболевания следует проводить комплексное лечение с применением общей гипертермии-гипергликемии.

Обобщая данные по лечению больных меланомой T3,4N1M0, можно заключить, что локальная СВЧ-гипертермия значительно усиливает повреждающее действие ионизирующей радиации на меланому: выраженные патоморфологические изменения, вплоть до полной гибели опухолевых клеток, при терморadiотерапии наблюдаются в 4 раза чаще, чем при одном облучении. Степень патоморфологических изменений в ткани меланомы при использовании терморadiотерапии возрастает с повышением уровня температуры в опухоли от 42 до 43 °C. Использование в схемах комбинированного и комплексного лечения гипертермических воздействий позволяет почти на 25 % повысить пятилетнюю выживаемость больных меланомой кожи II стадии (T3,4N1M0). Необходимы дальнейшие клинические исследования по изучению эффективности локальной и общей гипертермии как модификаторов лучевой и химиотерапии и поиску оптимальных схем комбинированного и комплексного лечения больных меланомой кожи с использованием этих воздействий.

Стадия III (любые TN4M0) и стадия IV (любые T, любые NM1). Комбинированное и комплексное лечение с использованием гипертер-

мических воздействий проведено 8 больным меланомой кожи III стадии (с метастазами в юктарегионарных лимфатических узлах) и 19 больным с генерализованной формой опухоли. Схема лечения у всех 27 больных включала хирургическое вмешательство в объеме иссечения всех доступных опухолевых образований и сеансов общей гипертермии-гипергликемии с химиотерапией. У 22 из 27 больных в предоперационный период проводили курс термордиотерапии на первичный очаг и метастазы ($42,5-43^{\circ}\text{C}$, 120 мин), разовая доза облучения — 4—5 Гр (10—13 сеансов). При общей гипертермии-гипергликемии применяли тиофосфамид (40—60 мг), циклофосфамид (700—1000 мг), дактиномицин (0,5 мг). Всего проведено 65 сеансов гипертермии-гипергликемии.

Из 8 больных с III стадией заболевания 6 человек умерли, средняя продолжительность жизни составила $(16,3 \pm 2,3)$ мес. Двое больных живы в сроки наблюдения 21 и 41 мес.

Из 19 больных с генерализованной формой заболевания 15 человек умерли в различные сроки после лечения, средняя продолжительность жизни составила $(17,3 \pm 2,7)$ мес. Четыре больных живы в сроки наблюдения 18 мес — 2,27 мес — 1,36 мес — 1 мес. Число наблюдений в анализируемой группе невелико, поэтому невозможно сделать какие-либо обобщающие выводы. Однако если учесть тот факт, что при указанной распространенности процесса при обычных методах терапии больные погибают в течение двух лет после лечения, а в наших наблюдениях 3 из 27 человек пережили указанный срок, то представляются оправданными дальнейшие исследования в этом направлении. Следует также учесть, что при общей гипертермии-гипергликемии нами использовались тиофосфамид, циклофосфан и дактиномицин, т. е. препараты, обладающие относительно низкой активностью в отношении меланомы. Есть все основания полагать, что при сочетании общей гипертермии-гипергликемии с более активными соединениями, такими, как нитрозометилмочевина, BCNU, CCNU, MeCCNU, DTIC, можно существенно повысить эффективность лечения этой категории больных меланомой кожи.

Вторичная меланома (рецидивы и метастазы после ранее проведенного радикального лечения).

После хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных меланомой у них может развиваться рецидив заболевания (вторичная меланома) в виде местного рецидива, метастазов в регионарных лимфатических узлах, коже и подкожной клетчатке вдоль лимфатических путей и отдаленных метастазов. Различными авторами предложено много классификаций вторичной меланомы, учитывающих отдаленность рецидива от послеоперационного рубца, количества очагов поражения и другие критерии. В. В. Яворский (цит. по [13]) на основании анализа 297 больных, леченных в клинике ВОИЦ АМН СССР, предлагает следующую классификацию течения вторичной меланомы.

Вариант А (рецидив и внутрикожные метастазы):

A1 — рецидив меланомы

A2 — рецидив и внутрикожные метастазы

A3 — рецидив, внутрикожные метастазы и регионарные метастазы

A4 — внутрикожные метастазы

Вариант В (регионарный тип метастазирования):

B1 — регионарные метастазы

B2 — регионарные метастазы и рецидив

B3 — регионарные метастазы и внутрикожные метастазы

Вариант С (гематогенный тип метастазирования):

C1 — регионарные метастазы, внутрикожные метастазы и отек конечности

C2 — регионарные метастазы, внутрикожные метастазы, рецидив и отдаленные метастазы

C3 — отдаленные метастазы (внутрикожные и висцеральные)

C4 — метастазы в лимфатические узлы противоположной стороны и отдаленные лимфатические узлы.

При лечении вторичной меланомы варианта А пятилетняя выживаемость больных составила 29 %, варианта В — 16 %, при варианте С положительных результатов не получено.

В обзорной работе Lee [376] предлагается упрощенная четырех-вариантная классификация вторичной меланомы: тип А — все локальные рецидивы, прилежащие к послеоперационному рубцу; тип В — сателлиты, включая внутрикожные и подкожные метастазы, расположенные вдоль отводящих лимфатических сосудов; тип С — метастазы в регионарных лимфатических узлах, сюда же относятся сочетания типов В и С; тип D — отдаленные или висцеральные метастазы. При опухолях туловища пятилетняя выживаемость в случае рецидива типа А составляет 10 %, типа В — 16 %, типа С — 12 %; при опухолях конечностей — соответственно 20, 16 и 17 %. При рецидиве типа D пятилетний срок переживают единичные больные — 2—5 %.

Комбинированное и комплексное лечение с использованием гипертермии проведено в НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР 76 больным вторичной меланомой; контрольную группу составили 81 человек. Распределение больных по типу течения опухолевого процесса представлено в табл. 58.

При типе А лечение больных основной группы состояло из курса терморадיותרпии (по 10—12 сеансов, 42—43 °С, 120 мин, разовая доза облучения 4—5 Гр) и по возможности широкого иссечения рецидивизирующего опухолевого узла; трем из этих больных после операции проводились по 1—3 сеанса общей гипертермии-гиперглике-

Таблица 58. Распределение больных вторичной меланомой по вариантам течения процесса

Группа больных	Всего больных	Тип метастазирования			
		А	В	С	Д
Основная	76	9	7	38	22
Контрольная	81	8	14	36	23
Итого	157	17	21	74	45

мии с 40—60 мг ТиоТЭФа. У больных контрольной группы лечение было хирургическим. Из 9 человек основной группы пятилетний срок пережили 6 больных и только 2 из 8 пациентов контрольной группы.

При типе В лечение больных основной группы состояло из хирургического вмешательства в объеме широкого иссечения всех видимых метастазов и сеансов общей гипертермии-гипергликемии с ТиоТЭФом (40—60 мг) или сарколизином (40—60 мг). Всего проведено 14 сеансов. У больных контрольной группы лечение проводили по индивидуальным схемам: иссечение метастазов, полихимиотерапия, иммунотерапия БЦЖ по Мортону. Пятилетний срок пережили 3 из 7 основной и 3 из 14 контрольной групп больных.

При типе С лечение больных основной группы включало широкое иссечение опухолевых узлов с предоперационной терморадикотерапией (при одиночных новообразованиях) и сеансы общей гипертермии-гипергликемии с химиотерапией (в общей сложности 78 сеансов). У больных контрольной группы проводилось хирургическое или комбинированное лечение. Пятилетняя выживаемость больных основной группы составила $(47,8 \pm 8,5) \%$, а в контрольной группе $(23,7 \pm 8,3) \%$ ($p < 0,05$).

При типе D в схемы лечения основной группы входили сеансы общей гипертермии-гипергликемии с химиотерапией (в общей сложности 38 сеансов у 22 больных) и хирургические вмешательства, в том числе неоднократные, с целью удаления опухоли или уменьшения ее массы. Больные контрольной группы получали химиотерапию. В основной группе трехлетний срок пережили 6 из 20 больных (30,0 %) и пятилетний — 3 из 19 (15,5 %). В контрольной группе ни один больной не пережил трехлетний рубеж.

В целом результаты лечения больных вторичной меланомой представлены на рис. 64.

Выживаемость больных контрольной группы, получивших традиционные методы лечения, оказалась такой же, как и в исследовании В. В. Яворского (цит. по [13]). Как видно из рис. 64, включение гипертермических воздействий в схемы терапии больных вторичной меланомой позволяет улучшить результаты лечения.

Хирургическая компонента комбинированного лечения больных меланомой после предоперационной терморадикотерапии. Все хирургические вмешательства проводились только под общим обезболиванием. Объем вмешательства в зоне первичного очага в значительной мере определялся размерами, характером роста и местом расположения опухоли. Общим правилом являлось широкое хирургическое или электрохирургическое



Рис. 64. Выживаемость больных вторичной меланомой кожи:

А — основная группа; Б — контрольная

иссечение меланомы с окружающей кожей, подкожной клетчаткой, мышечной фасцией или апоневрозом. Разрез кожи отстоял от краев опухоли на 4—5 см. Непосредственно перед операцией на кожу вокруг меланомы красящим веществом наносили контуры предполагаемого разреза (разрезов). Все хирургические вмешательства, в том числе даже обработку операционного поля, проводили без травматизации опухоли. При расположении первичного очага вблизи зоны регионарного лимфатического барьера оба они иссекались в едином блоке.

Среди 249 первичных кожно-пластических оперативных вмешательств после широкого иссечения меланомы для закрытия образовавшегося дефекта тканей использовали следующие методы: пластика местными тканями (107 человек), свободная пересадка кожи (130 человек), комбинированная кожная пластика (12 человек).

Пластика местными тканями включала ряд способов: а) мобилизацию окружающей кожи с отсепаровкой ее от подлежащих тканей и с нанесением иногда на лоскутах так называемых послабляющих разрезов, раневой дефект закрывали сближением и сшиванием краев мобилизованной кожи; б) пластику дефекта тканей кожно-подкожным лоскутом на ножке, перемещенным с соседнего участка. В этих случаях ширина ножки была не менее одной трети длины образованного кожного лоскута, а угол поворота — не более 90°; в) пластику раневого дефекта двумя встречными кожно-подкожно-фасциальными лоскутами. При всех вариантах осуществляли полноценное дренирование раны методом непрерывной активной аспирации в течение 2—3 сут. Особое внимание уделяли наложению повязок, поскольку даже незначительное давление сказывается на кровоснабжении перемещенных тканей.

Свободную пересадку кожи применяли в тех случаях, когда первичный очаг располагался на участках, где полноценная пластика местными тканями не представляется возможной. Расщепленный дермо-эпидермальный лоскут брали с наружной поверхности бедер. Лоскуты перфорировали, укладывали на раневой дефект, расправляли и подшивали к кожным краям отдельными швами. В местах, где лоскут недостаточно хорошо прилегал ко дну раны («парусит»), он подшивался к подлежащим тканям отдельными тонкими шелковыми швами. На лоскут накладывали несколько слоев рыхлых марлевых шариков, обильно смоченных синтомициновой эмульсией или глицериновым маслом. У части больных применяли повязки с активированным углеродным волокнистым материалом. Полную перевязку раны производили через 6—8 сут после операции.

Комбинированную кожную пластику применяли тогда, когда после иссечения первичного очага образовывалась глубокая рана или дном раны являлись кость, хрящ, сухожилие, капсула сустава, крупные сосуды. Методика комбинированной пластики состояла в выкраивании кожно-подкожного лоскута на ножке рядом с раневым дефектом. С помощью этого лоскута закрывали дефект тканей в области иссеченного первичного очага. Рану, образовавшуюся на мес-

те выкраивания перемещенного лоскута, закрывали свободным кожным лоскутом.

Регионарную лимфаденэктомию в обычном или расширенном вариантах выполняли по общепринятым методикам.

По данным литературы, при хирургическом и комбинированном методах лечения меланомы кожи непосредственные осложнения в виде частичных некрозов кожных трансплантатов наблюдаются в 9,1—39 % случаев [13, 21, 32, 33, 69]. В наших наблюдениях частота непосредственных местных послеоперационных осложнений составила 32,5 % (у 81 из 249 больных). Лишь у 3 из 81 больного произошло полное отторжение кожного трансплантата, у остальных 78 человек осложнения проявлялись в частичном некрозе свободных кожных трансплантатов или перемещенных кожно-фасциальных лоскутов. У 14 из 81 больного потребовалась дополнительная кожная пластика, а у 67 человек эпителизация рап произошла в результате применения мажевых повязок. Следует отметить, что при этом функциональные и косметические результаты оказались вполне удовлетворительными. Вместе с тем относительно высокий процент частичных некрозов кожных трансплантатов потребовал изыскания способов их предупреждения, особенно при свободной кожной пластике.

Известно, что в результате операционной травмы в тканях развиваются некробиотические процессы. Реакцию организма на травму, т. е. собственно раневой процесс, разделяют на три основных периода (фазы): 1) расплавление некротизированных тканей и очищение от них раневого дефекта через процесс воспаления; 2) пролиферацию соединительнотканых элементов с формированием грануляционной ткани; 3) фиброзирование грануляционной ткани с образованием рубца и эпителизацией последнего [67]. В ранах, образующихся после иссечения меланомы, развивается локальная асептическая воспалительная реакция. При комбинированном лечении меланомы с применением предоперационной терморадикотерапии воспаление в ранах инициируется как прямой операционной травмой, так и сочетанным термолучевым воздействием. Повышенная проницаемость всех биологических барьеров, развивающаяся после воздействия ионизирующих излучений, вызывает повышенный переход веществ из крови в ткани; при этом ухудшаются сорбционные свойства биологических структур [62], что дополнительно осложняет течение раневого процесса. В любой ране имеются медиаторы раневого процесса (биогенные амины, кислые липиды, кинины, комплемент, факторы свертывающей системы крови, лейкоцитарные и лизосомальные компоненты и др.), соотношение и концентрация которых определяют характер течения патологического процесса и скорость заживления ран [34]. Изложенные факты послужили нам основанием для использования аппликационных сорбентов в послеоперационный период. Роль аппликационных сорбентов, применяемых в качестве повязок на послеоперационные раны, заключается, на наш взгляд, в том, что они активно извлекают продукты распада некротизированных тканей, раневой экссудат и медиаторы воспаления через перфоративные отверстия в трансплантатах. Это должно способствовать

быстрейшему завершению первой фазы раневого процесса и создавать оптимальные условия для течения последующих его фаз. Сорбционные повязки с активированным волокнистым углеродным материалом применены нами у 39 больных меланомой кожи, подвергнутых терморрадиотерапии и широкому иссечению опухоли с пластикой раневого дефекта свободным расщепленным кожным лоскутом. В результате применения метода аппликационной сорбции отмечено улучшение приживления трансплантатов и снижение частоты возникновения частичных некрозов почти в 2 раза.

4.2.2. Злокачественные опухоли мягких тканей. Понятие «опухоли мягких тканей» в значительной мере условное, однако оно отвечает нуждам практической онкологии. Сюда входят опухоли, развивающиеся из подкожной жировой клетчатки, фасций, связок, сухожилий, мышц, сосудов и нервов.

Злокачественные опухоли мягких тканей составляют 0,5—2,0 % всех злокачественных новообразований. Наиболее часто встречаются синовиальная саркома, ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, злокачественная невринома, липосаркома; примерно третью часть опухолей относят к неклассифицируемым бластом. Почти 60 % злокачественных новообразований мягких тканей локализуется на конечностях.

По клиническому течению злокачественные опухоли мягких тканей можно разделить на две основные группы: опухоли, отличающиеся преимущественно местным распространением, склонностью к рецидивам и развитию метастазов в поздних фазах болезни (дифференцированные фибросаркома, липосаркома), и опухоли, склонные как к рецидивированию, так и к раннему метастазированию (недифференцированная фибросаркома и липосаркома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома, ангиосаркома, злокачественная невринома). Для всех опухолей наиболее характерно гематогенное метастазирование, в основном в легкие. Довольно часто (5—45 %) могут быть метастазы в регионарных лимфатических узлах [18, 73].

Среди многочисленных классификаций сарком мягких тканей по системе TNM наиболее удобна для практического использования классификация Международного противоракового союза, 1978 г.

T — первичная опухоль

T1 — опухоль 5 см или менее в наибольшем измерении

T2 — опухоль более 5 см, но без поражения костей, магистральных кровеносных сосудов или нервов

T3 — опухоль распространяется на кости, магистральные сосуды или нервы

N — регионарные лимфатические узлы

N0 — нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдаленные метастазы

M0 — нет признаков отдаленных метастазов

M1 — имеются отдаленные метастазы

G — гистопатологические градации

G1 — высокая степень дифференцировки
G2 — средняя степень дифференцировки
G3 — низкая степень дифференцировки или недифференцированная опухоль

Группировка по стадиям

Стадия Ia — G1T1NOMO
Стадия Ib — G1T1NOMO
Стадия IIa — G2T1NOMO
Стадия IIb — G2T2NOMO
Стадия IIIa — G3T1NOMO
Стадия IIIb — G3T2NOMO
Стадия IIIc — G1-3T1-2N1MO
Стадия IVa — G1-3T3 NO-1MO
Стадия IVb — G1-3T1-3NO-1M1

Указанная классификация используется и для характеристики рецидивов опухоли, при этом перед символами TNM ставится символ R с его градациями.

В прогнозе заболевания существенное значение имеют распространность процесса, гистогенетическая принадлежность и степень дифференцировки опухоли, а также темп роста опухоли [18, 64, 73, 204, 163, 378, 389, 541]. Различают четыре варианта темпа роста злокачественных опухолей мягких тканей: бурный, скачкообразный, прогрессирующий и медленный. При бурном темпе роста опухоль в течение первого года или нескольких месяцев достигает значительных размеров. Скачкообразный темп роста характеризуется тем, что медленно растущая на протяжении длительного времени опухоль начинает быстро увеличиваться в размерах. При прогрессирующем росте опухоли в течение одного-двух лет прогрессивно увеличивается в 2—3 раза по сравнению с первоначальными размерами. Медленный темп роста напоминает течение доброкачественных опухолей — незначительное увеличение в размерах на протяжении нескольких лет.

Основным методом лечения сарком мягких тканей является хирургический: широкое иссечение опухоли вместе с окружающими тканями или ампутация и экзартикуляция конечности. При выборе типа операции руководствуются рядом обстоятельств: локализацией опухоли, ее распространенностью, гистогенезом, биологическими особенностями, в частности темпом роста, склонностью к рецидивированию и метастазированию, ритмом и частотой рецидивирования, а также состоянием жизненно важных систем и функций организма. Обязательно учитываются и возможности последующей реабилитации больных. К сохранным операциям прибегают тогда, когда можно удалить опухоль в пределах здоровых тканей в целостном анатомическом футляре. В настоящее время в связи с успехами лучевой и химиотерапии, а также сосудистой хирургии показания к сохранным операциям расширились.

Хирургическая операция как единственный метод лечения исполь-

зуется при небольших по размерам и медленно растущих опухолях. Во всех остальных случаях проводят комбинированное лечение, включающее кроме хирургического компонента лучевую и химиотерапию. На целесообразность включения в лечебные схемы предоперационной лучевой терапии указывают К. В. Даниель-Бек, А. А. Колосов [18], Н. Н. Трапезников и соавт. [73], И. Т. Кыш и И. М. Кострыба [26], Г. А. Лавникова и соавт. [38], Morton и соавт. [436], Suit и соавт. [577]. При этом используются различные ритм облучения, разовые и суммарные очаговые дозы. В среднем суммарная очаговая доза составляет 30—50 Гр и только при гамматерапии с использованием решетчатых свинцовых диафрагм суммарная очаговая доза составляет 100—200 Гр. Цель предоперационной лучевой терапии состоит в снижении биологической активности опухолей, что позволяет проводить операцию в более абластичных условиях, а также в уменьшении размеров новообразований. Это, в свою очередь, дает возможность в ряде случаев избежать калечащих операций. Послеоперационную лучевую терапию проводят обычно при низкодифференцированных формах сарком, а также при сомнительной радикальности хирургического вмешательства. Облучение проводят в режиме обычного фракционирования дозы до суммарной ее величины 45—60 Гр [18, 64, 389]. Некоторые исследователи с целью предупреждения и метастазов используют химио- или химиолучевую терапию [92, 405].

В целом проблема лечения сарком мягких тканей остается до сих пор весьма сложной. Так, по данным Института онкологии им. Н. Н. Петрова, при хирургическом методе лечения пятилетняя выживаемость больных составила 50,2 %, при сочетании хирургического метода с лучевой терапией — 70,8 %, хирургического и химиотерапевтического — 43,2 %; независимо от методов лечения при высокодифференцированных опухолях пятилетняя выживаемость составила 66,7 %, а при низкодифференцированных — 41,3 %. По данным НИИ онкологии им. П. А. Герцена МЗ РСФСР [18], пятилетняя выживаемость после хирургического или комбинированного лечения составляет 39 %, а частота рецидивов достигает 40—50 %. По объединенным данным Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР и Киевского НИ рентгено-радиологического и онкологического института МЗ УССР [73], эти показатели составляют соответственно 52,1 и 74,6 %, причем решающим фактором в прогнозе заболевания является темп роста опухоли. При медленном типе роста пятилетний срок переживают 87,8 %, прогрессирующем — 55,5, скачкообразном — 25,0 и бурном — лишь 1,5 % больных. Указанные обстоятельства свидетельствуют о необходимости поиска способов и приемов повышения эффективности комбинированных и комплексных методов лечения больных саркомами мягких тканей. Представляется перспективным, в частности, включение в лечебные схемы гипертермических воздействий с целью уменьшения частоты рецидивов и улучшения отдаленных результатов.

НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ БССР располагает опытом применения гипертермии при комплексном и комбинирован-

ном лечении 160 больных саркомами мягких тканей; радикальное лечение проведено 135 и паллиативное — 25 из этих больных. Общая характеристика радикально леченных больных и распространенность опухолевого процесса у них представлены в табл. 59—61. Как следует из этих таблиц, мужчин было 42,9, женщин — 57,1 %. В основном больные находились в возрасте 20—49 лет (63,0 %), а в возрасте 10—19 лет — 11,1 %, 50—59 лет — 14,8 % и старше 60 лет — 11,1 %. Прогностически неблагоприятные по гистологическому типу опухоли (синовиальная саркома, ангиосаркома, рабдомиосаркома, злокачественная мезенхимомы, экстраклеточные хондро- и остеосаркома и саркома без обозначения) преобладали и составили в общей сложности 91 случай (67,4 %). Вторая стадия процесса зарегистрирована лишь у 20,0 % больных, остальные больные относились к III (45,9 %) и IV (34,1 %) стадиям. Среди радикально леченных больных первичные опухоли были в 67,4 %, рецидивы — в 32,6 % случаев. Опухоли локализовались преимущественно на конечностях (78,5 %), т. е. в 3,6 раза чаще, чем на туловище. У 70 были поражены нижние конечности (бедро — 30, голень — 19, стопа — 21), у 36 — верхние конечности (плечо — 12, предплечье — 12, кисть — 12) и у 29 — туловище. По степени дифференцировки у 98 человек (72,9 %) опухоли были низкодифференцированными, у 36 (26,7 %) имели среднюю степень дифференцировки и только у 1 больного (0,7 %) была высокодифференцированной. По темпу роста опухоли — решающему прогностическому признаку для сарком мягких тканей — почти три четверти больных (71,9 %) имели бурный рост новообразований, в 15,6 % — скачкообразный, в 11,8 % — прогрессирующий и лишь в 0,7 % — медленный. Метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены в 8,9 % случаев (12 человек), отдаленных органах — в 1,5 % (2 больных). Приведенные данные в совокупности убедительно свидетельствуют о выраженной онкологической тяжести леченного контингента больных.

У всех наших 135 больных, подвергнутых радикальному лечению, лечебные схемы состояли из хирургического вмешательства с пред- или послеоперационной термордио- или термохимиотерапией. В общей сложности больным проведено 1617 сеансов локальной электромагнитной и 83 общей управляемой гипертермии. Пятилетняя выживаемость больных составила $(74,3 \pm 4,4) \%$ (рис. 65).

Считаем целесообразным дать характеристику больным и представить результаты лечения с учетом использовавшихся схем терапии.

Первая схема лечения включала предоперационный курс термордиотерапии с последующим хирургическим вмешательством. Гипертермию в опухолях создавали с помощью СВЧ-(460 МГц, 915 МГц) или ВЧ-установок (13,56 МГц). Температурно-экспозиционный режим гипертермии составлял 41—43 °С в течение 60—120 мин. Облучение опухоли проводили на телегаммаустановках в конце сеанса локальной гипертермии (разовая доза облучения — 4—5 Гр, суммарная — 40 Гр, при ритме воздействия 5 раз в неделю; больные получали, таким образом, по 8—10 сеансов локальной термсрдиотерапии). Всего проведено 490 сеансов лечения. Хирургические вме-

Таблица 59. Распределение больных злокачественными опухолями мягких тканей по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет						Всего больных
	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	
Мужской	8	15	11	13	6	5	58
Женский	7	16	14	16	14	10	77
Итого	15	31	25	29	20	15	135

Таблица 60. Распределение больных злокачественными опухолями мягких тканей по гистологическому типу и распространенности процесса

Гистологическая форма опухоли	Стадия									Всего больных
	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	IVa	IVb	
Саркома (без обозначения)	—	—	1	1	2	4	2	2	1	13
Фибросаркома	—	—	6	5	—	5	—	4	—	20
Липосаркома	—	—	—	5	—	4	—	4	—	13
Рабдомиосаркома	—	—	—	—	1	4	—	1	—	6
Злокачественная мезенхимомы	—	—	—	—	1	3	—	—	—	4
Синовиальная саркома	—	—	—	—	5	18	1	19	1	44
Ангиосаркома	—	—	1	3	1	7	2	8	—	22
Злокачественная шваннома	—	—	—	4	—	—	—	5	—	9
Экстраскелетная хондросаркома	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1
Лейомиосаркома	—	—	—	1	—	1	—	—	—	2
Экстраскелетная остеосаркома	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
Итого	—	—	8	19	10	47	5	44	2	135
абс. %	—	—	5,9	14,1	7,4	34,8	3,7	32,6	1,5	100

Таблица 61. Распределение больных злокачественными опухолями мягких тканей по стадиям и темпам роста новообразований

Стадия	Характер опухоли		Темп роста опухоли			
	первичная	рецидив	медленный	прогрессирующий	скачкообразный	бурный
Ia	—	—	—	—	—	—
Ib	—	—	—	—	—	—
IIa	6	2	1	3	2	2
IIb	11	8	—	2	6	11
IIIa	10	—	—	4	1	5
IIIb	31	16	—	5	4	36
IIIc	5	—	—	—	1	4
IVa	27	17	—	2	6	38
IVb	1	1	—	—	1	1
Итого	91	44	1	16	21	97
абс. %	67,4	32,6	0,7	11,8	15,6	71,9

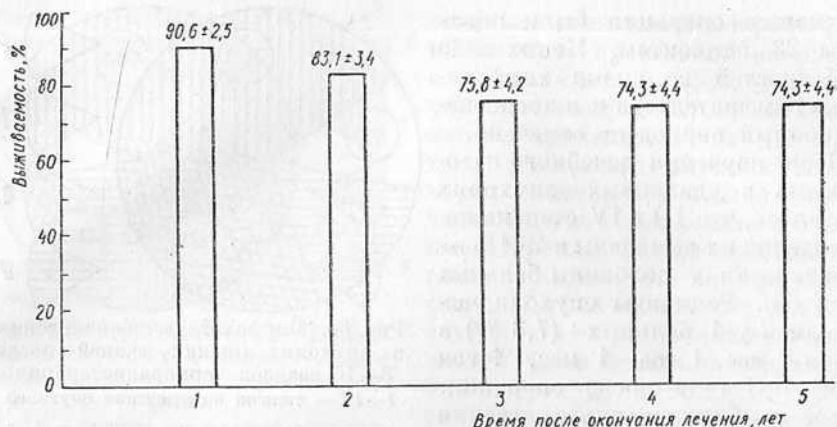


Рис. 65. Выживаемость больных злокачественными опухолями мягких тканей после комбинированного и комплексного лечения с применением модифицирующих воздействий

шательства выполнялись в течение первой недели после последнего сеанса терморадии. Такая схема лечения применена у 55 больных; у 10 из них в связи с особо высоким риском диссеминации опухоли (стадии IIIa, c, IV a, b, синовиальная и ангиосаркома, бурный рост) в послеоперационный период проводили по 2—3 сеанса общей управляемой искусственной гипертермии-гипергликемии с внутривенным введением 500—750 мг циклофосфида (всего 24 сеанса).

Из 55 больных у 24 опухоли располагались на нижних конечностях, у 14 — на верхних и у 17 — на туловище. Синовиальные саркомы были у 14 человек, ангиосаркомы — у 11, фибросаркомы — у 10, липосаркомы — у 8 и другие саркомы мягких тканей — у 12.

Средняя степень дифференцировки опухоли обнаружена в 17 случаях, низкая — в 38. По стадиям процесса больные распределились следующим образом: II стадия — 30,9 % (IIa — 5 человек, IIb — 12), III стадия — 50,9 % (IIIa — 2 больных, IIIb — 22, IIIc — 4), IV стадия — 18,2 % (IVa — 9 человек, IVb — 1). У подавляющего числа больных имел место бурный темп роста новообразований (41 человек), у остальных наблюдался скачкообразный (10), прогрессирующий (3) и медленный (1) темпы роста опухолей.

В результате терморадии у 53 больных опухоли значительно уменьшились в размерах, так что объем остаточной опухоли к моменту операции составил $(48,1 \pm 1,7)$ %; у 2 больных размеры новообразований остались прежними. Значительное уменьшение размеров новообразований позволило у подавляющего числа больных произвести сохранные операции. Так, из 38 больных с локализацией злокачественных опухолей мягких тканей на конечностях ампутации или экзартикуляции конечностей выполнены только у 4 больных. Необходимо отметить, что до начала терморадии с позиций традиционных подходов к лечению этой категории больных

калечащие операции были показаны 23 пациентам. Каких-либо особенностей во время хирургических вмешательств и в послеоперационный период не отмечено.

При изучении лечебного патоморфоза в удаленных опухолях оказалось, что III и IV степени повреждения их выявлены в 49,1% — практически у половины больных (рис. 66). Рецидивы опухоли развивались у 4 больных (7,3%) в сроки 1 мес, 1 год, 1 мес, 1 год, 10 мес и 3 года после операции. После комбинированного лечения

по рассматриваемой схеме 1 год пережили ($88,4 \pm 4,4$)% больных, 2 года — $81,3 \pm 5,5$; 3 года — $75,2 \pm 6,3$; 4 и 5 лет — ($71,4 \pm 6,8$)%.

Вторая схема лечения также включала курс терморрадиотерапии и хирургическое вмешательство. Однако она существенно отличалась от первой схемы по числу сеансов терморрадиотерапии, разовой очаговой дозе облучения и продолжительности интервала между последним сеансом терморрадиотерапии и хирургическим вмешательством. Температурно-экспозиционные режимы гипертермии и ритм облучения были такими же, как и в первой схеме. Разовая очаговая доза облучения составляла 2—3 Гр, суммарная — 45—50 Гр. Больные получали от 17 до 22 сеансов терморрадиотерапии. Всего проведено 717 сеансов. Хирургические вмешательства выполнялись через 1—1,5 мес после окончания терморрадиотерапии. Такая схема лечения применена у 39 больных; у 4 из них в послеоперационный период проводил и по 2—3 сеанса общей управляемой искусственной гипертермии-гипергликемии с циклофосфамидом 400—1000 мг (всего 9 сеансов).

Из 39 больных у 21 опухоли располагались на нижних конечностях, у 10 — на верхних и у 8 — на туловище. Синовиальные саркомы были у 11 человек, ангиосаркомы — у 5, фибросаркомы — у 5, липосаркомы — у 6 и другие саркомы мягких тканей — у 12. Высокая степень дифференцировки опухоли обнаружена в 1 случае, средняя — в 11 и низкая у большинства больных (27 человек). По стадиям процесса больные распределились следующим образом: II стадия — 7,7% (IIa — 2 человека, IIb — 1), III стадия — 30,8% (IIIa — 1 человек, IIIb — 11), IV стадия — 61,5% (IVa — 24 человека). У подавляющего числа больных (31 пациент) имел место бурный темп роста опухолей, у остальных — скачкообразный (4 пациента) и прогрессирующий (4 пациента).

Как видно из представленных данных, по распространенности процесса больные, лечившиеся по данной схеме, были более «тяжелыми»: III и IV стадии процесса встретились у них в 92,3 против 69,1% таких стадий у больных, лечившихся по первой схеме.

В результате терморрадиотерапии у всех больных опухоли зна-

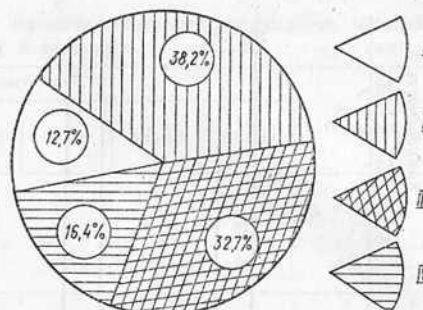


Рис. 66. Морфологические изменения в опухолях мягких тканей после 8—10 сеансов терморрадиотерапии: I—IV — степени повреждения опухолей

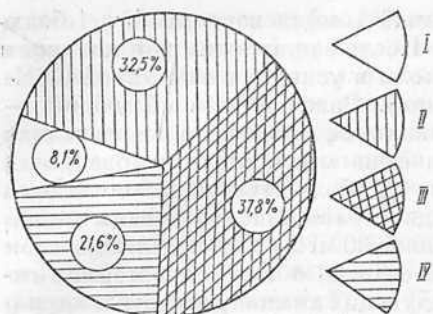


Рис. 67. Морфологические изменения в опухолях и мягких тканях после 17—22 сеансов терморadioтерапии:

I—IV — степени повреждения опухолей

чительно уменьшились в размерах и к моменту проведения операции их объем составил $(30,8 \pm 2,3) \%$ первоначального. Столь значительное, практически на две третьих, уменьшение опухолей в размерах позволило у подавляющего числа больных выполнить сохраняющие операции. По распространенности процесса до терморadioтерапии 27 из 31 больного с локализацией новообразований на конечностях были показаны ампутации или экзартикуляции. После терморadioтерапии удалось выполнить сохраняющие операции (без ущерба радикальности вмешательства) у 23 больных и лишь у 4 при локализации процесса на стопе или кисти пришлось прибегнуть к ампутации. Заживление ран произошло у всех больных первичным натяжением.

Данные лечебного патоморфоза в опухолях представлены на рис. 67. Как следует из него, выраженные деструктивные изменения в опухолях (III и IV степени повреждения) после терморadioтерапии наблюдались в 59,4 % случаев, т. е. отмечается явная тенденция к увеличению частоты альтернативных изменений в саркомах мягких тканей у больных, лечившихся по рассматриваемой (второй) схеме, по сравнению с таковой у лиц, лечившихся по первой схеме. Рецидивы опухоли развивались у 3 больных (7,7 %) в сроки 1 мес, 2 мес, 2 года 1 мес после операции. Анализ выживаемости больных показал, что более года пережили $(85,3 \pm 6,0) \%$ человек, более 2 лет — $76,7 \pm 7,3$ и более 3, 4 и 5 лет — по $(64,9 \pm 8,0) \%$.

Таким образом, по обоим из перечисленных схем лечились 94 больных. При сравнительной оценке эффективности этих схем лечения оказалось, что существенных различий по выраженности лечебного патоморфоза, частоте развития рецидивов и выживаемости больных нет. Вместе с тем следует отметить, что у больных, лечившихся по второй схеме, опухоли до начала лечения были значительно больших размеров (в среднем в 2 раза), чем у лиц, лечившихся по первой схеме, однако степень регрессии новообразований у больных, лечившихся по второй схеме, оказалась более выраженной. Все изложенное выше свидетельствует о том, что при больших размерах злокачественных новообразований мягких тканей в предоперационный период предпочтительнее использовать локальную электромагнитную гипертермию в сочетании с облучением в режиме обычного фракционирования дозы.

Третья схема комбинированной терапии (30 человек) имела принципиальное отличие от первых двух: лечение начинали с хирургического вмешательства, а затем проводили терморadioхимиотерапию. Хирургические вмешательства у 29 больных заключались в широком иссечении опухоли, в том числе у 4, имевших метастазы в регионарных

лимфатических узлах, с одновременной лимфаденэктомией; у 1 больного произведена ампутация бедра. После заживления ран начинали облучение зоны расположения опухоли в условиях локальной СВЧ-гипертермии (41—42 °С, 60—120 мин). Разовая доза облучения — 2—3, суммарная — 40—50 Гр. Локальные воздействия сочетали с химиотерапией, проводившейся на фоне местной (10 человек) или общей гипертермии-гипергликемии (20 больных). При сочетании химиотерапии с локальной терморадикотерапией использовали адриамицин, который вводили внутривенно по 30 мг 1 раз в неделю до суммарной дозы 90—120 мг. Во время сеансов общей гипертермии-гипергликемии применяли один из следующих химиопрепаратов: адриамицин (40—60 мг), циклофосфамид (500—750 мг), дактиномицин (1,0—1,5 мг). Проведено 410 сеансов локальной электромагнитной и 50 общей управляемой искусственной водоструйной гипертермии.

Из 30 больных у 20 опухоли локализовались на нижних конечностях, у 7 — на верхних и у 3 — на туловище. По гистологическому типу у 14 больных опухоли относились к синовиальным саркомам, у 5 — к ангиосаркомам, у 4 — к саркомам (без обозначения), у 3 — к злокачественным шванномам, у 2 — к рабдомиосаркомам, у 1 — к фибросаркоме и еще у 1 — к злокачественной мезенхимоме. У половины больных (56,7 %) была III стадия заболевания: IIIa — 6, IIIb — 10, IIIc — 1 человек; IIb стадия отмечена у 5 пациентов (16,7 %); IV стадия — у 26,6 % (IVa — 7, IVb — 1 больной). По темпу роста опухоли у 18 больных (60,0 %) имел место бурный рост, у 4 (13,3 %) — скачкообразный; у 8 (26,7 %) — прогрессирующий. Рецидивы опухолей появились у 3 больных (10,0 %) в сроки 1 год 8 мес, 1 год 9 мес и 4 года 5 мес. Изучение выживаемости показало, что более года пережили ($96,6 \pm 3,3$ %), более 2 лет — $89,3 \pm 5,4$ %, более 3, 4 и 5 лет — по $(79,9 \pm 6,2)$ % человек.

Четвертая схема комбинированного лечения у больных злокачественными новообразованиями конечностей включала хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения опухоли и локальную термохимиотерапию в форме нормо- или умеренной гипотермической регионарной перфузии с локальной СВЧ-гипертермией зоны новообразования (42—43 °С, 60 мин). В состав перфузируемого раствора входили сарколизин (20—60 мг) и тиофосфамид (40—80 мг), нафтидон (200—400 мг) — средство, термосенсибилизирующее и перекисляющее опухоль, а также глюкоза (60 ммоль/л), т. е. термохимиотерапия проводилась в условиях гипергликемии. У 5 человек лечение начинали с иссечения опухоли и через 3—4 недели осуществляли регионарную перфузию, а у 6 больных лечение начинали с перфузии и спустя 4 недели производили хирургическое вмешательство.

Из 11 больных у 6 опухоли локализовались на верхних, а у 5 — на нижних конечностях. Шесть больных страдали синовиальными саркомами, 3 — фибросаркомами и по одному — ангиосаркомой и злокачественной шванномой. Распространенность процесса была следующей: стадия IIa — 1 человек, IIb — 1, IIIa — 2, IIIb — 4, IVa — 3. В 7 случаях имел место бурный темп роста опухоли, в 2 — скачкообразный и еще в 2 — прогрессирующий. Рецидив опухоли раз-

вился у 1 больного через 14 мес после операции. Десять больных пережили пятилетний рубеж, 1 больной умер спустя год после лечения от диссеминации опухолевого процесса (фибросаркомы).

Обобщая приведенные данные радикального лечения 135 больных злокачественными новообразованиями мягких тканей, можно утверждать, что включение локальной и общей гипертермии в схемы комбинированной и комплексной терапии позволяет существенно улучшить эффективность лечения. Если учесть онкологическую тяжесть нашего контингента больных (87,5 % пациентов с бурным и скачкообразным темпами роста опухолей, 72,6 % — с низкодифференцированными формами новообразований), то $(74,3 \pm 4,4)$ % пятилетней выживаемости представляются весьма высокими. Следует особо подчеркнуть, что из 106 больных, у которых опухоли локализовались на конечностях, калечащие операции были выполнены лишь у 9, в то время как с позиций общепринятых методов лечения такие операции были показаны 80 больным.

Как указывалось выше, 25 из 160 больных саркомами мягких тканей гипертермия в сочетании с облучением и (или) химиотерапией проводилась в качестве самостоятельного метода лечения — при невозможности хирургического вмешательства или отказе больных от операции. Среди 25 больных было 7 мужчин и 18 женщин; в возрасте 10—19 лет — 3, 20—29 лет — 8, 40—49 лет — 6, 50—59 лет — 6 и 60—69 лет — 2 человека. Синовиальная саркома диагностирована у 7, ангиосаркома — у 4, саркома (без обозначения) — у 4, рабдомиосаркома — у 3, злокачественная шваннома — у 3, липосаркома — у 2, фибросаркома — у 1, экстраскелетная саркома Юинга — у 1 больного. Локализация опухолей была следующей: предплечье (у двух больных), голень (у 5), бедро (у 13), туловище (у 5). Низкая степень дифференцировки новообразований зарегистрирована в 21 случае, средняя — в 4. Бурный темп роста опухолей имел место у 23 больных, скачкообразный — у 2; IIIb стадия отмечена у 2, IVa — у 14 и IVb — у 9 пациентов. Методика лечения состояла из локальной электромагнитной гипертермии опухолей ($42-44^\circ\text{C}$, 60—120 мин) с облучением (разовая очаговая доза 2—5 Гр, суммарная очаговая доза — 40—64 Гр). Сеансы терморадииотерапии проводили ежедневно. У 14 больных, кроме того, проводили химиотерапию (циклофосфамид, карминоидин, адриамицин, *цис*-платин) в обычных условиях или на фоне гипертермии. Всего проведено 362 сеанса локальной и 7 сеансов общей гипертермии-гипергликемии.

У всех больных наблюдался выраженный лечебный эффект: уменьшение и исчезновение болей, значительное уменьшение опухолей в размерах, вплоть до полного исчезновения. Анализ результатов лечения убеждает в возможности использования метода терморадии- и терморадиихимиотерапии даже у такой категории больных: однолетняя выживаемость составила $(63,7 \pm 10,1)$ %, двухлетняя — $40,5 \pm 11,2$ и трехлетняя — $(21,8 \pm 11,4)$ %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной онкологии используются хирургические, лучевые и лекарственные методы лечения. Лучевая и лекарственная терапия как самостоятельные методы широко применяются в клинической практике. В некоторых случаях посредством их удается излечить больных или добиться длительной ремиссии заболевания. Однако в целом успехи применения обоих методов пока еще довольно скромные. Хирургическое вмешательство до последнего времени — один из наиболее распространенных методов лечения большинства онкологических больных. Но и оно само по себе в качестве единственного (самостоятельного) средства лечения приводит к излечению лишь на ранних стадиях заболевания. К сожалению, у многих онкологических больных при обращении к врачу обнаруживается уже значительное распространение опухоли. У таких больных серьезные основания для надежды на излечение могут дать только комбинированные и комплексные методы лечения.

Одной из центральных проблем комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей является поиск способов и методов управления чувствительностью тканей к лучевым и химиотерапевтическим воздействиям с целью повышения фактора терапевтического выигрыша. Проблема управления чувствительностью опухолевых клеток к лучевым и химиотерапевтическим воздействиям сложна и многопланова. В решении ее имеется ряд трудностей, обусловленных, в частности, тем, что у онкологических больных к началу лечения опухоль находится в стадии выраженной прогрессии и у них имеют место значительные поломки защитных механизмов. Уже существуют веские теоретические и экспериментальные предпосылки, свидетельствующие о возможности избирательного повышения чувствительности злокачественных новообразований к ионизирующему излучению и химиотерапевтическим средствам с помощью ряда физико-химических воздействий. К числу таких воздействий, реально осуществимых как в эксперименте, так и в клинике, относятся искусственная гипергликемия и гипертермия.

В последнее десятилетие во всем мире резко возрос интерес к применению гипертермии в онкологии. Об этом свидетельствует ряд национальных (США, КНР, Япония, ФРГ и др.) и четыре Международных конференций (1975, 1977, 1980, 1984), специально посвященных этой проблеме.

Нами в эксперименте более чем на 10 тыс. крупных и мелких лабораторных животных (интактных или с перевивными опухолями: солидная карцинома Эрлиха, саркома-45, РИ-67, карцинома легких Льюиса, карцинома Герена, лимфосаркома Плисса, DS-карциносаркома, индуцированная 7,12-ДМБА карцинома молочной железы, перевивная глиобластома, саркома Крокера, карцинома Брауна — Пирс, спонтанные опухоли молочной железы собак) изучен ряд принципиальных вопросов, касающихся влияния гипертермии и гипергликемии на опухоль в условиях целостного организма, а также исследованы такие аспекты проблемы, как оптимальная продолжительность гипертермических и гипергликемических воздействий, порядок их сочетаний, момент облучения и введения химиотерапевтического средства, когда можно реально рассчитывать на избирательное усиление противоопухолевой активности.

На основе крупномасштабных экспериментальных исследований физико-химических характеристик жизнедеятельности опухоли, а также механизмов действия гипергликемии и гипертермии разработаны новые методы применения этих факторов при лечении злокачественных новообразований. Результаты этих работ частично реализованы в клинической практике. Значительный опыт использования гипергликемии и гипертермии в клинике показал, что включение их в схемы комбинированной и комплексной терапии позволяют существенно улучшить результаты лечения онкологических больных.

На основании накопленного опыта можно заключить, что комплексные воздействия в форме терморadio-, термохимио- и терморadioхимиотерапии могут применяться для следующих целей: достижения глубоких морфологических изменений в злокачественных новообразованиях с быстрой целенаправленной дезактивизацией опухолевых клеток, вплоть до полной их гибели; перевода (регрессии) у значительного числа больных неоперабельных опухолей в операбельное состояние, благодаря чему становится возможным выполнение радикальных хирургических вмешательств; самостоятельного или дополнительного лечения больных после нерадикальных или условно радикальных хирургических вмешательств; самостоятельного или дополнительного лечения далеко зашедших, местно распространенных и генерализованных форм злокачественных опухолей, при которых традиционные методы лечения не дают желаемого эффекта или представляются заведомо бесперспективными.

Проблема гипертермии и гипергликемии в онкологии сложна и многопланова. Многие вопросы ее нуждаются еще в углубленном изучении.

По нашему мнению, дальнейшую разработку проблемы следует вести в следующих направлениях.

1. Наращивание опыта применения разработанных методик гипертермии при комплексном лечении злокачественных опухолей наружных локализаций.

2. Расширение сферы применения комплексной терапии с использованием гипертермии (в том числе при лечении злокачественных опухолей внутренних органов).

3. Совершенствование аппаратуры и методик, в том числе общей высокочастотной электромагнитной и локальной ультразвуковой гипертермии.

4. Разработка точных датчиков для измерения температур в биологических тканях, подвергаемых воздействию электромагнитных волн дециметрового и метрового диапазонов.

5. Разработка бесконтактных (дистанционных) измерителей поверхностной и глубинной температур в опухолях и здоровых тканях — тканевая термотопография с помощью радиометров.

6. Изучение особенностей теплопереноса в опухолевой и нормальной тканях.

7. Изучение толерантности различных опухолевых и нормальных тканей к термо-, терморadio-, термохимио- и термохимиорadioтерапевтическим воздействиям.

8. Изучение на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях механизмов повреждающего действия на опухоль самой гипертермии, а также ее сочетания с лучевой и химиотерапией.

9. Изучение метаболизма, физико-химических и биофизических характеристик в опухолях и нормальных тканях при различных температурно-экспозиционных режимах гипертермии.

10. Изучение динамики взаимоотношений в системе опухоль — организм при гипертермии, гипергликемии, облучении, химиотерапии и их сочетаний с учетом физиологических и иммунных реакций организма.

11. Изучение возможностей усиления селективного противоопухолевого действия гипертермии с помощью электрон-акцепторных и других соединений.

12. Исследование целесообразности сочетанного применения местной сверхвысокочастотной и высокочастотной гипертермии и искусственной управляемой гипергликемии при лечении злокачественных новообразований.

13. Поиск оптимальных вариантов применения гипертермических сеансов в отношении их кратности, продолжительности, температурных режимов, а также установление наиболее рациональной очередности проведения различных компонентов комплексной терапии больных злокачественными опухолями.

14. Изучение возможностей применения сорбционной детоксикации при комбинированном и комплексном лечении больных злокачественными опухолями с использованием терморadioхимиотерапии, особенно в сочетании с искусственной гипергликемией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров В. Я. Клетки, макромолекулы и температура.— Л.: Наука, 1975.— 329 с.
2. Александров Н. Н., Савченко Н. Е., Фрадкин С. З., Жаврид Э. А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей.— М.: Медицина, 1980.— 256 с.
3. Андреев В. Г., Мардынский Ю. С., Сысов А. С., Курпешев О. К. Возможности и перспективы использования локальной СВЧ- и УВЧ-гипертермии в повышении эффективности лучевой терапии рака гортани // Применение гипертермии и гипергликемии в лечении злокачественных новообразований.— Минск: Б. и., 1983.— С. 200—202.
4. Баженова А. П., Паплин Н. П., Романова О. А. О некоторых принципах и итогах лечения меланом кожи // Хирургия.— 1978.— № 11.— С. 118—122.
5. Баженова А. П., Романова О. А., Паплин Н. П. Лечение меланомы кожи с регионарными метастазами // Там же.— 1983.— № 11.— С. 18—22.
6. Бейц Р. Определение рН.— Л.: Химия, 1972.— 288 с.
7. Бердов Б. А., Ментешашивили Г. З., Юрченко П. И. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с предоперационной терморадיותרрапией // Применение гипертермии и гипергликемии в лечении злокачественных новообразований.— Минск: Б. и., 1983.— С. 36—40.
8. Бердов Б. А., Ментешашивили Г. З. Терморадיותרрапия при местнораспространенном раке прямой кишки // Вопр. онкологии.— 1984.— 30, № 6.— С. 87—91.
9. Берштейн Л. М. Циклические нуклеотиды в клинической онкологии // Там же.— 1982.— 28, № 8.— С. 86—100.
10. Бизер В. А., Хмелевская З. И., Бойко И. И. Результаты применения локальной УВЧ-гипертермии и лучевой терапии // Применение гипертермии и гипергликемии в лечении злокачественных новообразований.— Минск, Б. и., 1983.— С. 203—205.
11. Блинов В. А. Метастазирование карциномы Брауна — Пирса в условиях насыщения кроликов глюкозой // Мед. журн. Узбекистана.— 1973.— № 6.— С. 17—20.
12. Блохин Н. Н. Комбинированное и комплексное лечение злокачественных опухолей // Вопр. онкологии.— 1973.— 19, № 1.— С. 3—10.
13. Блохин Н. Н., Трапезников Н. Н., Алиев Д. А. Пластические операции при злокачественных опухолях кожи.— М.: Медицина, 1979.— 208 с.
14. Бубновская Л. Н. Неорганический фосфат и подкисление опухоли при искусственной гипергликемии // Эксперим. онкология.— 1983.— 5, № 5.— С. 56—58.
15. Вайль Ю. С., Варановский Я. М. Инфракрасные лучи в клинической диагностике и медико-биологических исследованиях.— Л.: Медицина, 1969.— 239 с.
16. Вепхвадзе Н. Р. Кратковременная индуцированная гипергликемия при лучевой терапии опухолей в эксперименте // Мед. радиология.— 1983.— № 7.— С. 54—55.

17. *Голдобенко Г. В., Кондратьева А. П., Кухарева И. В. и др.* Лучевая терапия опухолей молочной железы, головы и шеи в условиях локальной гипертермии // Применение гипертермии и гипергликемии в лечении злокачественных новообразований.— Минск : Б. и., 1983.— С. 54—58.
18. *Даниель-Бек К. В., Колобяков А. А.* Злокачественные опухоли мягких тканей.— М. : Медицина, 1979.— 184 с.
19. *Дурнов Л. А., Голдобенко Г. В., Цейтлин Г. Я., Мышанова Н. М.* Электромагнитная локальная гипертермия в комбинации с лучевой и лекарственной терапией при лечении злокачественных опухолей у детей // Применение гипертермии и гипергликемии в лечении злокачественных новообразований.— Минск : Б. и., 1983.— С. 68—71.
20. *Естушенко Г. В., Драга Н. В., Залеток С. П.* Оценка эффективности лечения рака яичников по полиаминному тесту // Тез. докл. 7-го съезда онкологов УССР. Симферополь, окт., 1985. г.— Симферополь, 1985.— С. 463—465.
21. *Жуков В. М.* Первичная свободная кожная пластика при хирургическом лечении больных меланомой кожи // Вопр. онкологии.— 1977.— 23, № 4.— С. 3—8.
22. *Кавецкий Р. Е., Казьмин С. Д.* Белок Р-9 в ядрах клеток опухолей и нормальных тканей // Эксперим. онкология.— 1980.— 2, № 5.— С. 22—25.
23. *Кавецкий Р. Е., Осинский С. П., Николаев В. Г.* Гипергликемия как перспективный адъювант в комплексной терапии рака // Актуал. пробл. онкологии и мед. радиологии.— 1977.— Вып. 7.— С. 101—104.
24. *Кавецкий Р. Е., Осинский С. П., Бубновская Л. Н.* Активация гликолиза опухолевой ткани неорганическим фосфатом при низких значениях рН // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1979.— № 3.— С. 279—280.
25. *Кильдема Л. А.* Изоферменты гексокиназы печени при канцерогенезе // Вопр. мед. химии.— 1975.— № 2.— С. 195—200.
26. *Кныш И. Т., Кострыба И. М.* Влияние различных факторов на выживаемость больных саркомами мягких тканей // Вопр. онкологии.— 1981.— 27, № 8.— С. 18—22.
27. *Козин С. В., Кримкер В. М., Ярмоненко С. П.* Полирадиомодификация, кратковременная гипергликемия и локальная гипертермия при гипоксиррадиотерапии перевивных солидных опухолей // Мед. радиология.— 1984.— № 9.— С. 63—65.
28. *Коноплянников А. Г., Деденков А. Н., Курпешев О. К. и др.* Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных новообразований.— Москва : ВНИИМИ, 1983.— 72 с.
29. *Коноплянников А. Г., Штейн Л. В.* Использование гипертермии для подавления репаративных процессов в опухолевых клетках и для повышения эффективности лучевой терапии // Мед. радиология.— 1977.— № 2.— С. 23—27.
30. *Кочегаров А. А., Муратходжаев Н. К., Алимназаров Ш. А., Джаббаров М. М.* Некоторые итоги применения местной гипертермии в комплексном лечении больных раком пищевода // Применение гипертермии и гипергликемии в комплексном лечении злокачественных новообразований.— Минск : Б. и., 1981.— С. 60—68.
31. *А. с. 51509 СССР.* Способ изготовления стеклянного электрода для измерения концентрации водородных ионов / П. А. Крюков, А. А. Крюков.— Оpubл. 31.07.37. Бюл. № 7.
32. *Кудрявцева Г. Т., Илюхин С. А.* Интенсивная предоперационная электронная терапия в комбинированном лечении меланом кожи // Мед. радиология.— 1985.— № 5.— С. 37—43.
33. *Кудрявцева Г. Т., Илюхин С. А.* Использование быстрых нейтронов в комбинированном лечении меланом кожи // XI Всесоюз. съезд рентгенологов и радиологов : Тез. докл.— Таллин, 1984.— С. 571—572.
34. *Кузин М. Н., Шимкевич Л. Л.* Патогенез раневого процесса // Раны и раневая инфекция.— М. : Медицина, 1981.— С. 114—160.
35. *Курпешев О. К., Коноплянников А. Г.* Повреждающий эффект однократного и фракционированного воздействия гипертермии на кожу мышей.— Рукопись деп. в ВНИИМИ.— 1982.— № Д-4251.

36. Курпешев О. К., Конопляников А. Г. Радиомодифицирующее и повреждающее действие локальной гипертермии на кожу мышей в зависимости от температуры // Мед. радиология.— 1984.— № 12.— С. 21—25.
37. Лавникова Г. А. Некоторые итоги и перспективы в изучении морфологии опухолей после предоперационного лучевого лечения // Морфология злокачественных опухолей человека после лучевого и комбинированного лечения: Докл. Всесоюз. симпоз.— Обнинск, 1974.— С. 308—311.
38. Лавникова Г. А., Волченко Н. Н., Дарьялова С. Л. Лучевой патоморфоз опухолей тканей и его клиническое использование // Тр. Моск. н.-и. онкол. ин-та им. П. А. Герцена.— 1982.— Вып. 11.— С. 72—76.
39. А. с. 889010 СССР. Электродное устройство / В. Ф. Лопатин // Открытия. Изобретения.— 1981.— № 46.— С. 31.
40. Лопатин В. Ф. Гипертермия, иммунитет и метастазирование // Мед. радиология.— 1983.— № 7.— С. 60—65.
41. Лопатин В. Ф., Деденков А. Н. Перспективы применения местной УВЧ-гипертермии в сочетании с лучевой терапией злокачественных опухолей // Там же.— 1979.— № 9.— С. 9—13.
42. Люльки В. Д., Скляр В. Н., Винницкая В. К., Евтушенко Г. В. Интенсивная полихимиотерапия на фоне гипергликемии в комплексном лечении рака яичников // Тез. докл. 7-го съезда онкологов УССР (Симферополь, окт. 1985 г.).— Симферополь, 1985.— С. 420—421.
43. Мелкумова Г. Г. К вопросу о прижизненном определении рН опухолей // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1959.— № 10.— С. 114—117.
44. Мещерикова В. В., Волошина Е. А. Снижение жизнеспособности облученных клеток опухоли под влиянием гипергликемии // Мед. радиология.— 1983.— № 7.— С. 13—16.
45. Михайлов О. Л., Страшинин А. И. Непосредственные результаты сочетанного применения гипертермии и лучевой терапии при раке мочевого пузыря // Применение гипертермии и гипергликемии в комплексном лечении злокачественных новообразований.— Минск: Б. и., 1981.— С. 83—86.
46. Монахов Н. К., Шавловский М. М., Шварцман А. Л., Нейфах С. А. Выделение и исследование индивидуальных изоэнзимов гексокиназы из нормальной и опухолевой ткани человека // Докл. АН СССР.— 1973.— 213, № 6.— С. 1445—1448.
47. Мосиенко В. С., Пивнюк В. М. К вопросу о судьбе в организме некоторых хлорэтиламинов и этилениминов / Канцерогенез, методы диагностического лечения опухолей.— Киев: Б. и.— 1968.— С. 67—68.
48. Муратходжаев Н. К., Кузнецов В. Н., Локтионов Г. М. Применение локальной СВЧ-гипертермии для лечения радиорезистентных и рецидивных новообразований наружной локализации // Применение гипертермии и гипергликемии в лечении злокачественных новообразований.— Минск: Б. и., 1983.— С. 127—130.
49. Муратходжаев Н. К., Прус Е. С., Закирходжаев У. Д., Кутлимуратов А. Б. Гипергликемия и ультразвук при лучевой терапии экспериментальных опухолей // Мед. радиология.— 1984.— № 12.— С. 81—82.
50. Нейфах С. А., Монахов Н. К., Шварцман А. Л. Изоэнзимы гексокиназы в тканях злокачественных опухолей человека // Докл. АН СССР.— 1972.— 206, № 3.— С. 743—746.
51. Николаев В. Г., Ужва Н. Н. Влияние однократной гипертермии на продолжительность жизни кроликов с карциномой Брауна — Пирса // Вопр. онкологии.— 1977.— 23, № 6.— С. 82—83.
52. Николаев В. Г., Осинский С. П., Глинский В. В. и др. Применение гемокорпорфузии при полихимиотерапии онкологических больных на фоне гипергликемии // Современные проблемы гемодиализа и гемосорбции в трансплантологии.— Ташкент: Б. и., 1982.— С. 97—99.
53. Океанов А. Е. Анализ заболеваемости населения БССР злокачественной меланомой кожи // Актуальные пробл. онкологии и мед. радиологии.— 1983.— Вып. 11.— С. 6—8.
55. Осинский С. П., Гинзбург Ю. Е. Накопление клеток карциномы Герена в фазе G₂ митотического цикла в условиях гипергликемии // Цитология.— 1976.— № 9.— С. 1146—1148.

56. Осинский С. П., Повзиткова М. С. Новые данные о селективности закисления опухолевой ткани // Онкология.— 1977.— Вып. 9.— С. 38—40.
57. Осинский С. П., Гинзбург Ю. Е. Кинетические особенности митотического цикла клеток карциномы Герена в условиях гипергликемии // Докл. АН СССР.— 1977.— 234, № 2.— С. 462—464.
58. Осинский С. П., Сидоренко М. В. Возможная причина задержки опухолевых клеток в фазе G_2 митотического цикла при введении глюкозы // Докл. АН УССР.— 1978.— № 1.— С. 89—91.
59. Осинский С. П. Влияние длительной гипергликемии на некоторые показатели метаболизма углеводов в опухолевой ткани // Онкология, 1977.— Вып. 9.— С. 40—44.
59. Осинский С. П., Бубновская Л. Н., Сергиенко Т. К. Особенности регуляции гликолиза опухолевых клеток при их закислении в условиях гипергликемии // Проблемы взаимодействия организма и опухоли: (Материалы Всесоюз. конф.).— Киев: Наук. думка, 1982.— С. 121—122.
60. Осинский С. П., Сидоренко М. В., Николаев В. Г. Локальный кровоток в опухоли при искусственной гипергликемии // Эксперим. онкология.— 1985.— 7, № 3.— С. 51—53.
61. Петров Н. Н., Кроткина Н. А. Новая экспериментальная проверка некоторых основных биологических свойств раковых клеток // Арх. биол. наук.— 1938.— № 3.— С. 6—15.
62. Петров Р. В., Зарецкая Ю. М. Радиационная иммунология и трансплантация.— М.: Атомиздат, 1970.— 554 с.
63. Пожариский К. М., Климашевский В. Ф., Гуцин В. А. Сравнительный анализ популяций эритроцитов различных отделов тонкой и толстой кишок крыс. 1. Параметры митотического цикла и гетерогенность популяций пролиферирующих эритроцитов // Цитология.— 1977.— № 3.— С. 303—307.
64. Раков А. И., Чезарина Е. А. Злокачественные опухоли мягких тканей конечностей и туловища.— Л.: Медицина, 1968.— 215 с.
65. Рэкер Э., Ву Р. Лимитирующие факторы гликолиза в клетках асцитной опухоли и эффект Пастера // Регуляция клеточного обмена.— М.: Изд-во Иностран. лит., 1962.— С. 241—271.
66. Саламатина Н. А., Ульяненко С. Е., Деденков А. Н. Влияние гипергликемии на противоопухолевое действие γ -облучения // Мед. радиология.— 1984.— № 8.— С. 37—38.
67. Саркисов Д. С., Пальцын А. А., Музыкант Л. И. и др. Морфология раневого процесса // Раны и раневая инфекция.— Медицина, 1981.— С. 55—113.
68. Свиногеева Т. П., Штейн Л. В., Конопляников А. Г. Влияние гипертермии и облучения на перевиваемые опухоли животных // Мед. радиология.— 1978.— № 1.— С. 29—31.
69. Сигал М. З., Фатылова Г. Ф. Свободная кожная пластика в онкохирургии.— Казань: Тат. кн. изд-во, 1981.— 152 с.
70. Стуков А. Н. Исследование влияния повышения кислотности в опухолевой ткани на противоопухолевое действие алкилирующих препаратов различных типов // Крат. тез. докл. VI итоговой конф. НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова МЗ СССР. (Ленинград, 1972. г.).— Л., 1972.— С. 52—53.
71. Таги-Заде С. Б. Влияние гипергликемии на рост опухоли у крыс // Вопр. онкологии.— 1971.— 17, № 11.— С. 75—80.
72. Трапезников Н. Н., Яворский В. В. Опыт регионарной химиотерапии злокачественных опухолей конечностей методом изолированной перфузии // Регионарная химиотерапия злокачественных опухолей.— М.: Медицина, 1967.— С. 61—74.
73. Трапезников Н. Н., Кныш И. Т., Клименков А. А. и др. Злокачественные опухоли мягких тканей конечностей и туловища.— Киев: Здоров'я, 1981.— 200 с.
74. Троцкий В. С., Добрынина Т. Н., Горбачев В. П. и др. Об исследовании тепловых полей человека в дециметровом диапазоне длин волн, аппаратура, методика измерения // Тез. докл. Всесоюз. конф., ТЕМП-82.— Л., 1982.— С. 121.

75. Троцкий В. С., Сизьмина Л. К., Рахлин В. Л. и др. Непривязное определение внутренней температуры биологических объектов: метод, аппаратура, некоторые результаты // Всесоюз. конф. «Методические вопросы определения температуры биологических объектов радиофизическими методами». — М., 1984. — С. 11.
76. Федоров А. Н. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов. — М.: Медицина, 1979. — 184 с.
77. Хадсон Р. Инфракрасные системы. — М.: Мир, 1972. — 534 с.
78. Шапот В. С. Направления и перспективы исследований биохимии опухолей // Вестн. АМН СССР. — 1968. — № 3. — С. 11—25.
79. Шапот В. С. Некоторые биологические особенности раковых клеток и возможности подхода к химиотерапии злокачественных опухолей // Актуал. вопр. соврем. онкологии. — 1970. — Вып. 2. — С. 111—125.
80. Шапот В. С. Биологические аспекты опухолевого роста. — М.: Медицина, 1975. — 304 с.
81. Шапот В. С. Опухоль и организм // Эксперим. онкология, 1979. — 1, № 2. — С. 16—24.
82. Шапот В. С. Прогрессия опухоли и организм // Вопр. онкологии, 1980. — 26, № 3. — С. 103—108.
83. Шамова Н. Л., Лазер С. П., Ярмоненко С. П. и др. Радиомодифицирующее действие глюкозной нагрузки на оксигенированные и гипоксические опухолевые клетки // Мед. радиология. — 1984. — № 12. — С. 17—20.
84. Ярмоненко С. П. Гипоксические клетки опухолей — мишень для направленной модификации радиочувствительности при лучевой терапии // Там же. — 1983. — № 7. — С. 9—12.
85. Ярмоненко С. П., Шапот В. С., Волошина Е. А. и др. Избирательное усиление противоопухолевого радиационного эффекта посредством кратковременной гипергликемии // Там же. — 1981. — № 2. — С. 46—50.
86. Abe M., Hiraoka M., Takahashi M. et al. Clinical experience with microwave and radiofrequency thermotherapy in the treatment of advanced cancer // Nat. Cancer Inst. Monogr. — 1982. — 61, N 3. — P. 411—414.
87. Advankar M. K., Chituis M. P. Effect of hyperthermia alone and in combination with anticancer drugs on the viability of P388 leucemic cells // Tumori. — 1984. — 70, N 3. — P. 231—234.
88. Akuta K., Hiraoka M., To S. et al. Usefulness of CT scan in the assesment of tumor response to thermoradiotherapy // Hyperthermia in cancer therapy. — Tokyo: Cosmos Co. — 1985. — P. 45—46.
89. Alberts D. S., Pens Y. M., Chen H. S. et al. Therapeutic synergism of hyperthermia — cis-platinum in a mouse tumor model // J. Nat. Cancer Inst. — 1980. — 65, N 2. — P. 455—461.
90. Alfieri A. A., Hahn E. W., Kim J. H. Role of cell-mediated immunity in tumor eradication by hyperthermia // Cancer Res. — 1981. — 41, N 4. — P. 1301—1305.
91. Amichetti M., Valdaghi R., Pani G. Metastatic melanoma: new prospects with combination of local hyperthermia: preliminary notes // RAYS (Roma). — 1982. — 7, N 2. — P. 113—117.
92. Antman K. H., Blum R. H., Wilson R. E. et al. Survival of patients with localized high-grade soft tissue sarcoma with multimodality therapy // Cancer. — 1983. — 51, N 3. — P. 396—401.
93. Arcangeli G., Nervi C. The clinical use of experimental parameters to evaluate the response to combined heat and radiation // Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol. — London; Philadelphia: Taylor and Francis, 1984. — vol. 1. — P. 329—332.
94. Arcangeli G., Barocas A., Mauro F. C., Spano M. Multiple daily fractionation (MDP) radiotherapy in association with hyperthermia and/or misonidazole: experimental and clinical results // Cancer. — 1980. — 45, N 11. — P. 2707—2711.
95. Arcangeli G., Cividalli A., Nervi C. et al. Tumor control and therapeutic gain with different schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys. — 1983. — 9, N 8. — P. 1125—1134.

96. *Ardenne M. von.* Krebs-Mehrschritt-Therapie. In-vivo-Theorie des Gärungsstoffwechsels der Krebsgeschwülste.— Berlin : VEB Verl. Volk und Gesundheit, 1971.— 963 S.
97. *Ardenne M.* Selective multiphase cancer therapy: Conceptual aspects and experimental basis // *Adv. Pharmacol. and Chemother.*— 1972.— 10,— P. 339—380.
98. *Ardenne M.* Zyklussynchronisierung von aus G_0 -Fraktion in die proliferative Fraktion überleiteten Krebszellen // *Naturwissenschaften.*— 1973.— 60, N 10.— S. 483—484.
99. *Ardenne M.* On a new physical principle for selective local hyperthermia of tumor tissue // *Cancer therapy hyperthermia radiat.*— Munich : Schwarzenberg, 1978.— P. 96—104.
100. *Ardenne M., Rieger F.* Mathematische in-vivo-Theorie des Gärungsstoffwechsels der Krebsgeschwülste. Die kinetischen Gleichungen der Krebszellen — Übersäuerung in vivo // *Z. Naturforsch.*— 1966.— 216, N 9.— S. 472—482.
101. *Ardenne M., Reitnauer P. G.* Therapie-ergebnisse beim DS-Carcinosarkom der Ratte durch Krebs-Mehrschritt-Therapie mit ergänzender immunologischer Attacke // *Z. Krebsforsch.*— 1971.— 75, N 2.— S. 99—113.
102. *Ardenne M., Reitnauer P. G.* Verstärkung der mit Glukoseinfusion erzielbaren Tumorübersäuerung in vivo durch DL- α -Liponsäure // *Krebsgeschehen.*— 1974.— 6, N 2.— S. 25—32.
103. *Ardenne M., Reitnauer P. G.* Verstärkung der mit Glukose-infusion erzielbaren Tumorübersäuerung in vivo durch Amigdaline und β -Glykosidase // *Arch. Geschwulstforsch.*— 1975.— 45, N 2.— S. 135—145.
104. *Ardenne M., Reitnauer P. G.* The amplification of the selective tumor acidification by local hyperthermia // *Naturwissenschaften.*— 1977.— 64, N 1.— S. 1—3.
105. *Ardenne M., Reitnauer P. G.* Verstärkung der mit Glukoseinfusion erzielbaren tumorübersäuerung in vivo durch Natriumnitroprussid // *Pharmazie.*— 1979.— 34, N 5.— S. 447.
106. *Ardenne M., Reitnauer P. G.* Vergleichende photoelektronische Registrierung des Einstromes von Evansblau in das Blutgefäßsystem von Normalgewebe und von Tumoren mit selektiv ausgelöster Hämostase. Verlangsamung der Farbeinstromes als Gradmesser der mikrozirkulationshemmung // *Arch. Geschwulstforsch.*— 1980.— 50, N 5.— S. 443—462.
107. *Ardenne M., Ardenne Th., Krüger W.* Multistep thermotherapy in cancer treatment // *Proc. Intern. conf. appl. phys. med. and biol., Trieste, 1982.*— Singapore, 1983.— P. 107—140.
108. *Ardenne M., Reitnauer P. G., Rohde K., Westmeyer H.* In-vivo-pH-messungen in Krebs-mikrometastasen bei optimierter übersäuerung // *Z. Naturforsch.*— 1969.— 24, N 12.— S. 1610—1619.
109. *Ardenne M., Reitnauer P. G., Hilse H., Oehme P.* Über den Mechanismus der Verstärkung der übersäuerung von Tumoren durch NAD // *Pharmazie.*— 1978.— 33, N 11.— S. 753—759.
110. *Ashby B. S.* pH Studies in human malignant tumours // *Lancet.*— 1966.— 2, N 7464.— P. 312—315.
111. *Auda S. D., Steinert H. R., Elias E. G., Viravathana T.* Selective tumor heating by shortwave radiofrequency (RF) // *Cancer.*— 1980.— 46, N 9.— P. 1962—1968.
112. *Baker G. M., Wright F. A.* Effects of hypoxia and heat on mammary carcinoma in C3H mice // *Brit. J. Radiol.*— 1976.— 49, N 585.— P. 809—812.
113. *Baker H. W., Snedecor P. A., Goss J. C. et al.* Regional hyperthermia for cancer // *Amer. J. Surg.*— 1982.— 143, N 5.— P. 586—590.
114. *Balch C. M., Murad T. M., Soong S. et al.* Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients // *Cancer.*— 1979.— 43, N 3.— P. 883—888.
115. *Barlogie B., Corry P. M., Drewinko B.* In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiamine platinum (II) and mitomycin C // *Cancer Res.*— 1980.— 40, N 4.— P. 1165—1168.

116. Bass H., Moore J. L., Coakely W. T. Lethality in mammalian cells due to hyperthermia under oxic and hypoxic conditions // *Int. J. Radiat. Biol.*— 1978.— 33, N 1.— P. 57—67.
117. Bauer K. D., Henle K. J. Arrhenius analysis of heat survival curves from normal and thermotolerant CHO cells // *Radiat. Res.*— 1979.— 87, N 3.— P. 251—263.
118. Beck F. F., Musser R., Carr C. J. et al. Glycolysis in tumor tissue. II. The effect of certain sugars on the pH and lactic acid content of Walker sarcoma 319 // *Amer. J. Cancer.*— 1938.— 32, N 3.— P. 434—439.
119. Bender R. A., Dedrick R. L. Cytokinetics aspects of clinical drug resistance // *Cancer Chemother. Repts. Pt. 1.*— 1975.— 59, N 4.— P. 805—809.
120. Pat. 2.117.596 USA. Glass electrode // H. Bender, D. I. Pye.— Publ. 17.05.38.
121. Bender E., Schramm T. Weitere Untersuchungen zur Frage der unterschiedlichen Thermosensibilität von Tumor und Normalzellen in vitro und in vivo // *Arch. Geschwülforsch.*— 1968.— 32, N 3.— S. 245—230.
122. Ben-Hur E., Elkind M. M., Bronk B. V. Thermally enhanced radioresponse of cultured Chinese hamster cells; inhibition of repair of sublethal damage and enhancement of lethal damage // *Radiat. Res.*— 1974.— 58, N 1.— P. 38—51.
123. Bertino J. R., Kowal C. D., Klein M. E. et al. The potential for chemotherapy and hyperthermia // *Front. Radiat. Ther. Oncol.*— 1984.— 18.— P. 162—170.
124. Bhuyan B. K., Day K. J., Edgerton C. E. et al. Sensitivity of different cell lines and of different phases in the cell cycle to hyperthermia // *Cancer Res.*— 1977.— 37, N 10.— P. 3780—3784.
125. Bichel P., Overgaard J. Hyperthermia effect on exponential and plateau ascites tumor cells in vitro dependent on environmental pH // *Radiat. Res.*— 1977.— 70, N 4.— P. 449—454.
126. Bicher H. I. The set-up of a state of the art hyperthermia clinic — Therapeutic, ethical and practical considerations // *Front. Radiat. Ther. Oncol.*— 1984.— P. 153—161.
127. Bicher H. I., Hetzel F. W. Microwave hyperthermia: modifications in tumor microphysiology // *Brit. J. Cancer.*— 1982.— 45, suppl. 5.— P. 139.
128. Bicher H. I., Wolfstein R. S. Microwave hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy, summary experience of 208 multifraction treatment cases // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London ; Philadelphia : Taylor & Francis, 1984.— vol. 1.— P. 363—366.
129. Bicher H. I., Hetzel F. W., Sandhu T. S. Results of a phase I/II clinical trial of fractionated hyperthermia in combination with low dose ionizing radiation // *Hyperthermia: Proc. 1st Annu. Meet. N. Amer. Hypertherm. Group (NAGH).*— New York ; London: Plenum press, 1982.— P. 87—97.
130. Bicher H. I., Wolfstein R. S., Fingerhut A. G. et al. Clinical multified controlled comparison of the hyperthermia and low dose radiation to full dose radiation of chest wall recurrences // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London ; Philadelphia : Taylor & Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 391—394.
131. Bicher H. I., Hetzel F. W., Sandhu T. S. et al. Effects of hyperthermia on normal and tumor microenvironment // *Radiology.*— 1980.— 137, N 2.— P. 523—530.
132. Birkner R., Wachsmann F. Über die Kombination von Röntgenstrahlen und Kurzwellen // *Strahlentherapie.*— 1949.— 79, N 2.— P. 93—102.
133. Bland K. J., Hodge K. M., Bean R. J. et al. Effects of systemic hyperthermia on the growth patterns of experimental neoplasma // *Surgery.*— 1982.— 91, N 4.— P. 452—458.
134. Bleehen N. M. Heat and drugs: current status of thermochemotherapy // *Biology basis radiotherapy.*— Amsterdam; Oxford; New York: Elsevier Sci. Publ. B.V., 1983.— P. 321—332.
135. Bowman R. R. A probe for measuring temperature in radio-frequencyheated material // *IEEE MTT-S Int. Microwave Symp. Dig.*— 1976.— 24, N 1.— P. 43—45.

136. Braasch D. A method to eradicate fibrosarcoma in the rectum of rats by selective hyperthermia // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*—1984.—20, N 9.—P. 859—860.
137. Braun W., Wohlrab W., Zaumseil R.-P. Antineoplastische Chemotherapie beim malignen Melanom // *Experimental klin. Tumorchemotherapie. Spezielle Tumorchemotherapie.*—Berlin, 1980.—S. 247—264.
138. Brezovitch I. A., Young J. H., Wang M. T. Temperature distributions in hyperthermia by electromagnetic induction: A theoretical model for the thorax // *Med. Phys.*—1983.—10, N 1.—P. 57—65.
139. Britt R. H., Lyons B. E., Pounds D. W. *et al.* Feasibility of ultrasound hyperthermia in the treatment of malignant brain tumors // *Med. Instr.*—1983.—17, N 1.—P. 172—177.
140. Bull J. M. C. A review of systemic hyperthermia // *Hyperthermia Radiation Therapie: Chemother. treat. cancer*, 18th annu. cancer symp.—Basel: S. Karger, 1984.—P. 171—176.
141. Bull J. M., Lees D., Schuette W. *et al.* Whole-body hyperthermia: A phase I trial of a potential adjuvant to chemotherapy // *Ann. Int. Med.*—1979.—90, N 4.—P. 317—323.
142. Burk D., Woods M., Hunter J. On the significance of glycolysis for cancer growth, with special reference to Morris rat hepatomas // *J. Nat. Cancer Inst.*—1967.—38, N 6.—P. 839—863.
143. Calderwood S. K., Dickson J. A. Tumor cell kinetics following curative hyperthermia (42°) // *Brit. J. Cancer.*—1976.—34, N 3.—P. 312—313.
144. Calderwood S. K., Dickson J. A. Effect of hyperglycemia on blood flow, pH and response to hyperthermia (42°) C of the Yoshida sarcoma in the rat // *Cancer Res.*—1980.—40, N 12.—P. 4728—4733.
145. Calderwood S. K., Dickson J. A. Influence of tumor volume and cell kinetics on the response of the solid Yoshida sarcoma to hyperthermia (42 °C) // *Brit. J. Cancer.*—1980.—41, N 1.—P. 22—23.
146. Calderwood S. K., Bump E. A., Stevenson M. A. *et al.* Investigation of adenylate energy charge, phosphorylation potential and ATP concentration in cells stressed with starvation and heat // *J. Cell. Physiol.*—1985.—124, N 2.—P. 261—268.
147. Cavaliere R., Ciocatto E. C., Giovanella B. C. *et al.* Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies // *Cancer.*—1967.—20, N 9.—P. 1351—1381.
148. Cavaliere R., Moricca G., Di Filippo F. *et al.* Hyperthermic perfusion 16 years after its first clinical applications // *Henry Ford Hosp. Med. J.*—1981.—21, N 1.—P. 32—36.
149. Ceccarini C., Eagle H. pH as a determinant of cellular growth and contact inhibition // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1971.—68, N 1.—P. 229—233.
150. Chambers R., Ludford R. J. Intracellular hydrogen ion concentration studies. Y. Colorimetric pH of malignant cells in tissue culture // *Proc. Roy. Soc. London.*—1932, 110, B 765.—P. 120—124.
151. Chen T. T., Heidelberger C. Quantitative studies on the malignant transformation of mouse prostate cells by carcinogenic hydrocarbons in vitro // *Int. J. Cancer.*—1969.—4, N 1.—P. 166—178.
152. Chen M., Whistler R. L. Action of 5-Thio-D-glucose and its I-phosphate with hexokinase and phosphoglucosmutase // *Arch. Biochem. and Biophys.*—1975.—169, N 2.—P. 392—396.
153. Christensen D. A. A new non-perturbing temperature probe using semiconductor band shift // *J. Bioenerg.*—1977.—1, N 6.—P. 541—555.
154. Clark W. H., From L., Bernardino E. A., Mihm M. C. The histogenesis and biological behavior of primary malignant melanomas of the skin // *Cancer Res.*—1969.—29, N 3.—P. 705—727.
155. Clark A. W., Robins H. I., Vorpahl J. W. *et al.* Structural changes in murine cancer associated with hyperthermia and lidocaine // *Ibid.*—1983.—43, N 4.—P. 1716—1723.
156. Clawson R. E., Egorin M. G., Fox B. M. *et al.* Hyperthermic modification of cyclophosphamide metabolism in rat hepatic microsomes and liver slices // *Life Sci.*—1981.—28, N 10.—P. 1133—1137.

157. *Coley W. B.* The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases // *Amer. J. Med. Sci.*—1893.—105, N 2.—P. 487—511.
158. *Conway J.* Assessment of a small microwave (2450 MHz) diathermy applicator as suitable for hyperthermia // *Phys. Med. and Biol.*—1983.—28, N 3.—P. 249—256.
159. *Cori C., Cori F.* The carbohydrate metabolism of tumors // *J. Biol. Chem.*—1925.—64, N 1.—P. 11—22.
160. *Corry P. M., Barlogie B., Tilchen E. J., Armour E. P.* Ultrasound induced hyperthermia for treatment of human superficial tumors // *Int. J. Radiat. Oncol., Biol. and Phys.*—1982.—8, N 9.—P. 1225—1229.
161. *Cosset J. M., Dutreix J., Damia E. et al.* Les techniques interstitielles de l'hyperthermie // *Bull. Cancer.*—1981.—68, N 3.—P. 268—272.
162. *Cosset T. M., Dutreix T., Gerbaulet A. et al.* Combined interstitial hyperthermia and brachytherapy: the Institute Gustave Roussy experience // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*—London; Philadelphia: Taylor & Francis, 1984.—Vol. 1.—P. 587—590.
163. *Costa J., Westley R. A., Cilatstein E. et al.* The grading, of the soft tissue sarcomas results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases // *Cancer.*—1984.—53, N 3.—P. 530—541.
164. *Crile J.* Selective destruction of cancers after exposure of heat // *Ann. Surg.*—1962.—156, N 3.—P. 404—407.
165. *Crile J. C.* The effects of heat and radiation of cancer implanted on the feet of mice // *Cancer Res.*—1963.—23, N 2.—P. 372—380.
166. *Critselis A. N., Carvounis C. P.* Intracellular pH of the C3H breast adenocarcinoma (C3HBA): effect of retinoids // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*—1981.—22.—P. 42.
167. *Currie R. W., White F. P.* Characterization of the synthesis and accumulation of a 71-kilodalton protein induced in rat tissues after hyperthermia // *Can. J. Biochem. Cell Biol.*—1983.—61, N 5.—P. 438—446.
168. *Dahl O., Mella O.* Interaction of local hyperthermia (1 hr 44 °C) and doxorubicin, cyclophosphamide and bleomycin on a neurogenic rat cell tumour (BTuA) in vivo // *Proc. 13th Intern. Cancer Congr.*—Seattle, 1982.—P. 281.
169. *Dahl O., Mella O.* Effect of timing and sequence of hyperthermia and cyclophosphamide on a neurogenic rat tumor (BTuA) in vivo // *Cancer.*—1983.—52, N 6.—P. 983—987.
170. *Day C. L., Mihn M. C., Lew R. A.* Prognostic factors for patients with clinical stage I melanoma of intermediate thickness (1,54—3,99 mm). A conceptual model for tumor growth and metastasis // *Ann. Surg.*—1982.—195, N 1.—P. 35—43.
171. *De Horatius R. J., Hosea J. M., Epps D. E. Van et al.* Immunologic functions in human before and after hyperthermia and chemotherapy for disseminated malignancy // *J. Nat. Cancer Inst.*—1977.—58, N 4.—P. 905—912.
172. *Dertinger H., Lücke-Hunle C.* Cytofluorometric studies on an in vitro tumor system after hyperthermic treatment // *Pulse-Cytophotometry.*—1976.—P. 266—272.
173. *Dewey W. C.* Inactivation of Mammalian Cells by Combined Hyperthermia and Radiation // *Front. Radiat. Ther. Oncol.*—1984.—18.—P. 29—40.
- 173a. *Dewey W. C.* Biology and physiology session: summary of discussion // *Cancer Res.*—1984.—44, suppl. 10.—P. 4733—4735.
174. *Dewey D. L., Holden J. L.* Delay in entry into S phase after heat shock // *Cell and Tissue Kinet.*—1984.—17, N 4.—P. 345—350.
175. *Dewey W. C., Thrall D. E., Gillette E. L.* Hyperthermia and radiation — A selective thermal effect of chronically hypoxic tumor cells in vivo // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*—1977.—2, N 1/2.—P. 99—103.
176. *Dewey W. C., Sapareto S. A., Betten D. A.* Hyperthermic radio sensitization of synchronous Chinese hamster cells: relationship between lethality and chromosomal aberrations // *Radiat. Res.*—1978.—76, N 1.—P. 48—59.
177. *Dewey W. C., Freeman M. L., Raaphorst G. P. et al.* Cell biology of hyperthermia and radiation // *Radiation biology and cancer research.*—New York: Raven, 1980.—P. 589—621.

178. *Dickson J. A.* Discussion // Nat. Cancer Inst. Monogr.— 1982.— 61.— P. 544—547.
179. *Dickson J. A., Suzangar M.* In vitro — in vivo studies on the susceptibility of the solid Yoshida sarcoma to drugs and hyperthermia (42 °C) // Cancer Res.— 1974.— 34, N 6.— P. 1263—1272.
180. *Dickson J. A., Ellis H. A.* The influence of tumor volume and the degree of heating on the response of the solid Yoshida sarcoma to hyperthermia (40—42°) // Ibid.— 1976.— 36, N 3.— P. 1188—1195.
181. *Dickson J. A., Oswald B. E.* The sensitivity of a malignant cell line to hyperthermia (42 °C) at low intracellular pH // Brit. J. Cancer.— 1976.— 34, N 3.— P. 262—271.
182. *Dickson J. A., Calderwood S. K.* Effect of hyperglycemia and hyperthermia on the pH, glycolysis and respiration of the Yoshida sarcoma in vivo // J. Nat. Cancer. Inst.— 1979.— 63, N 6.— P. 1371—1381.
183. *Dickson J. A., Shah S. A.* Hyperthermia and the immune response in cancer therapy // Cancer Immunol. and Immunother.— 1980 — 9, N 1.— P. 1—10.
184. *Dickson J. A., Shah S. A., Waggot D. et al.* Tumor eradication in the rabbit by radiofrequency heating // Cancer Res.— 1977.— 37, N 7.— P. 2162—2169.
185. *Dietzel F.* Tumor und Temperatur. Aktuelle Probleme bei der Anwendung thermischer Verfahren in Onkologie und Strahlentherapie.— München etc. : Schwarzenberg, 1975.— 253 S.
186. *Dietzel F., Weber H. J.* Zur Wärmeempfindlichkeit von oxischen und hypoxischen Zellen in einem Tumor // Naturwissenschaften.— 1976.— 63, N 12.— S. 585—586.
187. *Donaldson S. S., Gordon L. F., Hahn G. M.* Protective effect of hyperthermia against the cytotoxicity of actinomycin D on Chinese hamster cells // Cancer treat. Revs.— 1978.— 62, N 10.— P. 1489—1495.
188. *Douple E. B., Strohbehn J. W., DeSieves D. C. et al.* Therapeutic potentiation of cis-dichlorodiamine-platinum (II) and radiation by interstitial microwave hyperthermia in a mouse tumor // Nat. Cancer Inst. Monogr.— 1982.— 61. P. 259—262.
189. *Dreznik Z., Falk L. E., Ambus U. et al.* Treatment of malignant neoplasms with radiofrequency hyperthermia — clinical experience // Recent adv. med. thermol. : Proc. 3rd Intern. Congr. thermol.— New York ; London, 1984.— P. 679—688.
190. *Dubois M., Coppola R., Buchsbaum M. S. et al.* Somatosensory evoked potentials during whole body hyperthermia in humans // Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol.— 1981.— 52, N 2.— P. 157—162.
191. *Dudar T. E., Jain R. K.* Differential response of normal and tumor microenvironment to hyperthermia // Cancer Res.— 1984.— 44, N 2.— P. 605—612.
192. *Eagle H.* The effect of environmental pH on the growth of normal and malignant cells // J. Cell. Physiol.— 1973.— 82, N 1.— P. 1—8.
193. *Eddy H. A.* Alteration in tumor microvasculature during hyperthermia // Radiology.— 1980.— 137, N 2.— P. 515—521.
194. *Edrich J., Jobe W. E., Cacak R. K. et al.* Imaging thermograms at centimeter and millimeter wavelengths // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1980.— 335,— P. 456—471.
195. *Ehrlich P.* Experimentelle Studien an Mausetumoren // Z. Krebsforsch.— 1907.— 5, N 1.— S. 59—81.
196. *Elbadawi A., Linke C. A., Carstesen E. L. et al.* Histomorphologic features of ultrasonic renal injury // Arch. Pathol. Lab. Med.— 1976.— 100, N 2.— P. 199—205.
197. *Elkon D., Fechner R. E., Homzie M. J. et al.* Response of mouse kidney to hyperthermia. Pathology and temperature-dependence of injury // Ibid.— 1980.— 104, N 2.— P. 153—158.
198. *Emami B., Nussbaum G., TenHaken R. K. et al.* Physiological effects of hyperthermia: response of capillary blood flow and structure to local tumor heating // Radiology.— 1980.— 137, N 3.— P. 805—809.
199. *Emami B., Marks I., Perez C. A. et al.* Treatment of human tumors with interstitial irradiation and hyperthermia // Proc. 4th Intern. symp. hyper-

- thermic oncol.— London ; Philadelphia : Taylor & Francis, 1984.— Vol. 1,— P. 583—586.
200. *Emami B., Nussbaum G. H., Hahn N. M. et al.* Histopathological study on the effects of hyperthermia on microvasculature // *Int. J. Radiat. Oncol. and Biol. Phys.*— 1981.— 7, N 3.— P. 343—348.
201. *Emery A. F., Sekins K. M.* The use of heat transfer principles in designing optimal diathermy and cancer treatment modalities // *Int. J. Heat and Mass Transfer.*— 1982.— 25, N 4.— P. 823—834.
202. *Endrich B., Zweifel B. W., Reinhold H. S. et al.* Quantitative studies of microcirculatory function in malignant tissue: influence of temperature on microvascular hemodynamics during the early growth of the BA 1112 rat sarcoma // *Int. J. Radiat. Oncol. and Biol. Phys.*— 1979.— 5, N 11.— P. 2011—2030.
203. *Engelhardt E., Neumann H., Adam G. et al.* Möglichkeiten der Ganzkörperhyperthermie // *Strahlentherapie.*— 1983.— 159, N 1.— S. 99—103.
204. *Enzinger F. M., Weiss S. W.* Soft tissue tumors.— St-Louis etc.:— Mosby, 1983.— 840 p.
205. *Erichsen C., Bolmsjo M., Hugander A. et al.* Local-hyperthermia in combination with occlusion of the hepatic artery by degradable starch microspheres in rats with liver tumor // *Eur. Surg. Res.*— 1983.— 15, suppl. 1.— P. 37—38.
206. *Ericksson A., Albrektsson T., Grane B. et al.* Thermal injury to bone. A vital microscopic description of heat effects // *Int. J. Oral Surg.*— 1982.— 11, N 1.— P. 115—121.
207. *Esch E. P., Cascinelli N., Preda F. et al.* Stage I melanoma of the skin: evaluation of prognosis according to histologic characteristics // *Cancer.*— 1981.— 48, N 7.— P. 1668—1673.
208. *Fajardo L. F.* Pathological effects of Hyperthermia in Normal Tissues // *Cancer Res.*— 1984.— 44, suppl. 10.— P. 4826—4835.
209. *Fajardo L. F., Egbert B., Marmor J.* Effects of hyperthermia in a malignant tumor // *Cancer.*— 1980.— 45, N 3.— P. 613—623.
210. *Fallone B. G., Moran P. R., Podgorsak E. B.* Noninvasive thermometry with a clinical X-ray CT scanner // *Med. Phys.*— 1982.— 9, N 8.— P. 715—721.
211. *Farrel K.* Hyperthermia for malignant disease — A history of medicine note — The work of G. Lakhovsky // *Hyperthermia: Proc. 1st annu. meet. N. Amer. hyperthermia group (NAHG).*— New York ; London : Plenum press, 1982.— P. 9—10.
212. *Payos J. V., Gottlieb C. F., Kim Y. H., Balzano Q.* Computer controlled hyperthermia unit for cancer therapy // *Ibid.*, P. 43—48.
213. *Fazekas J., Nerlinger T.* Clinical hyperthermia and irradiation // *Henry Ford Hosp. Med. J.*— 1981.— 29, N 1, P. 24—27.
214. *Fazekas J. T., Nerlinger R. E., Waterman F. M., Leeper D. B.* Adjuvant Hyperthermia in the irradiation of metastatic tumor masses utilizing 2450 MHz microwaves // *Hyperthermia: Proc. 1st annu. meet. N. Amer. hyperthermia group (NAHG).*— New York ; London : Plenum press, 1982.— P. 99—107.
215. *Feibleman C. E., Stoll H., Maize I. C.* Melanomas of the palm, sole and nailbed: a clinicopathologic study // *Cancer.*— 1980.— 46, N 11.— P. 2492—2504.
216. *Field S. B.* Cellular and tissue effects of hyperthermia and radiation // *The biological basis of radiotherapy.*— Amsterdam: Oxford; New York; Elsevier Sci. Publ. B. V., 1983, P. 287—303.
217. *Field S. B., Bleehen N. M.* Hyperthermia in the treatment of cancer // *Cancer Treat. Rev.*— 1979.— 6, N 1.— P. 63—94.
218. *Field S. B., Hume S. P., Law M. P., Myers R.* The response of tissue to combined hyperthermia and X-rays // *Brit. J. Radiol.*— 1977.— 50, N 1.— P. 129—134.
219. *Fisher G. A., Hahn G. M.* Enhancement of cis-platinum (II) diamminedichloride cytotoxicity by hyperthermia // *Nat. Cancer. Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 255—258.

220. Freeman M. L., Raaphorst G. P., Hapwood L. E., Dewey W. C. The effect of pH on cell lethality induced by Hyperthermic treatment // *Cancer*.— 1980, 45, N 9.— P. 2291—2300.
221. Freeman M. L., Malcolm A. W., Meredith M. J. Decreased intracellular glutathione concentration and increased hyperthermic cytotoxicity in an acid environment // *Cancer Res.*— 1985.— 45, N 2.— P. 504—508.
222. Freeman M. L., Holahan E. V., Highfield M. S. et al. The effect of pH on Hyperthermic and X-ray induced cell Killing // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys.*— 1981.— 7, N 3.— P. 211—216.
223. Friedenthal E., Mendecki J., Botstein C. et al. Microwave thermotherapy in recurrent chest-wall carcinoma // *IEEE MTT-S Intern. microwave symp. dig.* New York, 1983.— P. 198—200.
224. Fuhr J. E. Effect of Hyperthermia on protein biosynthesis in L5178 Y murine leukemic lymphoblasts // *J. Cell. Physiol.*— 1974.— 84, N 3.— P. 365—371.
225. Garvie W. H. H. The influence of blood — sugar levels on the development of experimental tumour metastases // *Brit. J. Surg.*— 1967.— 54, N 3.— P. 229.
226. Gebert G., Friedman S. M. An implantable glass electrode used for pH measurement in working skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.*— 1973.— 34, N 1.— P. 122—124.
227. Gee A. P., Willims A. E., Pettigrew R. T. The effects of whole-body hyperthermia therapy on the general immunocompetence of the advanced cancer patient // *Cancer therapy hyperther. radiation*. Baltimore; Munich: Schwarzenberg, 1978.— P. 340—375.
228. Gerner E. W. Thermotolerance // *Hyperthermia in cancer therapy*.— Boston: Hall, 1983.— P. 141—162.
229. Gerner E. W., Schneider M. J. Induced thermal resistance in HeLa cells // *Nature*.— 1975.— 256, N 5517.— P. 500—502.
230. Gerner E. W., Leith J. T. Interaction of hyperthermia with radiations of different linear energy transfer // *Int. J. Radiat. Biol.*— 1977.— 31, N 2.— P. 283—288.
231. Gerner E. W., Holmes P. W., McCullough J. A. Influence of growth state on several thermal responses of EMT6/Az tumor cells in vitro // *Cancer Res.*— 1979.— 39, N 3.— P. 981—986.
232. Gerner E. W., Boone R., Connor W. G. et al. A transient thermotolerant survival response produced by single thermal doses in HeLa cells // *Ibid.*— 1976.— 36, N 3.— P. 1035—1040.
233. Gerner E. W., Oval J. H., Manning M. K. et al. Dose-rate dependence of heat radiosensitization // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys.*— 1983.— 9, N 10.— P. 1401—1404.
234. Gerweck L. E. Modification of cell lethality at elevated temperatures: The pH effect // *Radiat. Res.*— 1977.— 70, N 2.— P. 224—235.
235. Gerweck L. E., Richards B. Influence of pH on the thermal sensitivity of cultured Human Glioblastoma cells // *Cancer Res.*— 1981.— 41, N 3.— P. 845—849.
236. Gerweck L. E., DeLaney T. F. Persistence of thermotolerance in slowly proliferating plateau phase cells // *Radiat. Res.*— 1984.— 97, N 4.— P. 365—372.
237. Gerweck L. E., Gillette E. L., Dewey W. C. Effect of heat and radiation on synchronous Chinese hamster cells: killing and repairs // *Ibid.*— 1974.— 59, N 2.— P. 139—140.
238. Gerweck L. E., Nygaard T. G., Burlett M. Response of cells to hyperthermia under acute chronic Hypoxic conditions // *Cancer Res.*— 1979.— 39, N 3.— P. 966—972.
239. Gerweck L. E., Richards B., Jennings M. The influence of variable oxygen concentration on the response of cells to heat or X-irradiation // *Radiat. Res.*— 1981.— 85, N 3.— P. 314—320.
240. Gerweck L. E., Richards B., Michaels H. B. Influence of low pH on the development and decay of 42 °C thermotolerance in CHO cells // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys.*— 1982.— 8, N 12.— P. 1935—1941.
241. Gerweck L. E., Dahlberg W. K., Greco B. K. Effect of pH on single or fractionated heat treatment at 42—45° // *Cancer Res.*— 1983.— 43, N 3.— P. 1163—1167.

242. *Giaux G., Prevost B., Delannoy T. et al.* Local radiofrequency hyperthermia (43, 56 MHz) combined with radiotherapy in the treatment of cancer: phases I and II clinical studies — first observations // Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol. London ; Philadelphia ; Taylor&Francis, 1984, vol. 1.— P. 333—336.
243. *Giaux G., Prevost B., Delannoy T. et al.* Local microwave hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of cancer: clinical results // Ibid.— P. 337—340.
244. *Gillette E. L., Eusley B. A.* Effect of heat, radiation and pH on mouse mammary tumor cells // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.— 1983.— 9, N11.— P. 1521—1525.
245. *Giovanella B. C., Mondovi B.* Introduction // Selective Heat Sensitivity of Cancer Cells. Berlin etc.: Springer Verlag, 1977.— P. 1—7.
246. *Giovanella B. S., Morgan A. C., Stehlin J. S., Williams L. J.* Selective lethal effect of supranormal temperatures on mouse sarcoma cells // Cancer Res.— 1973.— 33, N 11.— part. 1. P. 2568—2578.
247. *Goetze O., Schmidt K. H.* Örtliche Homogene Überwärmung Gesunder und Kranker Gliedmassen // Dtsch. Z. Chir.— 1931.— 234, N 4.— S. 623—670.
248. *Gold J.* Metabolic profiles in Human solid tumors. 1 A new technic for utilization of Human solid tumors in cancer research and its application to the anaerobic glycolysis of isologous benign and malignant colon tissues // Cancer Res.— 1966.— 26, N 4, part 1.— P. 695—705.
249. *Goldenberg D. M., Langner M.* Direct and abscopal antitumor action of local hyperthermia // Z. Naturforsch.— 1971.— 268, N 9.— P. 359—361.
250. *Goldfeder A.* Über die in bösartigen Geschwulsten Vorkommenden pH-Werte // Z. Krebsforsch.— 1929.— 29, N 1—2, S. 134—146.
251. *Gottschalk S.* Zur Behandlung des Ulcerirenden Inoperablen Cervixcarcinoms // Cbl. Gynak.— 1889.— 3, N 2.— S. 79—80.
252. *Gonsales F., Amos H.* Effects of naturally occurring sugars on Ehrlich ascites tumor growth in mice // J. Nat. Cancer Inst.— 1977.— 58, N 5.— P. 1519—1522.
253. *Grady E. D., McLaren J., Auda S. P., McGinley P. H.* Combination of internal radiation therapy and hyperthermia to treat liver cancer // South. Med. J.— 1983.— 9, N 10.— P. 1101—1105.
254. *Grogan J. B., Parks L. C., Minaberry D.* Polymorphonuclear leukocyte function in cancer patients treated with total-body hyperthermia // Cancer.— 1980.— 45, N 10.— P. 2611—2615.
255. *Gullino P. M.* Influence of blood supply on thermal properties and metabolism of mammary carcinoma // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1980.— 335.— P. 1—21.
256. *Gullino P. M., Grantham F. H.* The Vascular Space of Growing tumors // Cancer Res.— 1964.— 24, N 10.— P. 1727—1732.
257. *Guy A. W., Chou C. K.* Physical aspects of Localized heating by radiowave and microwaves // Hyperthermia in Cancer Therapy.— Boston : Hall, 1982.— P. 279—304.
258. *Hagander P., Tranberg K.-G., Thorell J. et al.* Models for the insulin response to intravenous glucose // Math. Biosci.— 1978.— 42, N 1.— P. 15—29.
259. *Hahn G. M.* Metabolic aspects of the role of hyperthermia in mammalian cell inactivation and their possible relevance to cancer treatment // Cancer Res.— 1974.— 34, N 11.— P. 3117—3123.
260. *Hahn G. M.* Potential for therapy of grugs and hyperthermia // Ibid.— 1979.— 39, N 6, part 2.— P. 2264—2268.
261. *Hahn G. M.* Comparison of the malignant potential of 10T1/2 cells and transformants with their survival responses to hyperthermia and to amphotericin B // Ibid.— 1980.— 40, N 10.— P. 3703—3767.
262. *Hahn G. M.* Hyperthermia and cancer.— New York ; London : Plenum press, 1982.— 285 P.
263. *Hahn G. M., Shiu E. C.* Effect of pH and elevated temperatures on the cytotoxicity of some chemotherapeutic agents of Chinese hamster cells in vitro // Cancer Res.— 1983.— 43, N 12.— P. 5789—5791.

264. Hahn G. M., Shiu E. C. Protein synthesis, thermotolerance and step down heating // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1985. — 11, N 1.— P. 159—164.
265. Hahn E. W., Feingold S. M., Kim J. H. Repair of normal tissue injury from local hyperthermia // *Radiat. Res.*— 1977.— 70, N 6.— P. 631.
266. Hahn E. W., Alfieri A. A., Kim J. H. Single dose X-irradiation and concomitant hyperthermia on a murine fibrosarcoma // *Cancer.*— 1978.— 42, N 6.— P. 2591—2595.
267. Hahn E. W., Alfieri A. A., Kim J. H. The significance of fractionation regimens in radiation and combined hyperthermia using a murine fibrosarcoma // *Ibid.*— 1978.— 42, N 6.— P. 2596—2599.
268. Hahn E. W., Alfieri A. A., Kim J. H. The significance of local tumor hyperthermia / radiation on the production of disseminated disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys.*— 1979.— 5, N 6.— P. 819—823.
269. Halac S., Roemer R. B., Oleson I. R. et al. Magnetic induction heating of tissue: numerical evaluation of tumor temperature distribution // *Ibid.*— 1983.— 9, N 6.— P. 881—891.
270. Hall R. Treatment of bladder tumors by irrigating with hot saline // *Intern. symp. cancer ther. hypertherm. radiat.*— Washington: ACR, 1975.— P. 302.
271. Hall E. J., Roizin-Towle L. Biological effects of heat // *Cancer Res.*— 1984.— 44, suppl. 10.— P. 4708—4713.
272. Hansen M. G., McGarten A. B. Tumor thickness and lymphocyte infiltration in malignant melanoma of the head and neck // *Amer. J. Surg.*— 1974.— 128, N 5.— P. 557—561.
273. Harde E., Henri P. Sur le pH relatif des tissus des hammiteres etudie in vivo et son role possible dans la genese des tumeurs // *Ann. Inst. Pasteur.*— 1927.— 41, N 7.— P. 1022—1035.
274. Harquindey S., Henderson E. S., Naeher C. Effects of systemic acidification of mice with sarcoma 180 // *Cancer Res.*— 1979.— 39, N 11.— P. 4364—4371.
275. Harisiadis L., Sung D., Hall E. J. Thermal tolerance and repair of thermal damage by cultured cells // *Radiology.*— 1977.— 123, N 2.— P. 505—509.
276. Harisiadis L., Hall E. J., Kraljevic U. et al. Hyperthermia biological studies at cellular level // *Ibid.*— 1975.— 117, N 1.— P. 447—453.
277. Harisiadis L., Sung D., Kessaris N. et al. Hyperthermia and low dose rate irradiation // *Ibid.*— 1978.— 129, N 1.— P. 195—198.
278. Harris M. Stable heat-resistance variations in population of Chinese hamster cells // *J. Nat. Cancer Inst.*— 1980.— 64, N 6.— P. 1495—1501.
279. Harris J. N., Meneses J. J. Effects of hyperthermia on the production and activity of primary and secondary cytolytic T-lymphocytes in vitro // *Cancer Res.*— 1978.— 38, N 4.— P. 1120—1126.
280. Hartenstein R., Pfundmair R., Possinger R. Partialsynchronisation von Tumorzellen in vivo mit Hydroxyharnstoff // *Z. Krebsforsch.*— 1977.— 88, N 3.— S. 261—272.
281. Hassanzadeh M., Charman J. V. Thermal enhancement of bleomycin induced growth delay in a squamous carcinoma of CBA/Ht // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*— 1982.— 18, N 8.— P. 795—797.
282. Haveman J., Hahn G. M. The role of energy in hyperthermia-induced mammalian cell inactivation: a study of the effects of glucose starvation and an uncoupler of oxidative phosphorylation // *J. Cell. Physiol.*— 1981.— 107, N 2.— P. 237—241.
283. Heinmets F. A new approach to microwave hyperthermia therapy for cancer // *Physiol. Chem. Phys.*— 1981.— 13, N 4.— P. 561—564.
284. Heinrich M., Osswald H. Test of multi-step-therapy of cancer (combination of pretreatment with glucose with chemotherapy and whole body hyperthermia) in Walker and DS-carcinoma of rat // *Arch. Geschwulstforsch.*— 1974.— 43, N 4.— S. 310—319.
285. Henderson M. A., Pettigrew R. T. Induction of controlled hyperthermia in treatment of cancer // *Lancet.*— 1971.— 1, N 7712.— P. 1275—1277.
286. Henderson S. D., Kimler B. F., Scanlan M. F. Interaction of hyperthermia and radiation on the survival of synchronous 9L cells // *Radiat. Res.*— 1982.— 92, N 1.— P. 146—159.

287. Henle K. J., Leeper D. B. Interaction of hyperthermia and radiation in CHO cells: recovery kinetics // *Ibid.*— 1976.— 66, N 5.— P. 505—518.
288. Henle K. J., Leeper D. B. The modification of radiation damage in CHO cells by hyperthermia at 40 and 45 °C // *Ibid.*— 1977.— 70, N 4.— P. 415—424.
289. Henle K. J., Dethlefsen L. A. Heat fractionation and thermotolerance: A review // *Cancer Res.*— 1978.— 38, N 7.— P. 1843—1851.
290. Henle K. J., Karamuz J. E., Leeper D. B. Induction of thermotolerance in Chinese hamster ovary cells by high (45°) or low (40°) hyperthermia // *Ibid.*— N 3.— P. 570—574.
291. Henle K. J., Nagle W. A., Moss A. J., Jr. Development of thermotolerance following the oxidation of cellular glutathione // *Radiat. Res.*— 1983.— 94, N 5.— P. 584.
292. Henle K. J., Monson T. P., Moss A. J., Nagle W. A. Protection against Thermal Cell Death in Chinese Hamster Ovary Cells by Glucose, Galactose, or Mannose // *Cancer Res.*— 1984.— 44, N 12.— P. 5499—5504.
293. Henriques F. C. Jr. Studies of thermal injury // *Arch. Pathol.*— 1947.— 43, N 3.— P. 489—502.
294. Herbst M., Sauer R. Zur Tumorbehandlung mit Hyperthermie und Radiotherapie // *Strahlentherapie.*— 1983.— 159, N 2.— S. 93—98.
295. Herman T. S. Temperature dependence of adriamycin, *cis*-diamminedichloroplatinum, bleomycin and 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea cytotoxicity in vitro // *Cancer Res.*— 1983.— 43, N 2.— P. 517—520.
296. Herman T. S., Zukoski Ch. S., Anderson R. M. Review of the current status of whole-body hyperthermia administered by water circulation techniques // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61. — P. 365—369.
297. Herman T. S., Cress A. E., Sweets C. et al. Reversal of resistance to methotrexate by hyperthermia in Chinese hamster ovary cells // *Cancer Res.*— 1981.— 41, N 10.— P. 3840—3843.
298. Herman T. S., Henle K. J., Nagle W. A. et al. Effect of step-down heating on the cytotoxicity of adriamycin, bleomycin and *cis*-diamminedichloroplatinum // *Ibid.*— 1984.— 44, N 5.— P. 1823—1826.
299. Herman T. S., Zukoski Ch. F., Anderson R. M., et al. Whole-body hyperthermia and chemotherapy for treatment of patients with advanced, refractory malignancies // *Cancer Treat. Rep.*— 1982.— 66, N 2.— P. 259—265.
300. Hidvégi E. J., Yatvin M. B., Dennis W. H. et al. Effect of altered membrane lipid composition and procaine on hyperthermic killing of ascites tumor cells // *Oncology.*— 1980.— 37, N 5.— P. 360—363.
301. Hinkelbein W., Neumann H., Engelhardt R. et al. Kombinierte Behandlung nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome mit Strahlentherapie und moderater Ganzkörper-Hyperthermie // *Strahlentherapie.*— 1981.— 157, N 6.— P. 301—304.
302. Hiraoka M., Nohara H., Yoneda K. et al. Thermotherapy for radioresistant tumors. Development of a RF heating device and its clinical application // *Jap. J. Cancer Clin.*— 1981.— 27, P. 1825—1830.
303. Hofer K. G., Mivechi N. F. Tumor cell sensitivity to hyperthermia as a function of extracellular and intracellular pH // *J. Nat. Cancer Inst.*— 1980.— 65, N 3.— P. 621—625.
304. Hofman P., Lagnedijk I. I. W., Schipper I. The combination of radiotherapy with hyperthermia in protocolized clinical studies // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic. oncol.*— London; Philadelphia: Taylor & Francis, 1984.— vol. 1.— P. 379—382.
305. Hohki A. Hyperthermia for head and neck malignant tumors // *Hyperthermia Cancer Ther.*— Tokyo: Cosmos Co. 1985.— P. 49—50.
306. Holley R. W. A unifying hypothesis concerning the nature of malignant growth // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 1972.— 69, N 10.— P. 2840—2841.
307. Hugander A., Bolmsjo M., Haftstrom L. et al. Liver blood flow studies during local hyperthermia. An experimental study in rats // *Clin. Oncol.*— 1983.— 9, N 4.— P. 303—310.

308. Hugander A., Bolmsjö M., Haftstrom L. et al. Effects of local microwave hyperthermia and 5-fluorouracil in treatment of experimental liver cancer // *Anticancer Res.*— 1985.— 5, N 3.— P. 281.
309. Hugander A., Haftstrom L., Jönsson P.-E. et al. Local hyperthermia in treatment of experimental liver tumors // *Cancer.*— 1984.— 53, N 8.— P. 1686—1691.
310. Hugander A., Carlsson G., Haftstrom L. et al. Total body hyperthermia induced by a computerized microwave technique—studies in normal rats and in rats with liver tumors // *Anticancer Res.*— 1983.— 3, N 3.— P. 161—166.
311. Hult R. L., Larson R. E. Dissociation of 5-fluorouracil uptake from intracellular pH in Walker 256 carcinosarcoma // *Cancer treat. rep.*— 1976.— 60, N 7.— P. 867—873.
312. Hume S. P., Marigold J. C. L., Field S. B. The effects of local hyperthermia on the small intestine of mouse // *Brit. J. Radiol.*— 1979.— 52, N 619.— P. 657—662.
313. Hume S. P., Marigold J. C., Michalowski A. The effect of local hyperthermia on nonproliferative compared with proliferative epithelial cells of the mouse intestinal mucosa // *Radiat. Res.*— 1983.— 94, N 3.— P. 252—262.
314. Inch W. R. Direct current potential and pH several varieties of skin neoplasms // *Can. J. Biochem. Physiol.*— 1954.— 32, N 5.— P. 519—525.
315. Iscovich L. M. Malignant melanoma. Comments on epidemiology // *Quiron.*— 1979.— 10, N 1.— P. 15—17.
316. Ishiguro S., Yamaguchi H., Oka Y. et al. Change in energy metabolism in the cell cycle of mouse L cells // *Cell Struct. Funct.*— 1978.— 3, N 4.— P. 331—340.
317. Israel L., Besenval M. Hyperthermie localisée dans le traitement des tumeurs profondes humaines. Experience de 4 années // *Presse med.*— 1984.— 13, N 14.— P. 487—490.
318. Izumi A., Kanayama H., Osaki Y. et al. Effects of hyperthermia on host immunocompetence — immunocompetence in advanced cancer patients treated with total-body hyperthermia // *Jap. J. Cancer Clin.*— 1982.— 28, N 1.— P. 43—48.
319. Jackson D. J., Dickson J. A. Combination hyperthermia (42°) and hyperglycemia in the treatment of the MC7 sarcoma // *Brit. J. Cancer.*— 1979.— 40, N 2.— P. 306.
320. Jähde E., Rajewsky M. F. Tumor-selective modification of cellular microenvironment in vivo. 1. Effect of hyperglycemia on H⁺-ion concentration in normal and malignant tissues // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*— 1981.— 99, N 3.— P. A.—12.
321. Jähde E., Rajewsky M. F. Tumor-selective modification of cellular microenvironment in vivo: effect of glucose infusion on the pH in normal and malignant rat tissues // *Cancer Res.*— 1982.— 42, N 1.— P. 1505—1512.
322. Jähde E., Rajewsky M. F., Baumgärtl H. pH distributions in transplanted neural tumors and normal tissues of BDIX rats as measured with pH microelectrodes // *Ibid.*— P. 1498—1504.
323. Jantak M., Szmigielski S. Alteration of the immune reactions by whole-body and local microwave hyperthermia in normal and tumor-bearing animals // *Brit. J. Cancer.*— 1982.— 45, suppl. 5.— P. 122—126.
324. Jensen C. O. Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen // *Zbl. Bakteriol.*— 1903.— 34, N 1.— S. 28—122.
325. Johnson C. C., Durney C. J., Lords J. L. et al. Fiberoptic liquid crystal probe for absorbed radio-frequency power and temperature measurement in tissue during irradiation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1975.— 247.— P. 527—531.
326. Johnson R. J. R., Sandhu T. S., Hetzel F. W. et al. A pilot study to investigate skin and tumor thermal enhancement ratios of 41.5—42.0 °C hyperthermia with radiation // *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*— 1979.— 5, N 7.— P. 947—953.
327. Joiner M. C., Steel G. G., Stephens T. C. The response of two mouse tumors to hyperthermia with CCNU or melphalan // *Brit. J. Cancer.*— 1982.— 45, N 1.— 17—26.

328. *Joshi D. S., van der Scheuren E., Deys B. F. et al.* Factors influencing the interaction — between hyperthermia and ionizing radiation with respect to mammalian cell reproductive death // *Int. J. Radiat. Biol.*— 1976.— 29, N 1.— P. 184.
329. *Joos G.* Die aktuelle Blut- und Gewebsreaktion des normalen und krebserkrankten Organismus und ihr Verhalten bei experimenteller Azidose // *Frankfurt. Z. Pathol.*— 1930.— 39, N 1/3.— S. 254—276.
330. *Jung H., Kölling H.*, Induction of thermotolerance and sensitization in CHO cells by combined hyperthermic treatments at 40 and 43 °C // *Eur. J. Cancer.*— 1980.— 16, N 12.— P. 1523—1528.
331. *Jurga L., Klvana M., Matula P. et al.* Importance of determinations of serum hexokinase, aldolase and lactate dehydrogenase, activities and of the lactate / pyruvate quotient in the diagnosis of malignant tumors // *Neoplasma.*— 1978.— 25, N 1.— P. 95—106.
332. *Kachani Z. F. C., Sabin A. B.* Reproductive capacity and viability at higher temperatures of various transformed hamster cell lines // *J. Nat. Cancer. Inst.*— 1969.— 43, N 1.— P. 469—480.
333. *Kai H., Ueo H., Sugimachi K. et al.* Hyperthermo-chemo-radiotherapy and esophageal carcinoma // *Hypertherm. Cancer Ther.*— Tokyo : Cosmos Co.— 1985.— P. S4—S7.
334. *Kahler H., Robertson W. V. B.* Hydrogen-ion concentration of normal liver and hepatic tumors // *J. Nat. Cancer. Inst.*— 1943.— 3, N 5.— P. 495—501.
335. *Kahler H., Moore B.* pH of rat tumors and some comparisons with the lisamine-green circulation test // *Ibid.*— 1962.— 28, N 3.— P. 561—568.
336. *Kal H. B., Hahn G. M.* Kinetic responses of murine sarcoma cells to radiation and hyperthermia in vivo and in vitro // *Cancer Res.*— 1976.— 36, N 6.— P. 1923—1929.
337. *Kal H. B., Hatfield M., Hahn G. M.* Cell cycle progression of murine sarcoma cells after X-irradiation of heat shock // *Radiology.*— 1975.— 117, N 4.— P. 215—217.
338. *Kaminskas E.* Ribonucleotide depletion in glucose-deprived tumor cells — the role of RNA synthesis // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*— 1979.— 88, N 3.— P. 1391—1397.
339. *Kamura T., Nielsen O. S., Overgaard J. et al.* Development of thermotolerance during fractionated hyperthermia in a solid tumor in vivo // *Cancer Res.*— 1982.— 42, N 5.— P. 1744—1748.
340. *Kang M. S., Song C. W., Lewitt S. H.* Role of vascular function in response of tumors in vivo to hyperthermia // *Ibid.*— 1980.— 40, N 4.— P. 1130—1136.
341. *Kang M. S., Rhee J. G., Levitt S. H. et al.* Cytocidal effect of hyperthermia on tumor cells in vivo // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 157—159.
342. *Kase K., Hahn G. M.* Differential heat response of normal and transformed human cells in tissue culture // *Nature.*— 1975.— 255, N 5505.— P. 228—230.
343. *Kase K., Hahn G. M.* Comparison of some response to hyperthermia by normal human diploid cells and neoplastic cells from the same origin // *Eur. J. Cancer.*— 1976.— 12, N 6.— P. 481—491.
344. *Kato H.* Instruments and measurements // *Modificat. radiosens. cancer treat.*— Tokyo : Acad. press, 1984.— P. 315—334.
345. *Kato N., Hosoi M., Koeda K. et al.* Clinical limits of totalbody hyperthermia for advanced malignancies // *Hypertherm. cancer ther.*— Tokyo : Acad. press, 1985.— P. 70—71.
346. *Kato N., Hosoi M., Kohyama M. et al.* Preliminary clinical results of combination thermotherapy with RF heating and totalbody hyperthermia // *Ibid.*— P. 66—67.
347. *Kim J. H., Kim S. H., Hahn E.* Thermal enhancement of the radiosensitivity using cultured normal and neoplastic cells // *Amer. J. Roentgenol., Radium Ther. and Nucl. Med.*— 1974.— 121, N 6.— P. 860—864.
348. *Kim S. H., Kim J. H., Hahn E. W.* Enhanced killing of hypoxic tumor cells by hyperthermia // *Brit. J. Radiol.*— 1975.— 48, N 573.— P. 872—874.

349. Kim S. H., Kim J. H., Hahn E. W. The enhanced killing of irradiated HeLa cells in synchronous culture by hyperthermia // *Radiat. Res.*— 1976.— 66, N 3.— P. 337—345.
350. Kim S. H., Kim J. H., Hahn E. W. Selective potentiation of hyperthermic killing of hypoxic cells by 5-thio-D-glucose // *Cancer Res.*— 1978.— 38, N 9.— P. 2935—2938.
351. Kim J. H., Hahn E. W., Akmed S. A. Combination hyperthermia and radiation therapy for malignant melanoma // *Cancer.*— 1982.— 50, N 2.— P. 478—482.
352. Kim J. H., Hahn E. W., Antlich P. P. Radiofrequency hyperthermia for clinical cancer therapy // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 339.
353. Kim S. H., Kim J. H., Hahn E. W. *et al.* Selective killing of glucose and oxygen-deprived HeLa cells by hyperthermia // *Cancer Res.*— 1980.— 40, N 10.— P. 3459—3462.
354. Kim J. H., Kim S. H., Alfieri A. A. *et al.* Quercetin an inhibitor of lactate transport and a hyperthermic sensitizer of HeLa cells // *Ibid.*— 1984.— 44, N 1.— P. 102—106.
355. Kim J. H., Hahn E. W., Akmed S. A. *et al.* Clinical study of the sequence of combined hyperthermia and radiation therapy of malignant melanoma // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic. oncol.*— London ; Philadelphia : Taylor & Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 387—390.
356. Kirsch R., Schmidt D. Klinische und experimentelle Erfahrungen mit der Mehrschritt-Therapie // *Dtsch. Zbl. Chir.*— 1966.— 91, N 12.— S. 1297.
357. Kitagawa V., Kuroiwa V. Change in intracellular pH of rat liver during azo-dye carcinogenesis // *Life Sci.*— 1976.— 18, N 3.— P. 441—450.
358. Klein H. Relevance of chemically induced synchronization of cell cycle to chemotherapy of human solid tumors // *Proc. 11th Intern. cancer congr.*— Florence, 1974.— Vol. 5.— P. 208—216.
359. Klein H. O., Adler D., Doering M. *et al.* Investigations on pharmacologic induction of partial synchronization of tumor cell proliferation: its relevance for cytostatic therapy // *Cancer Treat. Rev.*— 1976.— 60.— P. 1959.
360. Klein M. E. Altered sensitivity to hyperthermia in two methotrexate resistant sublines // *Clin. Res.*— 1980.— 28, N 4.— P. 526A.
361. Koga S., Kishimoto H., Tanaka K., Kawaguchi H. Clinical and pathologic evaluation of patients with recurrence of gastric cancer more than five years postoperatively // *Amer. J. Surg.*— 1978.— 136, N 3.— P. 317—321.
362. Koga S., Hamazoe R., Maeta M. *et al.* Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug // *Cancer Res.*— 1984.— 44, N 5.— P. 1840—1842.
363. Kohno I., Kaneshige E., Fujiwara K. *et al.* Thermochemotherapy (TC) for gynecologic malignancies // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London ; Philadelphia : Taylor & Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 753—756.
364. Korb H. Weitere Untersuchungen zur Frage der Erhöhung der Wirkung von Röntgenstrahlen durch Kurzwellenhyperthermierung // *Strahlentherapie.*— 1942.— 72, N 3.— S. 220—243.
365. Kubota Y. Hyperthermic therapy of the urinary bladder cancer: combination therapy with hyperthermia, radiation and bleomycin // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London ; Philadelphia : Taylor & Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 779—782.
366. Kubota Y., Shuin T., Miura T. *et al.* Treatment of bladder cancer with a combination of hyperthermia, radiation and bleomycin // *Cancer.*— 1984.— 53, N 1.— P. 198—202.
367. Legendijk J. J. W. A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye, especially retinoblastoma // *Phys. Med. and Biol.*— 1982.— 27, N 11.— P. 1313—1324.
368. Lambert R. A. Demonstration of the greater susceptibility to heat of sarcoma cells as compared with actively proliferating connective tissue cells // *J. Amer. Med. Assoc.*— 1912.— 59, N 32.— P. 2147—2148.
369. Landry J., Chretien P., Bernier D. *et al.* Thermotolerance and heat shock proteins, induced by hyperthermia in rat liver cells // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1982.— 8, N 1.— P. 59—62.

370. Larkin J. M. A clinical investigation of total — body hyperthermia as cancer therapy // *Cancer Res.*— 1979.— 39, N 6. part 1.— P. 2252—2254.
371. Larkin J. M., Edwards W. S., Smith D. E. et al. Systemic thermotherapy: Description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects // *Cancer.*— 1977.— 40, N 6. — P. 3155—3159.
372. Larkin J. M. A clinical investigation of total — body hyperthermia as cancer therapy // *Cancer Res.*— 1979.— 39, N 6.— P. 2252—2254.
373. Laval F., Michel S. Enhancement of hyperthermia — induced cytotoxicity upon ATP deprivation // *Cancer Lett.*— 1982.— 15, N 1.— P. 61—65.
374. Law M. P., Ahier R. G., Field S. B. et al. The response of the mouse ear to heat applied alone or combined with X-rays // *Brit. J. Radiol.*— 1978.— 51, N 1.— P. 132—138.
375. Leeper D. B. Recovery of macromolecular synthesis in CHO cells following hyperthermia at 45 °C // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*— 1976.— 17. — P. 167.
376. Lee Y.-T. Loco-regional recurrent melanoma // *Cancer Treat. Revs.*— 1980.— 7, N 1.— P. 59—72.
377. Leeper D. B., Karamur J. E., Henle K. J. Effect of inhibition of macromolecular synthesis on the induction of thermotolerance // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*— 1977.— 18.— P. 139.
378. Leibel S. A., Tronbaugh R. F., Wara W. M. et al. Soft tissue sarcomas of the extremities survival and patterns of failure with conservative surgery and postoperative irradiation compared to surgery alone // *Cancer.*— 1982.— 50, N 6.— P. 1076—1083.
379. Le Veen H. H., Ahmed N., Piccone V. A. et al. Radio-frequency therapy: clinical experience // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1980.— 335.— P. 362—371.
380. Levine E. M., Robbins E. B. Differential temperature sensitivity of normal and cancer cells in culture // *J. Cell. Physiol.*— 1970.— 76, N 3.— P. 373.
381. Lewin W., Blair P. M. Pettigrew technique of inducing wholebody hyperthermia // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 377—379.
382. Li G. C. Thermal biology and physiology in clinical hyperthermia: current status and future needs // *Cancer Res.*— 1984.— 44, suppl. 10.— P. 4886.
383. Li G. C., Hahn G. M. A proposed operational model of thermotolerance based on effects of nutrients and the initial treatment temperature // *Ibid.*— 1980.— 40, N 12.— P. 4501—4508.
384. Li G. C., Shiu E. C., Hahn G. M. Recovery of cells from heat— induced potentially lethal damage: effects of pH and nutrient environment // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1980.— 6, N 4.— P. 577—582.
385. Li G. C., Peterson N. S., Mitchell H. K. Induced thermal tolerance and heat shock protein synthesis in chinese hamster ovary cells // *Brit. J. Cancer.*— 1982.— 45, suppl. 5.— P. 132—136.
386. Li G. C., Peterson N. S., Mitchell H. K. Induced thermal tolerance and heat shock protein synthesis in chinese hamster ovary cells // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1982.— 8, N 1.— P. 63—67.
387. Li D. J., Wang C. Q., Qui S. L. et al. Intraluminal microwave hyperthermia in the combined treatment of esophageal cancer: a preliminary report of 103 patients // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 419—421.
388. Li R. Y., Zhang T. Z., Lin S. Y. et al. Effect of hyperthermia combined with radiation in the treatment of superficial malignant lesion in 90 patients // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London ; Philadelphia : Taylor & Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 395—397.
389. Lindberg R. D., Martin R. G., Romsdahl M. M. et al. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft tissue sarcomas // *Cancer.*— 1981.— 47, N 9.— P. 2391—2397.
390. Lindholm C. E., Kjellen E., Lundberg T. et al. Microwave induced hyperthermia and radiotherapy. Clinical results // *Proc. 4th Intern symp. hypertherm. oncol.*— London ; Philadelphia : Taylor & Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 341.
391. Linke C., Elbadawi A., Netto V. et al. Effect of marked hyperthermia upon the canine bladder // *J. Urol.*— 1972.— 107.— P. 599—602.
392. Loeb L. Über Transplantation von Tumoren // *Virchows Arch. A.*— 1903.— 172, N 2.— S. 345—368.

393. Loshek D. D., Orr J. S., Solomonidis E. Interaction of hyperthermia and radiation: temperature coefficient of interaction // *Brit. J. Radiol.*— 1977.— 50, N 598.— P. 902—907.
394. Love R., Soziano R. Z., Walsh R. J. Effect of hyperthermia on normal and neoplastic cells in vitro // *Cancer Res.*— 1970.— 30, N 11.— P. 1525.
395. Lücke-Huhle C. Hyperthermic response of tetraploid chinese hamster cells with respect to growth phase and cell-to-cell contact // *Cancer Ther. Hypertherm. Radiat.*— Baltimore; Munich: Schwarzenberg, 1978.— P. 261—263.
396. Luk K. H., Purser Ph. R., Castro J. R. et al. Clinical experiences with local microwave hyperthermia // *Biol. Phys.*— 1981.— 7, N 6.— P. 615—619.
397. Lunec J., Cresswell S. R. Heat induced thermotolerance expressed in the energy metabolism of mammalian cells // *Radiat. Res.*— 1983.— 93, N 5.
398. Lutton J. D., Kopac M. J. Cartesian diver studies on respiration and glycolysis of high and low sarcoma lines // *Cancer Res.*— 1974.— 34, N 11.— P. 1564.
399. Lyons B. E., Britt R. H., Strohbehn J. W. Localized hyperthermia in the treatment of malignant brain tumors using an interstitial microwave antenna assay // *IEEE Trans. Bio-Med. Eng.*— 1984.— 31, N 1.— P. 53—62.
400. Maeta M., Koga S., Hamazoe R. et al. Total-body hyperthermia combined with anticancer chemotherapy for far-advanced gastrointestinal cancer // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London; Philadelphia: Taylor&Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 795—798.
401. Moidhof R., Jellinghaus W., Schultze B. et al. Experimentelle und theoretische Untersuchungen zur Erzeugung einer teilsynchron proliferierenden Zellpopulation mit Vincristin in vivo // *Dtsch. med. Wochenschr.*— 1975.— 100, N 1.— S. 54—56.
402. Mallick G., Banerjee S. K., Shrivastava G. C. Effects of glucose feeding on tumor development in vivo // *Brit. J. Cancer.*— 1968.— 22, N 1.— P. 110.
403. Mann B. D., Storm F. K., Morton D. L. et al. Predictability of response to clinical radiotherapy by the clonogenic assay // *Cancer.*— 1983.— 52, N 8.— P. 1389—1394.
404. Manning M. R., Cetas Th. C., Miller R. C. et al. Clinical hyperthermia: results of phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy // *Ibid.*— 1982.— 49, N 2.— P. 205—216.
405. Mantravadi R. V. P., Trippon M. J., Patel M. K. et al. Limb salvage in extremity soft-tissue sarcoma: combined modality therapy // *Radiology.*— 1984.— 152, N 2.— P. 523—526.
406. Mäntylä M. J., Kuikka J., Rekonen A. Regional blood flow in human tumors with special reference to the effect of radiotherapy // *Britt. J. Radiol.*— 1976.— 49, N 580.— P. 335—338.
407. Marchal C., Bey P., Mets et al. Treatment of superficial human cancerous nodules by local ultrasound hyperthermia // *Brit. J. Cancer.*— 1982.— 45, N 3.— P. 243—245.
408. Marmor J. B. Interactions of hyperthermia and chemotherapy in animals // *Cancer Res.*— 1979.— 39, N 6, part 2.— P. 2269—2276.
409. Marmor J. B., Hahn N., Hahn G. M. Tumor cure and cell survival after localized radiofrequency heating // *Cancer Res.*— 1977.— 37, N 3.— P. 879.
410. Marmor J. B., Kozak D., Hahn G. M. Effects of systemically administered bleomycin or adriamycin with local hyperthermia on primary tumor or lung metastases // *Cancer Treat Reports.*— 1979.— 63, N 8.— P. 1279—1290.
411. Marmor J. B., Pounds D., Hahn G. M. Clinical studies with ultrasound-induced hyperthermia // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 333.
412. Marmor J. B., Pounds D., Hahn N. et al. Treating spontaneous tumors in dogs and cats by ultrasound-induced hyperthermia // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1978.— 4, N 7.— P. 967—973.
413. Martijn H., Oldhoff J., Oosterhuis J. W. et al. Indications for effective groin dissection in clinical stage I patients with malignant melanoma of the lower extremity treated by hyperthermic regional perfusion // *Cancer.*— 1983.— 52, N 8.— P. 1526—1534.
414. Martinez A. A., Meshorer A., Meyer J. L. et al. Thermal sensitivity and thermotolerance in normal porcine tissues // *Cancer Res.*— 1983.— 43, N 5.

415. Maskie R. M. The pathogenesis of cutaneous malignant melanoma // Brit. Med. J.—1983.—287, N 6388.—P. 1568—1569.
416. Matsuda T., Hatakeyama M., Ishiwata J. et al. Clinical significance of combined application of RF hyperthermia and radiation therapy // Hypertherm. cancer ther.—Tokyo: Cosmos Co, 1985.—P. 7—8.
417. McGovern V. J. The classification of melanoma and its relationship with prognosis // Pathology.—1970.—2, N 1.—P. 85—98.
418. Mella O., Dahl O. Timing of combined hyperthermia and 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea of cis-diammineidichloroplatinum in BDIX rats with BT₄A tumors // Anticancer Res.—1985.—5, N 3.—P. 259—263.
419. Mendecki J., Friedenthal E., Botstein C. et al. Hyperthermia induction by 27-Megahertz radiofrequency in cancer therapy // Nat. Cancer Inst. Monogr.—1982.—61.—P. 465—468.
420. Merino O. R., Peters L. J., Mason K. A. et al. Effect of hyperthermia on the radiation response of the mouse jejunum // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.—1978.—4.—N 3.—P. 407—414.
421. Meyer J. L. Hyperthermia as an anticancer modality — A historical perspective // Front. Radiat. Ther. Oncol.—1984.—18.—P. 1—22.
422. Meyer K. R., Hopwood L. E., Gillette E. L. The response of mouse adenocarcinoma cells to hyperthermia and irradiation // Radiat. Res.—1979.—78, N 1.—P. 98—107.
423. Meyer K. R., Hopwood L. E., Gillette E. L. The thermal response adenocarcinoma cells at low pH // Eur. J. Cancer.—1979.—15, N 10.—P. 1219—1222.
424. Meyn R. E., Corry P. M., Hatcher S. E. et al. Thermal enhancement of DNA damage in mammalian cells treated with cis-diammine dichloroplatinum (II) // Cancer Res.—1980.—40, N 4.—P. 1136—1139.
425. Miller R. C., Leith J. T., Veomett R. C. et al. Potentiation of radiation myelitis in rats by hyperthermia // Brit. J. Radiol.—1976.—49, N 586.—P. 895.
426. Mills M. D., Meyn R. E. Hyperthermic potentiation of unrejoined DNA strand breaks following irradiation // Radiat. Res.—1983.—95, N 3.—P. 327—338.
427. Mitchell J. B., Russo A., Kinsella T. J. et al. Glutathione elevation during thermotolerance induction and thermosensitization by glutathione depletion // Cancer Res.—1983.—43, N 3.—P. 987—991.
428. Mivechi N. F., Hofer K. G., Hofer M. G. Influence of hypoxia and acidity on thermal radiosensitization and direct heat induced death of BP-8 sarcoma cells // Radiology.—1981.—138, N 2.—P. 465—471.
429. Miyakoshi J., Heki E., Kano E. Cellular responses to hyperthermia and radiation in chinese hamster cells // Modificat. radiosens. cancer treat.—Tokyo: Acad. press, 1984.—P. 335—350.
430. Mizuno S., Amagai M., Ishida A. Synergistic cell killing by antitumor agents and hyperthermia in cultured cells // Gann.—1980.—71, N 3.—P. 471—478.
431. Mondovi B., Santoro A. S., Strom R. et al. Increased immunogenicity of Ehrlich ascites cells after heat treatment // Cancer.—1972.—30, N 4.—P. 885—888.
432. Mondovi B., Strom R., Rotilio G. et al. The biochemical mechanism of selective heat sensitivity of cancer cells. 1. Studies on cellular respiration // Eur. J. Cancer.—1969.—5, N 2.—P. 129—136.
433. Mondovi B., Agro A. F., Rotilio G. et al. The biochemical mechanism of selective heat sensitivity of cancer cells. 2. Studies on nucleic acids and protein synthesis // Ibid.—1969.—5, N 2.—P. 137—146.
434. Morgan J. E., Bleehen N. M. Response of EMT6 multicellular tumor spheroids to hyperthermia and cytotoxic drugs // Brit. J. Cancer.—1981.—43, N 5.
435. Moritz A. R., Henriques F. C. Studies of thermal injury. 2. The relative importance of time and surface temperature in the causation of cutaneous burns // Amer. J. Pathol.—1947.—23, N 4.—P. 695—720.
436. Morton D. L., Eilberg F. R., Weisenburger T. H. et al. Limb salvage using preoperative intraarterial adriamycin and radiation therapy for extremity soft tissue sarcomas // Austr. N. Z. J. Surg.—1978.—48, N 1.—P. 56—59.
437. Muckle D. S., Dickson J. A. Hyperthermia (42°) as an adjuvant to radiotherapy and chemotherapy in the treatment of the allogeneic VX2 carcinoma in the rabbit // Brit. J. Cancer.—1973.—27, N 4.—P. 307—315.

438. Murthy A. K., Harris J. R., Belli J. A. Hyperthermia and radiation response of plateau phase cells. Potentiation and radiation damage repair // *Radiat. Res.*— 1977.— 70, N 2.— P. 241—247.
439. Murthy M. S., Keer H. N., Travis J. D. et al. Effect of localized hyperthermia on TA3Ha tumor transplanted subcutaneously in the tails of mice // *Cancer Res.*— 1984.— 44, N 9.— P. 3836—3840.
440. Naeslund J., Swenson R.-E. Investigations on the pH of malignant tumors in mice and humans after the administrations of glucose // *Acta obstet. et Gynecol. scand.*— 1953.— 32, N 3.— P. 359—367.
441. Nagara H., Iida H., Mac M. et al. Clinical trial of extracorporeal systemic hyperthermia combined with administration of *cis*-platinum // *Hypertherm. cancer ther.*— Tokyo : Cosmos Co, 1985.— P. 64—65.
442. Nagara H., Chino R., Yokoyama M. et al. Extracorporeally induced systemic hyperthermia in far advanced malignancy // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London ; Philadelphia : Taylor&Francis, 1984.— vol. 1.
443. Nagle W. A., Moss A. J., Baker M. L. Increased lethality from hyperthermia at 42 °C for hypoxic chinese hamster cells heated under conditions of energy deprivation // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 107—110.
444. Naiditch W. P., Cunninham D. D. Hexose uptake and control of fibroblast proliferation // *J. Cell. Physiol.*— 1977.— 92, N 3.— P. 319—332.
445. Nasoni R. L., Bowen T., Dewhirst M. W. et al. In vivo temperature dependence of the speed of sound in mammalian tissue and its possible use in hyperthermia // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 501—504.
446. Nauts H. C., Fowler G. A., Bogatko F. H. A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (Coley's toxins) on malignant tumors in man // *Acta med. scand.*— 1953.— 145, suppl. 276.— P. 1—103.
447. Nauts H. C., Swift W. E., Coley B. L. Treatment of malignant tumors by bacterial toxins as developed by the late William B. Coley in light of modern research // *Cancer Res.*— 1946.— 6, N 2.— P. 205—216.
448. Neumann H. A., Fiebig H. H., Löhr G. W. et al. Hyperthermie und Chemotherapieresistenz. Experimentelle Befunde // *Beitr. Oncol.*— 1984.— 18.— P. 452—460.
449. Nielsen O. S. Recovery from hyperthermic damage and development of thermotolerance in unfed plateau-phase cells in vitro // *J. Nat. Cancer Inst.*— 1981.— 66, N 1.— P. 61—66.
450. Nielsen O. S. Effect of fractionated hyperthermia on hypoxic cells in vitro // *Int. J. Radiat. Biol.*— 1981.— 39, N 1.— P. 73—82.
451. Nielsen O. S. Fractional hyperthermia and thermotolerance // *Danish Med. Bull.*— 1984.— 31, N 5.— P. 376—390.
452. Nielsen O. S., Overgaard J. Effect of extracellular pH on thermotolerance and recovery of hyperthermic damage in vitro // *Cancer Res.*— 1979.— 39, N 7, part 1.— P. 2772—2778.
453. Nielsen O. S., Overgaard J., Kamura T. Influence of thermotolerance on the interaction between hyperthermia and radiation in a solid tumors in vivo // *Brit. J. Radiol.*— 1983.— 56, N 663.— P. 267—273.
454. Nilsson P., Persson B., Kjellen E. et al. Technique for microwave-induced hyperthermia in superficial human tumors // *Acta radiol. oncol.*— 1982.— 21, N 2.— P. 235—239.
455. Nussbaum G. H., Goodman R. A., Bruce A. A. Improved applicator — patient coupling in microwave-induced hyperthermia // *Med. Phys.*— 1983.— 10, N 9.— P. 897—898.
456. Ohnoshi T., Ohnuma T., Beranek J. T. et al. Combined cytotoxicity effect of hyperthermia and anthracycline antibiotics on human tumor cells // *J. Nat. Cancer Inst.*— 1985.— 74, N 2.— P. 275—281.
457. Okumura Y., Reinhold H. Heat sensitivity of rat skin // *Eur. J. Cancer.*— 1978.— 14, N 11.— P. 1161—1166.
458. Okuneff N. Über das Saure-Basengleichgewicht bei den Prozessen des Tumorstwachstums // *Z. Krebsforsch.*— 1933.— N 3.— S. 283—288.
459. Olch A., Kaiser L., Siberman A. et al. Blood flow in human tumors during hyperthermia therapy: demonstration of vasoregulation and an applicable physiological model // *J. Surg. Oncol.*— 1983.— 23, N 1.— P. 125—132.

460. Oleson J. R., Heusinkveld R. S., Manning M. R. Hyperthermia by magnetic induction. 2. Clinical experience with concentric electrodes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys.*— 1983.— 9, N 4.— P. 549—556.
461. Orth R. E., Swidler H. J., Zazakov M. S. Survival of pleomorphic sarcoma-37 transplanted virgin female DBA/2J mice: hyperthermia and hyperglycemia, alone and in combination with drugs // *J. Pharm. Sci.*— 1977.— 66, N 4.— P. 437—438.
- 461a. Osinski S. P., Bubnovskaja L. N. Verstärkung der Tumorübersäuerung unter Bedingungen von künstlicher Hyperglykämie mit Hilfe anorganischen Phosphats // *Arch. Geschwulstforsch.*— 1984.— 54, N 6.— S. 463—469.
462. Ossowski L., Sachs L. Temperature sensitivity of polyoma virus, induction of cellular DNA synthesis and multiplication of transformed cells at high temperature // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 1967.— 58, N 1.— P. 1938.
463. Ostrow S., Echo D. van, Egarin M. et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics in patient receiving whole-body hyperthermia // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1972.— 61.— P. 401—403.
464. Overgaard J. Ultrastructure of a murine mammary carcinoma exposed to hyperthermia in vivo // *Cancer Res.*— 1976.— 36, N 4.— P. 983—995.
465. Overgaard J. Influence of extracellular pH on the viability and morphology of tumor cells exposed to hyperthermia // *J. Nat. Cancer Inst.*— 1976.— 56, N 6.— P. 1243—1250.
466. Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo // *Cancer.*— 1977.— 39, N 6.— P. 2637—2646.
467. Overgaard J. The effect of local hyperthermia alone, and in combination with radion, on solid tumors // *Proc. 2nd Intern. symp. cancer ther. hypertherm. radiat.*— Baltimore : Munich : Schwarzenberg, 1978.— P. 49—61.
468. Overgaard J. Biological effect of 27, 12-MHz short-wave diathermie heating in experimental tumors // *IEEE Trans. Microwave Theory and Techn.*— 1978.— 26, N 4.— P. 523—529.
469. Overgaard J. Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys.*— 1980.— 6, N 11.— P. 1507.
470. Overgaard J. Radiation treatment of malignant melanoma // *Ibid.*— 1980.— 6, N 1.— P. 41—44.
471. Overgaard J. Effect of hyperthermia on the hypoxic fraction in an experimental mammary carcinoma in vivo // *Brit. J. Radiol.*— 1981.— 54, N 639.— P. 245—249.
472. Overgaard J. Hyperthermic modifications of the radiation response in solid tumors // *Biol. bases clin. implicat. tumor radioresist.*— New York : Masson, 1983.— P. 337—352.
473. Overgaard K., Overgaard J. Investigations on the possibility of a thermic tumor therapy. 1. Short-wave treatment of a transplanted isologous mouse mammary carcinoma // *Eur. J. Cancer.*— 1972.— 8, N 1.— P. 65—78.
474. Overgaard K., Overgaard J. Pathology of heat damage // *Proc. Intern. symp. cancer ther. hypertherm. radiat.*— 1975.— P. 115—127.
475. Overgaard J., Poulsen H. S. Effect of hyperthermia and environmental acidity on the proteolytic activity in murine ascites tumor cells // *J. Nat. Cancer Inst.*— 1977.— 58, N 4.— P. 1159—1161.
476. Overgaard J., Nielsen O. S. The role of tissue environmental factors on the kinetics and morphology of tumor cells exposed to hyperthermia // *Thermal characteristics tumors.*— New York : Acad. Sci. 1980.— P. 254—280.
477. Overgaard J., Nielsen O. S. The importance of thermotolerance for the clinical treatment with hyperthermia // *Radiother. Oncol.*— 1983.— 1, N 2.— P. 167—178.
478. Overgaard J., Suit H. D., Walker A. M. Multifractionated hyperthermia treatment of malignant and normal tissue in vivo // *Cancer Res.*— 1980.— 40, N 6.— P. 2045—2050.
479. Palzer R., Heidelberger C. Influence of drugs and synchrony on the hyperthermic killing of HeLa cells // *Ibid.*— 1973.— 33, N 2.— P. 422—427.
480. Parker D. L. Application of NMR imaging in hyperthermia: An evaluation

- of the potential for localized tissue heating and noninvasive temperature monitoring // IEEE Trans. Bio-Med. Eng.—1984.—31, N 2.—P. 161.
481. Parks L. C., Minaberry D., Smith D. P. *et al.* Treatment of far advanced bronchogenic carcinoma by extracorporeally induced systemic hyperthermia // J. Thorac. and Cardio. Surg.—1979.—78, N 6.—P. 883—892.
 482. Parks L. C., Smith Q. V. Systemic hyperthermia by extracorporeal induction: techniques and results // Hyperthermia in cancer therapy.—Boston: Med. publ., 1983.—P. 407—445.
 483. Partridge H. M., Bowles J. A. G., Goldfeder A. Determination of the pH of normal and malignant tissues with the glass electrode and vacuum tube null indicator // J. Lab. and Clin. Med.—1934.—19, N 10.—P. 1100—1105.
 484. Percy J. F. Heat in the treatment of carcinomas of the uterus // Surg. Gynecol. Obstet.—1916.—22, N 1.—P. 77—79.
 485. Perez C. A., Sapareto S. A. Clinical results of irradiation combined with local hyperthermia // Cancer Res.—1984.—44, suppl. 10.—P. 4818—4825.
 486. Perez C. A., Emami B., Gerichten D. von. Clinical results with irradiation and local microwave hyperthermia in cancer therapy // Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncology.—London; Philadelphia: Taylor&Francis, 1984.—Vol. 1.—P. 398—402.
 487. Petrowicz O., Scheiblich J., Crucius A. *et al.* High-frequency transmitter for the localized heat treatment of the prostate gland // Nat. Cancer Inst. Monogr.—1982.—61, P. 473—476.
 488. Poole D. T. Intracellular pH of the Ehrlich ascites tumour cells as it is affected by sugars and sugar derivatives // J. Biol. Chem.—1967.—242, N 16.—P. 3231—3736.
 489. Querquin J. L., Palas L., Fournet-Fayas C. *et al.* Comparative studies of various microwave applicator systems based on simulation of hyperthermia on phantoms, post-operative specimens and direct measurements on breast cancer patients // 15th Annu. Microwave Power Symp. (Jowa, May 1980). Jowa, 1980.—P. 52—56.
 490. Rajagopalan B., Greenleaf J. F., Johnson S. A., Bahra R. C. Variation of acoustic speed with temperature in various excised human tissues studied by ultrasound computerized tomography // IEEE Trans. Sonics and Ultrasonics.—1980.—27, N 3.—P. 227—233.
 491. Rajaratnam S., Smith E., Stratford I. J., Adams G. E. Thermotolerance in Chinese Hamster cells under oxic conditions after chronic culture under hypoxia // Brit. J. Cancer.—1981.—43, N 4.—P. 551—553.
 492. Rampen F. H., Houten W. A. van, Hop W. C. Incisional procedures and prognosis in malignant melanoma // Clin. and Exp. Dermatol.—1980.—5, N 2.—P. 313—320.
 493. Rand R. W., Snow H. D., Brown W. J. Thermomagnetic surgery for cancer // J. Surg. Res.—1982.—23, N 1.—P. 177—183.
 494. Rauen H. M., Friedrich M., Norpoth K. Die Beziehung zwischen Milchsäurekonzentration und Gewebs-pH bei DS-Carcinosarkom der Ratte // Z. Naturforsch.—1967.—22, N 10.—S. 1018—1020.
 495. Rauen H. M., Friedrich M., Norpoth K. Messungen zur Manipulation der Glucoseabhängigen Tumorsauerung in vivo // Ibid.—1968.—23, N 11.—P. 1461—1475.
 496. Rao P. N., Engelberg J. HeLa cells: Effect of temperature on the life cycle // Science.—1965.—148, N 3673.—P. 1092—1094.
 497. Rappaport D. S., Song C. W. Blood flow and Intravascular volume of mammary adenocarcinoma 13726A and normal tissues of rat during and following hyperthermia // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.—1983.—9, N 4.—P. 539—547.
 498. Reeves O. Mechanism of acquired resistance to acute heat shock in cultured mammalian cells // J. Cell Physiol.—1972.—79, N 1.—P. 157—159.
 499. Reid B. O., Maron K. A., Withers H. R., West J. Effects of Hyperthermia and Radiation on Mouse Testis Stem Cells // Cancer Res.—1981.—41, N 11.—P. 4453—4457.
 500. Reinhold H. S., Berg-Block A. Enhancement of thermal damage to "sandwich"

- tumors by additional treatment // Proc. First. meet. eur. group hyperthermia radiat. oncol.— Milan : Masson Italia, 1980.— P. 179—183.
501. Reinhold H. S., Zee J. van der, Faithfull N. S. et al. Use of the Pomp-Siemens hyperthermia cabin // Nat. Cancer Inst. Monogr.— 1982.— 61. — P. 371.
 502. Reiss M., Hochwald A. Experimentelle Beeinflussung des Tumorstoffwechsels am Lebenden Tier // Med. Klin.— 1932.— 28, N 40.— S. 1391—1395.
 503. Reitnauer P. G. Zur Methode der Übersauerung von Tumoren in vivo // Z. med. Labortechn.— 1972.— 13, N 1.— S. 5—39.
 504. Rhee J. G., Song C. W., Lovitt S. H. Changes in thermosensitivity of mouse mammary carcinoma following hyperthermia in vivo // Cancer Res.— 1982.— 42, N 11.— P. 4485—4489.
 505. Rigotti E., Fontana D., Negri G. L. et al. Results of hyperthermia on bladder carcinomas of the dog // J. Urol. Nephrol.— 1977.— 83, N 3.— P. 175—184.
 506. Risca R., Todorutiu C. Influence of glucose on the development of experimental metastases // Brit. J. Cancer.— 1974.— 30, N 3.— P. 241—245.
 507. Robins H. J., Steeves R. A., Miller R. H., Yatvin M. B. The differential sensitivity of murine AKR leukemia and normal bone marrow cells to hyperthermia and lidocaine // Radiat. Res.— 1982.— 91, N 3.— P. 321.
 508. Robins H. J., Dennis W. H., Slattery J. S. et al. Systemic lidocaine enhancement of hyperthermia-induced tumor regression in transplantable murine tumor models // Cancer Res.— 1983.— 43, N 7.— P. 3187—3191.
 509. Robins H. J., Dennis W. H., Martin P. A. et al. Potentiation of differential hyperthermic sensitivity of AKR leukemia and normal bone marrow cells by lidocaine or thiopental // Cancer.— 1984.— 54, N 12.— P. 2831—2835.
 510. Robinson J. E., Wisenberg M. J., McCready W. A. Radiation and hyperthermia response of normal tissue in situ // Radiology.— 1974.— 113, N 1.— P. 195—198.
 511. Robinson J. E., McCulloch D., McCready W. A. Blood perfusion of murine tumors at normal and hyperthermal temperatures // Nat. Cancer Inst. Monograph.— 1982.— 61, — P. 211—215.
 512. Rockwell S. Response of EMT 6 mouse mammary tumor cells to treatment with hyperthermia in vitro // Radiat. Res.— 1977.— 70, N 3.— P. 633.
 513. Rofstad E. K., Brustad T. Effect of hyperthermia on human melanoma cells heated either as solid tumors in athymic nude mice or in vitro // Cancer.— 1982.— 50, N 7.— P. 1304—1308.
 514. Roizin-Towle L., Hall E. J., Capuano L. Interaction of hyperthermia and cytotoxic agents // Nat. Cancer Inst. Monograph.— 1982.— 61.— P. 149—152.
 515. Rose W. C., Veras G. H., Laster W. R., Schabel F. M. Evaluation of whole body hyperthermia as an adjunct to chemotherapy in murine tumors // Cancer Treat. Revs.— 1979.— 63, N 8.— P. 1311—1325.
 516. Ross W. C. J. Biological alkylating agents.— London : Butterworths, 1962.— 254 c.
 517. Rottinger E. M., Mendonca M. Range of maximal tolerance of human glial cells to pH and hyperthermia // Nat. Cancer Inst. Monograph.— 1982.— 61.— P. 131—132.
 518. Rümke Ph. Malignant melanoma // Cancer Chemother. Repts.— 1979.— 189, N 2.— P. 412—423.
 519. Ryu K. H., Song C. W. Changes in lactic acid content in tumors by hyperthermia // Radiat. Res.— 1982.— 91, N 3.— P. 319—320.
 520. Samaras G. M., Cheung A. Y. Microwave hyperthermia for cancer therapy // CRC Crit. Rev. Bioceng.— 1981.— 5, N 1.— P. 123—184.
 521. Sapareto S. A., Hopwood L. E., Dewey W. C. Combined effects of X-irradiation and hyperthermia on CHO-cells for various temperatures and orders of application // Radiat. Res.— 1978.— 73, N 2.— P. 221—233.
 522. Sapareto S. A., Hopwood L. E., Dewey W. C. et al. Thermotolerance and progression of CHO cells at hyperthermic temperatures // Ibid.— 1977.— 70, N 3.— P. 631.
 523. Sapareto S. A., Hopwood L. E., Dewey W. C. et al. Effects of hyperthermia on survival and progression of chinese hamster ovary cells // Cancer Res.— 1978.— 38, N 4.— P. 393—400.
 524. Sapozink M. D., Palos B., Goffinet D. R., Hahn G. M. Combined continuous

- ultra low dose rate irradiation and radiofrequency hyperthermia in the C3H Mouse // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1983.— 9, N 9.— P. 1357—1365.
525. Sauer H., Wilmanns W. Derzeitige Stand der Synchronisationstherapie von malignen Tumoren und akuten Leukämien // *Klin. Wochenschr.*— 1976.— 54, N 5.— S. 197—202.
526. Schamhart D. H. J., Poll K. W. von de, Wijk R. van. Comparative studies of glucose metabolism in HTC, RLC, MHC and Reuber H35 rat hepatoma cells // *Cancer Res.*— 1979.— 39, N 3.— P. 1051—1055.
527. Scheid P., Kunze P. Continuous vital pH-measurement in animal tumors under (additional) metabolic stress // *Acta Unio Int. Contra Cancrum.*— 1962.— 18, N 1—2.— P. 256—258.
528. Schlag H., Lücke-Huhle C. Cytokinetics studies on the effect of hyperthermia on chinese hamster lung cells // *Eur. J. Cancer.*— 1976.— 12, N 10.— P. 827.
529. Schulman N., Hall E. J. Hyperthermia: its effects on proliferative and plateau phase cell cultures // *Radiology.*— 1974.— 113, N 1.— P. 209—211.
530. Scott R. S., Johnson R. J. R., Story K. V. et al. Local hyperthermia on combination with definitive radiotherapy: increased tumor clearance reduced recurrence rate in extended follow-up // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys.*— 1984.— 10, N 12.— P. 2119—2123.
531. Scott R. S., Johnson R. J. R., Kowal H. et al. Hyperthermia in combination with radiotherapy: a review of five years experience in the treatment of superficial tumors // *Ibid.*— 1983.— 9, N 10.— P. 1327—1333.
532. Selawry O. S., Carlson J. S., Moore G. E. Tumor response to ionizing rays of elevated temperatures // *Amer. J. Roentgenol.*— 1958.— 80, N 6.— P. 833.
533. Senapati N., Houchens D., Olejra A. et al. Ultrasonic hyperthermia and drugs as therapy for human tumor xenografts // *Cancer Treat. Revs.*— 1982.— 66, N 8.— P. 1635—1639.
534. Sertich G. J., Fuller D. J. M., Gerner E. W. Biochemical studies on the thermal sensitivity of chinese hamster cells growing in defined medium // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 81—83.
535. Servadio C., Leln Z. Hyperthermia in the treatment of prostate cancer // *Prostate.*— 1984.— 5, N 2.— P. 205—211.
536. Shah S. A. Participation of the immune system in regression of a rat MC7 sarcoma by hyperthermia // *Cancer Res.*— 1981.— 41, N 5.— P. 1742—1747.
537. Shah S. A., Dickson J. A. Effect of hyperthermia on the immunocompetence of VX2 tumor-bearing rabbits // *Ibid.*— 1978.— 38, N 10.— P. 3225—3531.
538. Shah S. A., Jain R. K., Finney P. L. Enhanced metastasis formation by combined hyperthermia and hyperglycemia in rats bearing Walker 256 carcinosarcoma // *Cancer Lett.*— 1983.— 19, N 2.— P. 317—323.
539. Shah S. A., Finney P. L., Malley J. A. et al. Modification of blood flow in W256 carcinoma by hyperglycemia and hypervolemia: a thermal probe method // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*— 1981.— 22.— P. 60.
- 539a. Shapot V. S. Biochemical aspects of tumours growth.— Moscow: Mir, 1980.— 334 p.
540. Shen R.-N., Wu H., Wang J. et al. Combination of hyperthermia with radiation in the treatment of cancer. 1. Preliminary report on twenty-four patients // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 423—425.
541. Shiu M. H., Turnbull A. D., Nori D. et al. Control of locally advanced extremity soft tissue sarcomas by function-saving resection and brachytherapy // *Cancer.*— 1984.— 53, N 6.— P. 1385—1392.
542. Short J. G., Turner P. E. Physical hyperthermia and cancer therapy // *Proc. IEEE.*— 1980.— 68.— P. 133—142.
543. Shrivastav S., Kaelin W. G., Joines W. T. et al. Microwave hyperthermia and its effect on tumor blood flow in rats // *Cancer Res.*— 1983.— 43, N 10.— P. 4665—4669.
544. Silberman A. W., Morgan D. E., Storm F. R. et al. Localized magnetic—loop induction hyperthermia of the rabbit brain // *J. Surg. Oncol.*— 1982.— 20, N 1.— P. 174—178.
545. Sm D., Oleson I., Grochowski K. J. An update of the University of Arizona human clinical hyperthermia experience including estimates of therapeutic

- advantage // Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.— London ; Philadelphia : Taylor&Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 367—370.
546. *Sim D. A., Dewhirst M. W., Oleson I. R. et al.* Estimating the therapeutic advantage of adequate heat // *Ibid.*— P. 359—362.
 547. *Slotman G. J., Milazzo J., Jain R. et al.* The effect of radiofrequency hyperthermia on the Ca755 murine adenocarcinoma // *Cancer.*— 1980.— 46, N 9.— P. 1992—1995.
 548. *Smith G. V., MacMillan R., Stribling J.* Intraperitoneal approach to regional hyperthermia — possible anticancer applications // *World J. Surg.*— 1983.— 7, N 4.— P. 732—737.
 549. *Song C. W.* Physiological factors in hyperthermia // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982b.— 61.— P. 169—176.
 550. *Song C. W.* Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review // *Cancer Res.*— 1984.— 44, suppl. 10.— P. 4721—4730.
 551. *Song C. W., Guertin D. P., Levitt S. H.* Potentiation of cytotoxicity of 5-thio-D-glucose on hypoxic cells by hyperthermia // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1979.— 5, N 7.— P. 965—970.
 552. *Song C. W., Rhee J. G., Levitt S. H.* Effect of hyperthermia on hypoxic cell fraction in tumor // *Ibid.*— 1982.— 8, N 6.— P. 851—856.
 553. *Song C. W., Kang M. S., Rhee J. G. et al.* Effects of hyperthermia on vascular function in normal and neoplastic tissues // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1980.— 335.— P. 37—47.
 554. *Song C. W., Kang M. S., Rhee J. G. et al.* Effect of hyperthermia on vascular function, pH and cell survival // *Radiology.*— 1980.— 137, N 3.— P. 795.
 555. *Song C. W., Kang M. S., Rhee J. G. et al.* Vascular damage and delayed cell death in tumors after hyperthermia // *Brit. J. Cancer.*— 1980.— 41, N 2.— P. 309—312.
 556. *Song C. W., Kim J. H., Rhee J. G. et al.* Effect of X-irradiation and hyperthermia on vascular function in skin and muscle // *Radiat. Res.*— 1983.— 94, N 4.— P. 405—415.
 557. *Sparks F. C., Breeding H.* Effect of microwave or waterbath hyperthermia on tumor growth // *Surg. Forum.*— 1977.— 28, N 2.— P. 141—143.
 558. *Spiro I. J., Denman D. J., Dewey W. C.* Effect of hyperthermia on CHO DNA polymerases α and β // *Radiat. Res.*— 1982.— 89, N 1.— P. 134—149.
 559. *Stauffer P. R., Cetas T. C., Jones R. C.* System for producing localized hyperthermia in tumors through magnetic induction heating of ferromagnetic implants // *Nat. Cancer Inst. Monograph.*— 1982.— 61.— P. 483—487.
 560. *Stehlin J. S., Jr.* Hyperthermia perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities // *Surg. Gynecol. Obstet.*— 1969.— 129, N 3.— P. 305—308.
 561. *Stehlin J. S., Giovanella B. C., Gutierrez A. E. et al.* 15 year's experience with hyperthermic perfusion for treatment of soft tissue sarcoma and malignant melanoma of the extremities // *Hypertherm. radiat. ther. : Chemother. treat. cancer. 18th annu. cancer symp.*— Basel, 1984.— P. 177—182.
 562. *Stewart F. A., Denekamp J.* Fractionation studies with combined X-rays and hyperthermia in vivo // *Brit. J. Radiol.*— 1980.— 53, N 628.— P. 346.
 563. *Storm F. K., Morton D. L.* Hyperthermia: Adjunctive modality for hepatic infusion chemotherapy // *Semin. Oncol.*— 1983.— 10, N 3.— P. 223—227.
 564. *Storm F. K., Elliot R. S., Harrison W. H. et al.* Clinical RF hyperthermia by magnetic-loop induction: a new approach to human cancer therapy // *IEEE Trans. Microwave Theory and Techn.*— 1982.— 30.— P. 1149—1158.
 565. *Storm F. K., Elliot R. S., Harrison W. H. et al.* Radiofrequency hyperthermia of advanced human cancer // *J. Surg. Oncol.*— 1981.— 17, N 2.— P. 91.
 566. *Storm F. K., Roe D. J., Hildebrand-Zanki S. et al.* Natural thermal resistance of human tumor cells and the role of prostaglandins // *Surgery.*— 1983.— 94, N 2.— P. 376—383.
 567. *Storm F. K., Baker H. W., Scanlon E. F. et al.* Magnetic induction hyperthermia: results of a 5-year multiinstitutional national cooperative trial in advanced cancer patients // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London; Philadelphia : Taylor&Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 843—846.
 568. *Streffler C., Hengstebeck S., Tamulevicius P.* Metabolic studies in an experi-

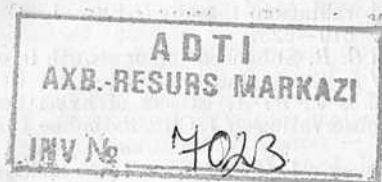
- mental tumor and liver of mice after hyperthermia and glucose // *Strahlentherapie*.— 1981.— 157, N 7.— P. 623.
569. *Strohbehn J. W., Tremblay B. S., Douple E. B. et al.* Evaluation of an invasive microwave antenna system for heating deep-seated tumors // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 489—491.
 570. *Strom R., Crifo C., Rossi-Fanelli A. et al.* Biochemical aspects of heat sensitivity of tumor cells // *Selective heat sensitive cancer cells*.— Berlin etc.: Springer, 1977.— P. 7—35.
 571. *Subjeck J. R., Sciandra J. J., Chao C. G. et al.* Heat shock proteins and biological response to hyperthermia // *Brit. J. Cancer*.— 1982.— 45, suppl. 5.
 572. *Sugaar S., LeVeon H. H.* A histopathologic study on the effects of radiofrequency thermotherapy on a malignant tumors of the lung // *Cancer*.— 1979.— 43, N 2.— P. 767—783.
 573. *Suit H. D.* Hyperthermia in the treatment of tumors // *Proc. Intern. symp. cancer ther. hypertherm. radiat.*— Washington, 1975.— P. 107—114.
 574. *Suit H. D.* Hyperthermic effects on animal tissues // *Radiology*.— 1977.— 123, N 2.— P. 483—487.
 575. *Suit H. D., Gerweck L. E.* Potential for hyperthermia and radiation therapy // *Cancer Res.*— 1979.— 39, N 6, part 1, P. 2290—2298.
 576. *Suit H. D., Sedlacek R. S., Wiggins S.* Immunogenicity of tumor cells inactivated by heat // *Ibid.*— 1977.— 37, N 10.— P. 3836—3837.
 577. *Suit H. D., Proppe K. H., Mankin H. I. et al.* Preoperative radiation therapy for sarcoma of the tissue // *Cancer*.— 1981.— 47, N 9.— P. 2269—2274.
 578. *Survitt E. A., Manning M. R., Aristizabal S. A. et al.* Interstitial thermoradiotherapy in recurrent gynecologic malignancies // *Gynecol. Oncol.*— 1983.— 15, N 1.— P. 95—102.
 579. *Symonds R. P., Wheldon T. E., Clarke B. C. et al.* A comparison of the response to hyperthermia of murine haemopoietic stem cells (CFU-3) and L1210 leukaemia cells: enhanced killing of leukaemic cells in presence of normal marrow cells // *Brit. J. Cancer*.— 1981.— 44, N 5.— P. 682—691.
 580. *Szczepanski L., Trott K. R. von.* The combined effect of bleomycin and hyperthermia on the adenocarcinoma 284 of the C3H mouse // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*— 1981.— 17, N 9.— P. 997—1000.
 581. *Takahashi M., Hiraoka M., Abe M. et al.* Collaborative studies on RF hyperthermia combined with radiotherapy in Japan // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London; Philadelphia; Taylor&Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 317—320.
 582. *Tanaka M., Nakajima T., Tsumura M. et al.* Measured temperature in clinical hyperthermia // *Hypertherm. cancer ther.*— Tokyo: Cosmos Co, 1985.— P. 51—52.
 583. *Tanaka H., Kato H., Ishida T. et al.* Possible application of non-invasive thermometry for hyperthermia using NMR // *Nippon Acta Radiol.*— 1981.— 41, N 9.— P. 897—899.
 584. *Tanaka H., Kato H., Nishida Ts. et al.* Physical basis of RF hyperthermia for cancer therapy. 2. Measurement of distribution of absorbed power from radiofrequency exposure in agar phantom // *J. Radiat. Res.*— 1981.— 22, N 1.— P. 101—108.
 585. *Teicher B. A., Rowal C. D., Kennedy K. A. et al.* Enhanced by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cells // *Cancer Res.*— 1981.— 41, N 3.— P. 1096—1099.
 586. *Ter Haar G., Carnohan P.* A comparison of ultrasonic irradiation and RF inductive heating for clinical localized hyperthermia applications // *Brit. J. Cancer*.— 1982.— 45, suppl. 5.— P. 77—81.
 587. *Thrall D. E., Gillette E. L., Bauman C. L.* Effect of heat on the C3H mouse mammary adenocarcinoma a evaluated in terms of tumor growth // *Eur. J. Cancer*.— 1973.— 9, N 12.— P. 871—875.
 588. *Tsukada K., Noguch S., Hirata S. et al.* A clinical study of local hyperthermia // *Hypertherm. cancer ther.*— Tokyo: Cosmos Co, 1985.— P. 17—18.
 589. *U R., Worde B. T.* Radiothermotherapy in the management of refractory malignant neoplasms: radiobiological rationale, technique and results // *Modific. radiosensit. cancer threat.*— Tokyo: Acad. press, 1984.— P. 415—437.

590. *U R., Noell K. Th., Woodward K. T. et al.* Microwave-induced local hyperthermia in combination with radiotherapy of human malignant tumors // *Cancer*.— 1980.— 45, N 4.— P. 638—645.
591. *Uehara S., Miyoshi M., Hata K.* Clinical experience of hyperthermia on superficial and deep-seated tumors // *Hypertherm. cancer ther.*— Tokyo : Cosmos Co.— 1985.— P. 13—14.
592. *Urano M., Rice L.* Thermal sensitivity of murine tumor cells and hyperthermic tumor eradication // *Cancer Res.*— 1980.— 40, N 3.— P. 959—960.
593. *Urano M., Kahn J.* The change in hypoxic and chronically hypoxic cell fraction in murine tumors treated with hyperthermia // *Radiat. Res.*— 1983.— 96, N 5.— P. 549—559.
594. *Urano M., Kim M. S.* Effect of hyperglycemia on thermochemotherapy of a spontaneous murine fibrosarcoma // *Cancer Res.*— 1983.— 43, N 7.— P. 3041—3044.
595. *Urano M., Kahn J.* Effect of 42 °C hyperthermia on murine normal and tumor tissue // *Ibid.*— 1985.— 45, N 6.— P. 2527—2532.
596. *Urano M., Maher J., Rice L. C. et al.* Response of spontaneous murine tumors to hyperthermia: temperature dependence in two different-sized tumors // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 299—301.
597. *Urano M., Montoya V., Booth A.* Effect of hyperglycemia on the thermal response of murine normal and tumor tissues // *Cancer Res.*— 1983.— 43, N 2.— P. 453—455.
598. *Urano M., Rice L., Kahn J. et al.* Studies on fractionated hyperthermia in experimental animal system. I. The foot reaction after equal doses: heat resistance and repopulation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1980.— 6, N 11.— P. 1519—1523.
599. *Urano M., Kahn J., Booth A. et al.* Fractionated hyperthermia given alone or with radiation // *Front. Radiat. Ther. Oncol.*— 1984.— 18.— P. 41—46.
600. *Vaguine V. A., Tanabe E., Giebler R. H. et al.* Microwave direct-contact applicator system for hyperthermia therapy research // *Cancer Inst. Mongr.*— 1982.— 61.— P. 461—464.
601. *Valet G., Raffael A., Moroder G. et al.* Fast intracellular pH determination in single cells by flow cytometry // *Naturwissenschaften.*— 1981.— 68, N 3.— P. 265—266.
602. *Van den Berg A. P., Wike-Hooley J. L., Berg-Block A. E. van den et al.* Tumors pH in human mammary carcinoma // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*— 1982.— 18, N 5.— P. 457—462.
603. *Van der Zee J., Rhoon G. C., Wike-Hooley J. L. et al.* Wholebody hyperthermia in cancer therapy: a report of a phase I—II study // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*— 1983.— 19, N 9.— P. 1189—1200.
604. *Van der Zee J., Rhoon G. C., Wike-Hooley J. L. et al.* Thermal enhancement of radiotherapy in breast carcinoma // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London; Philadelphia : Taylor&Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 345—348.
605. *Van Dongen G., van der Zande L., Schamhart D. et al.* Comparative studies on the heat-induced thermotolerance of protein synthesis and cell division in synchronized mouse neuroblastoma cells // *Int. J. Radiat. Biol.*— 1984.— 46, N 6.— P. 759—769.
606. *Van Putten L. M., Keizer H. J., Mulder J. H.* Perspectives in cancer research: synchronization in tumor chemotherapy // *Eur. J. Cancer.*— 1976.— 12, N 2.— P. 79—85.
607. *Vaupel P.* Einfluss einer lokalisierten Mikrowellen-Hyperthermie auf die pH-Verteilung in bösartigen Tumoren // *Strahlentherapie.*— 1982.— 158, N 2.— S. 168—173.
608. *Vaupel P., Frinak S., Bicher H. I.* Heterogenous oxygen partial pressure and pH distribution in C3H mouse mammary adenocarcinoma // *Cancer Res.*— 1981.— 41, N 5.— P. 2008—2013.
609. *Vaupel P., Frinak S., Müller-Klieser W. et al.* Impact of localized hyperthermia on the cellular microenvironment in solid tumors // *Nat. Cancer Inst. Monogr.*— 1982.— 61.— P. 207—209.
610. *Vaupel P., Müller-Klieser W., Otte J. et al.* Blood flow tissue oxygenation and

- pH distribution in malignant tumors upon localized hyperthermia // Strahlentherapie.— 1983.— 159, N 1.— P. 73—81.
611. Verma S. P., Wallach D. F. Erythrocyte membrane undergo cooperative pH-sensitive state transitions in the physiological temperature range: evidence from Raman spectroscopy // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1976.— 73, N 12.— P. 3558—3561.
 612. Veronesi U., Cascinelli N. Surgical treatment of malignant melanoma of the skin // World J. Surg.— 1979.— 3, N 3.— P. 279—288.
 613. Veronesi U., Cascinelli N., Morabito A. et al. Prognosis of stage I melanoma of the skin. WHO collaborating centres for evaluation of methods of diagnosis and treatment of melanoma // Int. J. Cancer.— 1980.— 26, N 6.— P. 733.
 614. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D. C. et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities // Cancer.— 1982.— 49, N 11.— P. 2420—2430.
 615. Vidair C. A., Dewey W. C. Evaluation of a Role for Intracellular Na^+ , K^+ , Ca^{2+} and Mg^{2+} in Hyperthermic Cell Killing // Radiat. Res.— 1986.— 105, N 2.— P. 187—189.
 616. Voegtlin C., Fitch R. H., Kahler H. et al. The influence of parenteral administration of certain sugars on the pH of malignant tumors // Nat. Inst. Health Bull.— 1935.— 164, N 1.— P. 1—14.
 617. Voorhees W. D., Babbs C. F. Hydralazine—enhanced selective heating of transmissible veneral tumor implant in dogs // Eur. J. Cancer Clin. Oncol.— 1982.— 18, N 10.— P. 1027—1033.
 618. Vora N., Forell B., Joseph C. et al. Interstitial implant with interstitial hyperthermia // Cancer.— 1982.— 50, N 11.— P. 2518—2523.
 619. Wallach D., Verma S. P., Fookson S. Application of laser, raman and infrared spectroscopy to the analysis of membrane structure: Review // Biochim. et biophys. acta.— 1979.— 559, N 2.— P. 153—208.
 620. Wallen C. A., Michaelson B. M., Wheeler K. T. Cell survival as a determinant of tumor cure 9L subcutaneous tumor following microwave-induced hyperthermia // Eur. J. Cancer Clin. Oncol.— 1982.— 18, N 1.— P. 37—44.
 621. Wanebo H. J., Woodruff J., Fortner J. G. Malignant melanoma of the extremities: a clinicopathologic study using levels of invasion (microstage) // Cancer.— 1975.— 35, N 1.— P. 666—676.
 622. Wang X. Y., Ang H. T., Ma F. X. et al. Late stage malignant tumor treated by local hyperthermia combined with radiotherapy // Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.— London ; Philadelphia : Taylor&Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 321—324.
 623. Warburg O. The metabolism of tumors.— London : Constable coltd., 1930.
 624. Warocquier R., Scherrer K. RNA metabolism in mammalian cells at elevated temperature // Eur. J. Biochem.— 1969.— 10, N 2.— P. 362—370.
 625. Warren S. L. Preliminary study of the effect of artificial fever upon hopeless tumor cases // Amer. J. Roentgenol.— 1935.— 33, N 1.— P. 75—87.
 626. Warters R. L. DNA damage in heated cells // Nat. Cancer Inst. Monogr.— 1982.— 61.— P. 45—47.
 627. Weinhouse S. Metabolism and isozyme alterations in experimental hepatomas // Fed. Proc.— 1973.— 32, N 12.— P. 2162—2167.
 628. Weischedel U., Wieland C. Ergebnisse der kombinierten Hyperthermie-Strahlentherapie maligner Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs // Strahlentherapie.— 1983.— 159, N 1.— P. 90—92.
 629. Weshler Z., Kapp D. S., Lord P. F. et al. Development and decay of systemic thermotolerance in rats // Cancer Res.— 1984.— 44, N 4.— P. 1347—1352.
 630. Westermarck F. Über die Behandlung des ulcerirenden Cervixcarcinom mittelst konstanter Wärme // Cbl. Gynäk.— 1898.— 27.— S. 1335—1339.
 631. Westermarck H. The effect of heat upon rat-tumors // Scand. Arch. Physiol.— 1972.— 52.— P. 257—322.
 632. Westra A., Dewey W. C. Heat shock during the cell cycle of chinese hamster cells in vitro // Int. J. Radiat. Biol.— 1974.— 19, N 3.— P. 467—477.
 633. Wheldon T. S., Hingston E. C., Ledda J. L. Hyperthermia response and thermotolerance capacity of an experimental rat tumor with occluded blood flow // Eur. J. Cancer Clin. Oncol.— 1982.— 18, N 10.— P. 1007—1015.

634. Whistler R. L., Lake W. C. Inhibition of cellular transport process by 5-thio-D-glucopyranose // *Biochem. J.* — 1972.— 130, N 6.— P. 919—925.
635. Wickersheim R. A., Alves R. B. Recent advances in optical temperature measurement // *Ind. Res. and Develop. News*, 1979.— 21, N 1.— P. 82.
636. Wike-Hooley J. L., Zee J. van der, Rhooen G. C. van et al. Human tumor pH changes following hyperthermia and radiation therapy // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*— 1984.— 20, N 5.— P. 619—623.
637. Wile A. G., Nahabedian M. Y., Mason G. R. Enhanced tumor growth in experimental whole body hyperthermia // *J. Surg. Oncol.*— 1983.— 24, N 2.
638. Wills E. J., Findlay J. M., McManus J. P. A. Effects of hyperthermia therapy on the liver. 2. Morphological observations // *J. Clin. Pathol.*— 1976.— 29, N 1.— P. 1—10.
639. Woglom W. H. The reaction of the cancer cell // *J. Cancer Res.*— 1924.— 8, N 1.— P. 34—44.
640. Wondergem J., Haveman J., Schneren E. van der et al. Effect of hyperthermia and misonidazole on the radiosensitivity of a transplantable murine tumor: influence of factors modifying the fraction of hypoxic cells // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1982.— 8, N 9.— P. 1323—1331.
641. Wood T. Lethal effects of high and low temperatures on unicellular organisms // *Adv. Biol. and Med. Phys.*— 1956.— 4, N 2.— P. 119—165.
642. Woods M. W., Wlahakis G. Anaerobic glycolysis in spontaneous and transplanted liver tumors of mice // *J. Nat. Cancer Inst.*— 1973.— 50, N 6.— P. 1497—1511.
643. Xu S., Huang Y., Yin S. et al. Local hyperthermia combined with radiation in the treatment of advanced cancer // *Proc. 4th Intern. symp. hyperthermic oncol.*— London ; Philadelphia : Taylor&Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 325.
644. Yamanaka N., Kato N., Hosoi M. et al. Chemotherapy in combination with hyperthermia // *Hyperthermia cancer Ther.*— Tokyo : Cosmos Co, 1985. P. S22—S25.
645. Yanagawa S., Tsukiyma I., Watai K. et al. Clinical results of hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced superficial neoplasms // *Ibid.*— P. 11—12.
646. Yanagawa S., Tsukiyma I., Watai K. et al. Regional hyperthermia for locally advanced deep-seated malignancy // *Ibid.*— P. 23—24.
647. Yao M., Miwa T., Kubota Y. Comprehensive therapy combined with hyperthermia, radiation, chemotherapy and radical operation for high bladder cancer // *Ibid.*— P. 27—28.
648. Yatvin M. B., Abuirmeileh N. M., Vorpahl J. W. et al. Biological optimization of hyperthermia-modification of tumor membrane lipids // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*— 1983.— 19, N 5.— P. 657—663.
649. Yatvin M. B., Vorpahl J. W., Gould M. N. et al. The effects of membrane modification and hyperthermia on the survival of P-388-cell and V-79-cell // *Ibid.*— 1983, 19, N 9.— P. 1247—1253.
650. Yerushalmi A., Servadio C., Leib Z. et al. Local hyperthermia for treatment of carcinoma of the prostate: a preliminary report // *Prostate.*— 1982.— 3, N 8.— P. 623—630.
651. Yerushalmi A., Shpirer Z., Hod I. et al. Normal tissue response to localized deep microwave hyperthermia in the rabbits prostate: a preclinical study // *Int. J. Radiat. Oncol.*— 1983.— 9, N 1.— P. 77—82.
652. Yoshihara T., Niimoto M., Hirai T. et al. Clinical experience of local hyperthermia combined with ethanol and chemotherapy for patients with advanced esophageal cancer associated with bupass procedure // *Hypertherm. cancer therapy.*— Tokyo : Cosmos Co, 1985.— P. 43—44.
653. Zhao B., Wang X., Zend D. et al. Hyperthermia with radiotherapy for middle and late stage bladder carcinoma // *Proc. 4th Intern. Symp. hyperthermic oncol.*— London ; Philadelphia : Taylor&Francis, 1984.— Vol. 1.— P. 783—784.
654. Zhao B., Wang X., Guo Z. Radiofrequency hyperthermia in combination with perfusion for bladder carcinoma // *Ibid.*— P. 785—788.
655. Zwicker R. D., Sternick E. S. Thermal energy-deposition from a single-loop of whole-body applicator // *Med. Phys.*— 1983.— 10, N 1.— P. 104—108.

ОГЛАВЛЕНИЕ



Введение	3
--------------------	---

Г л а в а 1

Теоретическое и экспериментальное обоснование применения гипертермии при лечении злокачественных новообразований	8
1.1. Термочувствительность опухолевых и нормальных клеток	8
1.2. Микроокружение опухолевых клеток и термочувствительность опухолей	10
1.3. Гипертермия и рост опухолей	28
1.4. Термотолерантность	44
1.5. Механизмы действия гипертермии	50
1.6. Термохимиотерапия	57
1.7. Терморadiотерапия	67

Г л а в а 2

Теоретическое, экспериментальное и клиническое обоснования применения искусственной гипергликемии при лечении злокачественных новообразований	76
2.1. Гипергликемия, pH и рост опухолей	76
2.2. Подкисление опухолей при гипергликемии	84
2.3. Оптимизация метода искусственной гипергликемии	87
2.4. Кровоток в опухоли при гипергликемии	98
2.5. Возможности усиления подкисления опухолей	101
2.6. Кинетика опухолевых клеток при искусственной гипергликемии	107
2.7. Гипергликемия и химиотерапия	115
2.8. Гипергликемия и радиотерапия	125
2.9. Гипергликемия и гипертермия	137
2.10. Клинические результаты	143

Г л а в а 3

Аппараты и методы проведения искусственной управляемой гипертермии	146
3.1. Общая гипертермия	146
3.2. Локальная гипертермия	156
3.3. Термометрия	171

Г л а в а 4

Применение гипертермии и гипергликемии в клинической онкологии	175
4.1. Современное состояние проблемы применения гипертермии в клинике	175
4.2. Комбинированное и комплексное лечение злокачественных опухолей с использованием гипертермических и гипергликемических воздействий	190

Заключение	222
Список литературы	225

