Злокачественные опухоли и физиотерапия

Т.И. ГРУШИНА

ГБУ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения Москвы

Malignant tumours and physiotherapy

T.I. GRUSHINA

State budgetary institution «Moscow Research and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine», Health Department, Moscow

Анализ основных научных исследований по лечению злокачественных опухолей физическими факторами показал, что в настоящее время физические факторы не могут служить альтернативой комплексному традиционному лечению злокачественных опухолей, включающему оперативное, радиологическое и химиотерапевтическое лечение; некоторые физические факторы способны повышать эффективность традиционного лечения, но для определения и доказательства их роли в лечении рака и других злокачественных опухолей необходимы широкие, хорошо организованные рандомизированные клинические исследования.

Ключевые слова: рак, злокачественные опухоли, онкология, противоопухолевое лечение, физические факторы, физиотерапия.

The analysis of the major studies on the treatment of malignant tumours with the application of physical factors has demonstrated that at present time no such factor can serve as an alternative to the standard combined treatment of malignant tumours, including surgery, radio- and chemotherapy. Certain physical factors can be used to improve the efficiency of conventional treatment, but large-scale well-planned randomized clinical trials are necessary to estimate and confirm their role in the treatment of cancer and other malignant tumours.

Key words: cancer, malignant tumours, oncology, anti-tumour treatment, antitumorigenic therapy, physical factors, physiotherapy.

Физиотерапия и онкология до недавнего времени были несовместимыми областями медицины. Первые шаги к сближению сделали онкологи, что объясняется их постоянным поиском новых видов лечения злокачественных опухолей, желанием повысить эффективность противоопухолевого лечения, уменьшить возникающие осложнения, продлить жизнь больных.

В данном обзоре представлены основные научные работы по использованию физических факторов у животных и человека со злокачественными новообразованиями для воздействия на опухолевый процесс.

Лечебное действие солнечной радиации долгие годы связывали с ультрафиолетовым излучением — УФИ (297—400 нм), на долю которого приходится 3% общей энергии Солнца на поверхности Земли. О канцерогенном действии УФИ сообщают многие авторы. Оно хорошо изучено экспериментально. Спектральные пределы канцерогенного действия УФИ у человека 280—340 нм с максимумом при 290—320 нм. В результате исследований по эпидемиологии рака кожи выявлена определенная связь с интенсивностью и длительностью инсоляции. Не подлежат сомнению канцерогенные свойства чрезмерных доз солнечной радиации и УФИ в процессе возникновения рака кожи и базалиом. Более сложная связь между УФИ солнца и заболеваемостью меланомой. В эксперименте воспроизвести процесс возникновения меланомы при УФИ не удается. Предполагают, что УФИ в этиологии меланом выступает в качестве коканцерогена, стимулируя процесс злокачественной трансформации клеток под влиянием других канцерогенов. Существует несколько гипотез механизма канцерогенного действия УФИ [1]. Первая гипотеза исходит из факта избирательного поглощения УФИ нуклеиновыми кислотами с максимумом в области 254—265 нм и белками (280 нм) и из высокой мутагенной активности УФИ. Вторая гипотеза основывается на том, что при длительной инсоляции в коже человека и

© Т.И. Грушина, 2013

Сведения об авторе:

Грушина Татьяна Ивановна — д.м.н., рук. отд. медицинской реабилитации онкологических больных, e-mail: tgrushina@gmail.com

животных образуется эндогенный химический канцероген — продукт фотохимического превращения холестерина [2]. Третья гипотеза предполагает существование активизирующего действия УФИ на латентный онкогенный вирус. Существует также концепция, что УФ-канцерогенез связан с воздействием УФИ на иммунокомпетентную систему организма. Концепция иммунного надзора включает в себя предположение, что атипичные трансформированные клетки с определенной частотой возникают в каждом организме в различных его тканях. При нормальной функции иммунокомпетентной системы они устраняются. И лишь на фоне иммунодепрессии система надзора может оказаться неэффективной. Иммунокомпетентная система реагирует на УФИ: 1) стимуляция неспецифической активности происходит от субэритемных или близких к пороговым эритемных доз; 2) угнетение происходит при дозах, существенно превышающих пороговые [3, 4].

Следовательно, УФ-канцерогенез (либо проканцерогенез) происходит скорее при длительном воздействии УФИ в больших дозах, что облегчает индукцию и прогрессию опухоли. В литературе есть сведения о стимуляции роста трансплантируемых опухолей на фоне длительного УФИ в больших дозах.

А.В. Вадова (1951) определила «порог малигнизации» — 250—570 ч инсоляции или 19 000 эритемных биодоз. Н.М. Данциг (1975) и другие авторы указывали, что УФИ в субэритемных дозах способно повысить противоопухолевую резистентность организма и затормозить рост опухоли.

В литературе существует много противоречивых сведений о комбинированном воздействии УФИ и классических канцерогенов (полициклических углеводородов): либо усиление, либо ослабление канцерогенного эффекта.

В настоящее время можно говорить о двух основных направлениях лазерной биомедицины. Первое — это макродеструкция целостности тканей и клеток, т.е. лазерная хирургия. Второе — это молекулярная фотомедицина, основанная на фотофизических процессах, происходящих в клетках и тканях, т.е. низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛИ). Известно, что лазерное излучение в ультрафиолетовой части спектра обладает мутагенным и цитотоксическим действием на клетки живого как одноклеточного, так и многоклеточного организма. Поэтому внимание исследователей сконцентрировано на тех лазерах, излучение которых не обладает цитотоксическим действием, т.е. лазерах, генерирующих высокоинтенсивное и низкоинтенсивное монохроматическое излучение видимого (400—750 нм) и ближнего инфракрасного (750—1500 нм) (БИК) диапазонов.

Длительное время считали, что НИЛИ применять у онкологических больных в лучшем случае бесполезно, в худшем — опасно из-за вероятного стимулирования роста злокачественной опухоли в связи с общим биостимулирующим действием и способностью повышать пролиферативную активность не только нормальных, но и опухолевых клеток. Изучение эффективности НИЛИ в онкологии было начато в РОНЦ РАМН в 1980—1982 гг. К настоящему времени в мире накоплен значительный материал по экспериментальному изучению и клиническому применению НИЛИ. Обзор экспериментальных работ, сделанный Н.А. Князевым и соавт. [5], свидетельствует о том, что «низкоинтенсивное излучение красной области спектра в дозах, стимулирующих ранозаживление, не только не стимулирует рост экспериментальных опухолей у лабораторных животных, но значительно тормозит его и снижает интенсивность метастазирования. Наиболее выраженный противоопухолевый эффект развивается в случае прямого облучения имплантированных опухолевых клеток, т.е. на ранних стадиях формирования опухоли, а также после прямого облучения опухолей. При этом цитостатический эффект света развивается параллельно со стимуляцией пролиферативных процессов в ране. Противоопухолевое действие других участков видимой области спектра и БИК-света изучено недостаточно, однако имеющиеся данные указывают на то, что эти излучения не стимулируют рост экспериментальных опухолей. Доказано, что курс облучений видимым и БИК-светом усиливает противоопухолевое действие ряда цитостатиков. Механизм действия излучений видимого и БИК-спектра, по мнению большинства авторов, связан с их влиянием на иммунную систему независимо от того, облучали опухоль или здоровые ткани».

Разрабатывается один из методов квантовой гемотерапии для лечения злокачественных новообразований с использованием НИЛИ — внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). Т.М. Литвинова и соавт. [6] изучали влияние ВЛОК и его сочетания с сеансом высокодозной контактной лучевой терапии на рост и метастазирование рака тела матки I стадии. Было показано, что применение ВЛОК у больных раком тела матки уменьшает процессы метастазирования и повышает 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость на 15,9 и 14,3% соответственно по сравнению с аналогичными показателями у пациенток, которым лазерную гемотерапию не проводили. ВЛОК также позволяет снизить в среднем число послеоперационных осложнений на 20,6%, а количество лучевых реакций — на 29,2%. В экспериментах на животных ВЛОК уменьшает скорость роста саркомы-45 у крыс, вызывая в 20% случаев исчезновение опухоли и увеличивая продолжительность жизни, и тормозит процессы метастазирования карциномы легких РЛ-67 у мышей.

По анализам литературы, сделанным В.И. Корепановым [7] и Л.А. Дурновым и соавт. [8], до сих пор

остается неясным действие НИЛИ непосредственно на злокачественные новообразования у человека. Следовательно, самостоятельным методом лечения злокачественных опухолей оно считаться пока не может.

Противовоспалительное, иммуномодулирующее, аналгезирующее, метаболическое, трофико-регенераторное, антиоксидантное, противоотечное действия НИЛИ используются в профилактике и лечении осложнений противоопухолевой терапии у онкологических больных [9—11].

Итак, результаты многих исследований неоднозначные и во многом дискуссионные, но они позволяют надеяться на перспективность лазерной терапии в онкологии.

Метод фотодинамической терапии (ФДТ) был предложен с целью избирательного поражения опухолевой ткани и сохранения окружающих нормальных тканей. Он основан на сочетанном использовании фотосенсибилизатора, повышающего чувствительность злокачественной опухоли к свету, и лазерного излучения, возбуждающего фотосенсибилизатор. Фотосенсибилизатор избирательно накапливается в опухоли. При воздействии на опухоль светом длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, вырабатываются синглетный кислород и другие активные радикалы, оказывающие токсическое действие на опухолевые клетки. НИЛИ приводит к развитию фотохимических реакций с последующей резорбцией опухоли и постепенным замещением ее соединительной тканью.

Метод ФДТ для лечения онкологических больных начал использоваться за рубежом с 1903 г. В России инициатором разработки этого метода был проф. О.К. Скобелкин, а первый отечественный фотосенсибилизатор из группы производных гематопорфиринов (фотогем) был получен в 1990 г. под руководством проф. А.Ф. Миронова. Клиническое применение метода началось в 1992 г. с лечения больных со злокачественными опухолями, не подлежащими традиционному лечению в силу своей распространенности. Затем были созданы фотосенсибилизаторы второго поколения четырех различных классов: препарат из группы фталоцианинов (фотосенс, Россия), препараты на основе 5-АЛК (аласенс, Россия), фотосенсибилизаторы хлоринового ряда (радахлорин, фотодитазин, Россия, фотолон, Беларусь), производные бензопорфина (вертепорфин, визудин, Канада) и разработана отечественная лазерная аппаратура для ФДТ и флюоресцентной диагностики.

За прошедшие годы накоплен значительный опыт применения ФДТ в лечении злокачественных опухолей головы и шеи, базально-клеточного рака кожи, плоскоклеточного рака, внутрикожных метастазов рака молочной железы и меланомы, центрального рака легкого, рака пищевода, желудка, шейки матки, мочевого пузыря, толстого и тонкого кишечника и др. [12—14].

Так, по данным М.Л. Гельфонда и соавт. [15], ФДТ с фотодитазином базально-клеточного рака позволила получить в 100% случаев стойкие ремиссии (длительность безрецидивного периода у 115 пролеченных больных составила 1 год), в том числе при первично-множественном поражении кожи, а при лечении местно-распространенного трахеобронхиального рака у 74% больных был достигнут общий ответ (при 50% полном регрессе эндобронхиального компонента опухоли).

По данным Е.В. Филоненко и соавт. [16], ФДТ является эффективным методом лечения больных начальным раком дыхательных путей и пищеварительного тракта (полная регрессия опухоли получена в 78% наблюдений). Медиана выживаемости в группах больных начальным центральным раком легкого составила 5,05 года; раком пищевода — 4,59 года, раком желудка — 7,31 года. Также автор отмечает, что ФДТ позволяет оказывать паллиативную помощь онкологическим больным с неоперабельной злокачественной стриктурой пищевода и кардиального отдела желудка: применение ФДТ у больных со стенозирующим раком пищевода и желудка позволило достичь эффекта реканализации у 100% пациентов, а медиана выживаемости составила 14 мес.

При местно-распространенном и диссеминированном раке желудка разрабатывается методика интраоперационной фотодинамической терапии с целью снижения риска развития перитонеального канцероматоза, повышения уровня абластики и увеличения безрецидивного периода [16]. Интраоперационная ФДТ также применяется при опухолях головного мозга, опухолевой диссеминации по брюшине и плевре.

Предложена методика внутриплевральной ФДТ при лечении больных злокачественным плевритом, особенно при высоком темпе накопления жидкости в плевральной полости [17]. По данным Д.А. Вурсола [18], внутриплевральная пролонгированная ФДТ не сопровождается серьезными осложнениями и летальностью, частота ее осложнений на 15% ниже, чем в контрольной группе (21,7% против 36,7%). Данная методика при первичном и метастатическом поражении плевры, осложненным злокачественным плевритом, позволяет добиться стойкого эффекта у 93,3% больных и плевродеза на 13,3% выше, чем при использовании внутриплеврального введения блеомицина и тетрациклина.

Метод ФДТ постоянно развивается. Создаются новые образцы современных и доступных источников света [19]. Разрабатываются и внедряются в лечебную практику новые фотосенсибилизаторы и их формы, обладающие хорошей фармакодинамикой, низкой токсичностью, высокой селективностью на-

копления в опухолевой ткани, высоким квантовым выходом синглетного кислорода, устойчивостью при введении в организм и сравнительно быстрым выведением и т.п. [20—23]. Совершенствуются методики ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов, уже разрешенных к клиническому применению. Проводятся исследования по повышению эффективности ФДТ при сочетании ее с лекарственными препаратами или в условиях гипертермии, гипоксии, гамма-терапии [12, 24—26]. Для увеличения селективности и деструкции опухолевых клеток, снижения повреждений нормальных клеток предлагается при ФДТ режим биоуправляемой модуляции интенсивности лазерного воздействия по сигналам с датчиков пульса и дыхания пациента. Он основан на том, что «в месте локализации опухоли интенсивность кровотока и колебания кровенаполнения увеличиваются и, следовательно, от фаз вдоха и систолы или выдоха и диастолы зависит степень гидратации ткани, ее теплоемкость и теплопроводность. Воздействие лазером только в моменты снижения гидратации ткани уменьшает эффективную (достаточную для нужного результата) мощность для деструкции раковых клеток и перенос тепла с кровотоком за пределы опухоли» [27].

В настоящее время ФДТ включается в комбинированное и комплексное лечение злокачественных опухолей различных локализаций при ранних и распространенных стадиях процесса. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют об имеющихся резервах повышения лечебной активности ФДТ вплоть до возможной биотерапии опухолей [15].

В экспериментах на животных под влиянием постоянного электрического тока происходила задержка роста некоторых перевиваемых опухолей и не возникало случаев метастазирования. Электрический ток повышает чувствительность опухоли к облучению, может применяться в качестве протектора нормальных тканей при лучевой терапии [28]. Также постоянный ток используется для электрофореза противоопухолевых препаратов, обеспечивая столь же высокий противоопухолевый эффект, как и максимальные дозы препаратов, вводимых обычным путем, но без угнетения гемопоэза [29, 30].

Как показали исследования M. Marty, G. Sersa, M. Cemazar и соавт. [29, 31], проводимые в течение двух лет с участием четырех онкологических центров, по лечению кожных и внутрикожных метастазов у больных с меланомой и другими злокачественными опухолями, электрохимиотерапия является простым и высокоэффективным методом лечения. Он заключается во внутривенном или внутриопухолевом введении цитостатиков (блеомицина или цисплатина) с дальнейшим воздействием на опухоль электрическим током частотой импульсов 1 или 5000 Гц с использованием различных электродов. Было продемонстрировано, что при электрохимиотерапии достигается ответ в 85% случаев (полный ответ — в 73,7%) при снижении побочных эффектов цитостатиков.

Использование электрического тока с целью воздействия на центральную нервную систему, или транскраниальная электростимуляция (transcutaneous electric nerve stimulation — TENS), в эксперименте оказывает тормозящее влияние на рост перевиваемых опухолей разных типов и клеточной природы. При этом онкостатический эффект имеет эндорфинергическую природу и проявляется только при использовании оптимальной частоты стимуляции. Как показано в экспериментах на лимфосаркоме Плисса, метод транскраниальной электростимуляции усиливает действие таких цитостатиков, как винбластин, циклофосфан и 5-фторурацил [32].

Впервые ультразвуковые колебания для лечения злокачественных опухолей в эксперименте были применены японскими исследователями, отметившими усиление роста перевитой аденокарциномы у мышей при озвучивании ее УЗ интенсивностью 2,2 Вт/см^2. По данным В.С. Свичуна (1967), проанализировавшего работы зарубежных авторов с 1934 по 1953 г., применение ультразвуковых волн в диапазоне мощностей 0,5—2,0 Вт/см^2 не дает противоопухолевого эффекта, а в ряде случаев стимулирует рост новообразований. В связи с тем, что и другими авторами было доказано свойство ультразвука (УЗ) малой интенсивности сенсибилизировать новообразования, благодаря чему увеличивается эффект последующей противоопухолевой терапии, был экспериментально разработан и изучен метод фонофореза цитостатических препаратов в опухолевую ткань. Установлено, что наиболее целесообразно использовать УЗ интенсивностью 2 Вт/см^2. При многократном фонофорезе происходит торможение роста ряда поверхностно расположенных экспериментальных новообразований, причем побочное действие химиотерапии на организм резко снижено. Также рядом авторов проведено изучение противоопухолевого действия УЗ, применяемого совместно с ионизирующим излучением. Первым исследованием такого рода была работа Тейсмана (1948). Предпосылкой для постановки этих экспериментов послужило предположение о возможности повышения парциального давления кислорода в опухолях под действием УЗ. Повышение концентрации кислорода, как известно, повышает радиочувствительность опухоли. Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют о том, что при совместном действии УЗ и облучения на подкожно расположенные опухоли наблюдается более выраженный антибластический эффект, чем при их раздельном применении.

Разрабатывается метод сонодинамической терапии — комбинированное воздействие на опухоль УЗ и химических соединений, не являющихся цитоста-

тиками. Предполагается, что при этом образуются свободные радикалы, действующие на опухолевые клетки.

А.Л. Николаев и соавт. [33] анализируют работы, посвященные «ультразвуковой наномедицине» в онкологии. Они условно разделяют все работы в этой области на три группы. Первая группа — УЗ в сочетании с наночастицами является основным разрушающим фактором опухоли. Вторая группа — наночастицы являются средством доставки лекарственных веществ в опухоль (наноконтейнеры), а УЗ стимулирует их выход. Третья группа — наночастицы используются для визуализации исследуемого участка в ультразвуковом поле. Условность такого деления заключается в том, что физико-химические эффекты, лежащие в его основе, в действительности неразделимы и носят перекрестный характер. В результате самостоятельных экспериментальных исследований на животных авторами было установлено, что введение твердофазных нановключений — соносенсибилизаторов (наночастиц золота и некоторых комплексных соединений) в злокачественные опухоли в качестве концентраторов УЗ- энергии приводит к существенному терапевтическому эффекту.

Со временем было доказано, что противоопухолевое действие УЗ зависит от применяемой дозы. Так, увеличение интенсивности УЗ уже до 5,5 Вт/см^2 при исследовании карциномы Уокера приводило к замедлению ее роста. Для получения выраженного противоопухолевого эффекта необходимо использовать УЗ высокой интенсивности при короткой экспозиции. В нашей стране А. Буровым [34] в 1956 г. была создана установка, генерирующая ультразвуковые колебания высокой интенсивности, что открыло принципиально новые возможности воздействия на опухолевую ткань.

Сформировались два направления — УЗ-гипертермия и применение фокусированного УЗ высокой интенсивности (high-intensity focused ultrasound — HIFU), история развития последнего описана J. Kennedy [35], Д.Ж. Максутовой и соавт. [36].

HIFU — это малоинвазивная технология для локальной тканевой деструкции. Фокусированный УЗ высокой интенсивности беспрепятственно проходит, не повреждая кожу и подлежащие ткани, к опухоли. Основные механизмы деструкции опухолевых клеток: превращение механической энергии в тепловую и эффект кавитации не являются «опухолеспецифичными», т.е. возможно лечение различных видов опухолей (при наличии акустического доступа) как экстракорпоральным, так и внутриполостным способом. Также предполагается и было показано в эксперименте, что присутствие большого количества опухолевого антигена в разрушенных тканях опухоли может стимулировать общий противоопухолевый иммунитет, а выброс ожоговых протеинов может усиливать клеточный иммунитет за счет стимуляции цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Однако это не превращает HIFU в системный вид лечения. Согласно традиционным подходам, HIFU рассматривается в качестве альтернативы хирургической резекции и при необходимости должна дополняться другими видами противоопухолевой терапии.

В мире HIFU применяется для лечения рака предстательной железы, печени, молочной железы, почек, сарком мягких тканей. Наибольшее количество наблюдений — по лечению рака предстательной железы [37—42].

HIFU не увеличивает частоту метастазирования и в большинстве случаев не вызывает серьезных осложнений. Следовательно, она может также применяться с паллиативной целью при неоперабельных опухолях.

В дополнение темы о малоинвазивных технологиях следует отметить, что наряду с HIFU используются и другие виды: радиочастотная абляция, лазерная абляция и криоабляция. При лазерной абляции в опухоли устанавливаются иглы под ультразвуковым или МРТ-наведением, после чего вводятся лазерные волоконные структуры. Эта технология носит название интерстициальная лазерная термотерапия или лазериндуцированная термотерапия.

При радиочастотной абляции электрический ток высокой частоты подводится к опухоли через игольчатые электроды, электрическая энергия превращается в тепловую, приводя к прямому повреждению и гибели клеток. Данная процедура проводится чрескожно, лапароскопически, интраоперационно. При криоабляции в опухоль под контролем УЗ чрескожно или лапароскопически вводятся криодатчики, в которых циркулирует жидкий азот или аргон, вызывая замораживание и повреждение тканей. Выводы независимых исследований данных технологий при лечении метастазов колоректального рака в печень [43], рака предстательной железы [44] и гепатоцеллюлярной карциномы [45]: в настоящее время нет доказательств преимущества данных технологий по сравнению с традиционным противоопухолевым лечением.

Первые публикации по использованию электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ММ) крайне высокой частоты (КВЧ) и низкой интенсивности относятся к 60-м годам XX века. На основании многолетних исследований были сформулированы два принципиальных положения: 1) непрерывное ММ-излучение низкой интенсивности не оказывает повреждающего влияния на здоровые биологические объекты, 2) ММ-излучение низкой интенсивности оказывает лечебное влияние на живые организмы при различных заболеваниях.

Исследования по использованию электромагнитных излучений миллиметрового диапазона волн

(ЭМИ ММВ) в экспериментальной онкологии позволили сделать следующие выводы. ЭМИ ММВ, не ускоряя опухолевого роста, оказывает ингибирующее влияние на развитие трансплантируемой саркомы и увеличивает срок жизни экспериментальных животных. Повышение выживаемости наблюдалось лишь в тех случаях, когда воздействие ММ предшествовало ионизирующему облучению или назначению химиотерапии. Если же ММ следовало за ионизирующим излучением, то наблюдалось потенцирование повреждающего действия последнего [8].

В работе С.В. Зиновьева [46] в эксперименте доказано, что ЭМИ ММВ изменяет параметры биологически значимых показателей кинетики роста первичного узла высокометастазирующей солидной опухоли молочной железы у мышей: максимальная скорость роста опухоли на 30% достоверно ниже, чем в контрольной группе. Также ЭМИ ММВ меняет интенсивность метастазирования: в 75% экспериментов число органов с метастазами достоверно уменьшается, в 25% — изменения отсутствуют или происходит стимуляция показателя. При сочетании ЭМИ ММВ с химиотерапией усиливается действие цитостатиков циклофосфамида и сарколизина, а в отношении последнего обнаружено замедление его накопления и выведения в ткани перевививаемого рака шейки матки у мышей.

Г.В. Жуковой [47] на моделях экспериментальных перевивных опухолей было показано, что «поличастотная модуляция ЭМИ ММВ способствует более значительному по сравнению с применением режима моночастотной модуляции только одной частоты (50 Гц) повышению эффективности экспериментальной химиотерапии опухолей. Это выражается в усилении противоопухолевого эффекта в отношении саркомы-45 на 33%, снижении числа метастатически пораженных органов и случаев развития регионарных метастазов при лимфосаркоме Плисса соответственно на 30 и 27%, в сокращении сроков регрессии саркомы М-1 на 20%, а также в достоверном улучшении морфофункционального состояния лимфоидных органов и печени крыс-опухоленосителей». Также были продемонстрированы противоопухолевые эффекты (развитие опухолеспецифических иммунных процессов) модулированного ЭМИ ММВ при отсутствии цитостатиков в случае начала курса воздействий до перевивки экспериментальных опухолей.

Самостоятельным методом лечения злокачественных опухолей у человека ЭМИ ММВ не является, ее целесообразно сочетать с оперативным лечением или с химио- и лучевой терапией. В предоперационном периоде ЭМИ ММВ позволяет купировать некоторые сопутствующие заболевания, что расширяет возможности оперативного лечения. В послеоперационном периоде ЭМИ ММВ обеспечивает снижение вероятности осложнений, включая гнойно-септические состояния, геморрагический и атонические синдромы, ускоряет заживление ран. Выявлено повышение пролиферации клеток костного мозга доноров после лучевой и химиотерапии [8].

Первые исследования по торможению и рассасыванию опухолей в магнитном поле (МП) были проведены в 40-е годы XX века. Затем они получили развитие в работах Lenzy и Barnothy (1963), которые показали в эксперименте на животных, что постоянное МП (ПМП) или переменное МП (ПеМП) задерживает развитие перевитых опухолей.

Ю.Л. Рыбаковым [48] проанализированы фактические материалы и теоретические разработки по действию слабых постоянных и переменных МП на опухолевый процесс. Автор пришел к выводу, что существуют «неопределенность в оценке риска возникновения онкологических заболеваний под влиянием слабых низкочастотных МП, а также отсутствие теоретического обобщения фактов противоопухолевого действия МП. В большинстве случаев речь идет об эффектах, наблюдаемых на различных экспериментальных системах при различных параметрах и режимах воздействия МП, которые, как правило, выбирались случайно, что создает трудности для объективной их оценки. В то же время есть основания считать, что с помощью МП можно не только активно воздействовать на опухолевый процесс путем повышения внутренних резервов организма, но и изменять динамику роста опухоли в сторону ее торможения».

Существует ряд работ по комбинированному воздействию магнитного поля и лучевой или химиотерапии. Л.Х. Гаркави и соавт. [49] указывают на различное влияние МП на опухолевый процесс при химиолучевом лечении в зависимости от реакции организма. Если МП создает реакцию активации, то происходит противоопухолевый эффект комбинированного лечения, если МП создает реакцию тренировки, то противоопухолевый эффект снижается. В обоих случаях МП защищает организм от побочного действия химиотерапии и облучения. Если МП вызывает реакцию стресса, то происходит стимуляция роста опухоли, повреждающее действие химиотерапии и облучения усугубляется.

Развивается метод общего воздействия на организм человека вращающегося, низкочастотного (до 300 Гц), модулированного по амплитуде МП — вихревого МП (ВМП). Н.Г. Бахмутским [50] была установлена неизвестная ранее закономерность изменения пролиферативной активности опухолевых клеток под воздействием ВМП: снижение митотического индекса, изменение фаз митозов в сторону метафазы, увеличение патологических митозов с преобладанием в их спектре грубых форм, а также способность ВМП индуцировать в опухолевых клетках апоптоз, что является основным фактором регрессии самой опухоли.

Разные авторы неодинаково оценивают эффективность применения ВМП при лечении опухолевых заболеваний [51, 52]. Общий вывод: отсутствие при ВМП каких-либо признаков повреждения здоровых тканей и угнетения функций иммунной и кроветворной систем позволяет применять его в различных схемах пред- и послеоперационного лечения онкологических больных.

Ведущими физическими факторами являются тепловые лечебные средства (тепловые ванны, теплоносители, токи высокой частоты в тепловых режимах и пр.). R. Kirsch, D. Schmidt (1967) обнаружили 3 зоны нагревания тканей, влияющих на опухолевый рост: 1) зону с температурой 43—44 °С — непосредственно повреждающего действия на опухолевую ткань; 2) зону с температурой 40—42 °С — сенсибилизации опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам; 3) зону с температурой 38—40 °С — стимуляции опухолевого роста. Именно к последней зоне следует отнести тепловой эффект известных тепловых физиотерапевтических средств.

К 1911 г. относятся опыты по удалению центра терморегуляции у собак со злокачественными опухолями. Это вызывало стойкое повышение ректальной температуры до 40,8 °С и спонтанную регрессию новообразований. Имеются сообщения и о спонтанной регрессии гистологически подтвержденных злокачественных новообразований после инфекционных заболеваний, сопровождавшихся значительным повышением температуры тела.

Начало интенсивного развития метода гипертермии при лечении злокачественных новообразований — это конец 60-х — начало 70-х годов XX века. Выдающаяся роль в развитии этого метода принадлежит Н.Н. Александрову и С.З. Фрадкину [53]. Метод гипертермии (применение высокой температуры 40—43 °С при общем воздействии и/или 42—47 °С при локальном воздействии) прошел в своем развитии несколько периодов — от попыток применения его в качестве монотерапии злокачественных опухолей до современного подхода в качестве «многокомпонентного лечения». Под этим термином понимают комплексную терапию, дополненную средствами и способами, существенно модифицирующими чувствительность злокачественных опухолей к химио- и радиотерапевтическим воздействиям.

Существуют следующие виды и методы гипертермии [54]:

1. Локальная гипертермия:

а) неинвазивная (дистанционная, контактная), осуществляемая горячими источниками (вода, воздух, парафин и др.), микроволнами (433, 460, 915, 2450 МГц), радиочастотными (5—150 МГц), ультразвуковыми, световыми (лазер, инфракрасные источники) излучениями;

б) инвазивная (внутритканевая), осуществляемая электрическими иглами, ферромагнетиками, микроволнами, УЗ и др.;

в) внутриполостная, осуществляемая перфузией, антеннами-тубусами, излучающими электромагнитные волны микроволнового и радиочастотного диапазона.

2. Регионарная гипертермия, осуществляемая экстракорпоральной перфузией, токами ультра- и высокой частоты с широкоформатными антеннами-излучателями.

3. Общая гипертермия, осуществляемая горячими источниками (ванны, водоструйные установки, скафандры, обертывание парафином, инфракрасные излучения, другие устройства), экстракорпоральной перфузией, электромагнитными волнами высокочастотного (13,56 МГц) диапазона.

4. Комбинированная и сочетанная гипертермия, когда соответственно в последовательном и сочетанном порядке используют локальную и общую гипертермию.

Помимо указанных видов в последние годы Б.Э. Кашевский и соавт. [55] разрабатывают метод локальной магнитной гипертермии, существо которой составляет нагрев опухоли за счет поглощения энергии ПеМП введенными в опухоль малыми магнитными частицами. Ранее в терапии экспериментальных опухолей В.Ю. Деркачом (1991) исследовалась ферромагнитная гипертермия (введение ферромагнитной суспензии в опухоль и одновременное создание магнитного поля), а Г.М. Порубовой [56] — СВЧ-гипертермия с введенными в опухоль микрочастицами магнетита.

В подавляющем большинстве случаев используется локальная гипертермия в форме терморадио-, термохимио- и терморадиохимиотерапии в самостоятельном виде или в составе неоадъювантной и адъювантной терапии. Так, А.В. Китаевым [57] в лечении распространенного колоректального рака предложен метод интраоперационной внутриполостной гипертермической химиотерапии. Эффективность и перспективность включения локальной гипертермии в комбинированное лечение данных больных подтвердили и независимые эксперты D.F.M. De Haas-Kock, J. Buijsen и соавт. [58].

В мире проведены рандомизированные исследования по лечению различных опухолей с использованием гипертермии и получены высокие результаты; так, например, по критерию полной регрессии опухоли эффективность терморадиотерапии в 1,5—2 раза превысила таковую при одной только лучевой терапии.

Известны также попытки использовать гипотермию для увеличения радиочувствительности опухоли, усиления противоопухолевого эффекта магнитного поля и химиотерапии, селективной защиты нормальных тканей при облучении. При гипотер-

мии тело больного охлаждается до температуры 5—10 °С и электромагнитное излучение используется для подъема температуры в опухоли до 37 °С. По окончании гипотермии тела применяются противоопухолевые препараты. В таком случае охлажденные нормальные ткани поглощают эти препараты в очень незначительных дозах, а нагретые опухолевые клетки при повышенном обмене веществ — максимально. Этот метод дает двойной эффект — повышение эффективности химиотерапии и снижение ее побочных действий на организм больного.

Помимо вышеуказанных методов физиотерапии с целью радиомодификации (изменения радиочувствительности опухолевых клеток и нормальных тканей) используются и другие воздействия. Для радиопротекции или ослабления лучевого повреждения здоровых тканей применяется локальная и общая гипоксия. При различных локализациях злокачественных опухолей гипоксирадиотерапия уменьшает лучевые реакции в 2 раза, в том числе выраженные — в 3,5—4 раза. Это дает возможность повысить дозы лучевой терапии при радиорезистентных опухолях и тем самым увеличить показатели выживаемости больных.

Для радиосенсибилизации (усиления действия облучения вне зависимости от наличия или отсутствия у модифицирующего агента его собственного цитотоксического эффекта и времени его назначения) используются гипербарическая оксигенация, искусственная общая и местная гипергликемия, электроноакцепторные соединения (метронидазол, изометронидазол, тинидазол), перекиси, вещества, синхронизирующие клеточный цикл, цитостатики (5-фторурацил, гемзар, цисплатин) и др. [59].

Существует ряд доказательств, что гипербарическая оксигенация (hyperbaric oxygenation therapy — HBOT) во время лучевой терапии усиливает деструкцию опухоли, уменьшает частоту местных рецидивов и увеличивает выживаемость больных. Анализ 19 рандомизированных исследований с участием более 2000 пациентов, сделанный M. Bennett, J. Feldmeier и соавт. [60], показал, что это положение соответствует действительности только при высокой однократной дозе и коротком курсе радиотерапии больных раком шейки матки и больных со злокачественными опухолями головы и шеи.

Итак, из проведенного анализа основных научных работ по использованию физических факторов для воздействия на опухолевый процесс и собственного опыта следуют выводы.

По своему механизму действия ни один физический фактор не может служить альтернативой комплексной традиционной противоопухолевой терапии злокачественных новообразований, включающей хирургическое, радиологическое и лекарственное лечение.

В настоящее время нет серьезных достоверных данных о более высокой по сравнению с традиционным лечением эффективности какого-либо физического фактора, примененного в качестве монотерапии различных злокачественных опухолей.

Использование некоторых физических факторов для повышения эффективности традиционной противоопухолевой терапии злокачественных новообразований может осуществляться только в рамках научных исследований.

В связи с этим вызывают крайнее недоумение публикации Г.Н. Пономаренко, предназначенные для врачей-физиотерапевтов и врачей общей практики. Автором искусственно разделяются методы физиотерапии на «онкодеструктивные, цитолитические, иммуносупрессивные» и т.п., что некорректно, искажает и упрощает понимание опухолевого процесса и механизмов действия физических факторов. Также провозглашенный им девиз «все предусмотрено, и свобода дана» и предлагаемые методики лечения опухолей могут быть расценены врачами как руководство к действию, что нанесет непоправимый вред здоровью и жизни онкологических больных.

С точки зрения доказательной медицины необходимы широкие, хорошо организованные научные исследования с длительными сроками наблюдения за больными, получившими лечение злокачественных опухолей с использованием методов физиотерапии.

В последние десятилетия идет активное накопление знаний о возможности и целесообразности использования физиотерапии в лечении злокачественных опухолей, но время бесконтрольного назначения физических факторов онкологическим больным еще не наступило.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барабой В.А.* Канцерогенное действие ультрафиолетового излучения. В кн.: Гигиена труда: Республиканский междуведомственный сборник. Киев: Здоров'я; 1983; вып. 19: 56—60.
2. *Shore R.E.* Electromagnetic radiations and cancer: cause and prevention. Cancer. 1988; 62 (8): 1747—54.
3. *Robinette C., Silverman C., Jablos S.* Effects upon health of occupational exposure to microwave radiation. Am. J. Epidemiol. 1980; 112: 39—53.
4. *Rutkowski C.A., Del Bigio M.R.* UFOs and cancer? Can. Med. Assoc. J. 1989; 140 (11): 1258—9.
5. *Князев Н.А., Самойлова К.А., Зимин А.А.* Лазерное излучение видимого и ближнего инфракрасного диапазонов при опухолевой патологии (анализ экспериментальных исследований). Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2010; 6: 50—6.

6. *Литвинова Т.М., Косенко И.А., Залуцкий И.В., Улащик В.С., Жаврид Э.А., Фурманчук Л.А.* Противоопухолевое и противометастатическое действие внутривенного лазерного облучения крови: экспериментальное доказательство и использование при раке тела матки. Лазерная медицина. 2012; 16 (3): 13—8.
7. *Корепанов В.И.* Лазерная терапия в онкологии, эндокринологии и иммунологии. М.; 1995. 61 с.
8. *Дурнов Л.А., Грабовщинер А.Я., Гусев Л.И., Балакирев С.А., Усеинов А.А., Пашков Б.А.* Квантовая терапия в онкологии. Экспериментальные и клинические исследования: Методические рекомендации для врачей. М.; 2002. 65 с.
9. *Буйлин В.А.* Применение полупроводниковых терапевтических лазеров в лечении и профилактике последствий поражения ионизирующей радиацией: Информационно-методический сборник. М.; 2000. 24 с.
10. *Гусев Л.И., Шахсуварян С.Б., Рожнов Р.Ю., Ленская О.П.* Клинические исследования эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения в онкологии. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003; 2: 36—40.
11. *Хоров А.О., Угляница К.Н., Гриб А.К., Чушель С.Г., Якубцевич Р.Э., Хомбак А.М.* Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении больных раком молочной железы. В кн.: Лазерная и фотодинамическая терапия в медицине: Сборник научных трудов. Гродно; 2011: 91—4.
12. *Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В., Кувшинов Ю.П., Поддубный Б.К.* Фотодинамическая терапия у больных с опухолями головы и шеи. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003; 2: 46—9.
13. *Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В.* Фотодинамическая терапия при раке слизистой оболочки полости рта, языка и нижней губы: Методические рекомендации. М.; 2002. 31 с.
14. *Странадко Е.Ф.* Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России. Лазерная медицина. 2012; 16 (2): 4—14.
15. *Гельфонд М.Л., Арсеньев А.И., Левченко Е.В., Гельфонд В.М., Мамонтов О.Ю., Моисеенко В.М., Балдуева И.А., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Данилов А.О., Сенчик К.Ю., Трунов В.А., Кульвелис Ю.В., Суханова Т.Е.* Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований: настоящее и будущее. Лазерная медицина. 2012; 16 (2): 25—30.
16. *Филоненко Е.В., Вашакмадзе Л.А., Кириллов Н.В., Хомяков В.М.* Интраоперационная фотодинамическая терапия в хирургическом лечении рака желудка (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2012; 2: 84—9.
17. *Трахтенберг А.Х., Соколов В.В., Филоненко Е.В., Сухин Д.Г., Пикин О.В., Вурсол Д.А., Колбанов К. И., Глушко В. А., Крылова Г.П., Мироненко Д.Е.* Торакоскопическая флюоресцентная диагностика и внутриплевральная фотодинамическая терапия у онкологических больных с первичным и метастатическим плевритом. Российский онкологический журнал. 2009; 2: 8—12.
18. *Вурсол Д.А.* Возможности фотодинамической терапии у больных с первичном и метастатическом поражением плевры, осложненным экссудативным плевритом. В кн.: Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии: Материалы VI Всероссийской конференции молодых ученых. М.; 2007: 42—3.
19. *Свирин В.Н.* Метод лазерной терапии онкологических заболеваний и его аппаратурная реализация. Медицинская техника. 2009; 4: 26—33.
20. *Кортава М.А., Оборотова Н.А., Меерович Г.А., Меерович И.Г., Полозкова А.П., Игнатьева Е.В., Орлова О.Л., Соломко Э.Ш., Иншаков А.Н., Барышников А.Ю.* Оценка фотодинамической активности стерически стабилизированной лекарственной липосомальной формы и раствора Фотосенса на клеточной линии эпидермального рака кожи А-431 in vitro. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты»; Российский биотерапевтический журнал. 2007; 1: 18.
21. *Санарова Е.В., Смирнова З.С., Полозкова А.П., Игнатьева Е.В., Борисова Л.М., Киселева М.П., Меерович Г.А., Меерович И.Г., Оборотова Н.А.* Биофармацевтические исследования новой липосомальной лекарственной формы тиосенса. Биофармацевтический журнал. 2011; 3 (6): 33—6.
22. *Ширманова М.В., Балалаева И.В., Леканова Н.Ю., Мысягин С.А., Брилкина А.А., Клапшина Л.Г., Загайнова Е.В.* Разработка нового фотосенсибилизатора на основе порфиразинового комплекса иттербия. Биофизика. 2011; 6: 1117—24.
23. *Filip A., Clichici S., Muresan A., Daicoviciu D., Tatomir C., Login C., Dreve S., Gherman C.* Effects of PDT with 5-aminolevulinic acid and chitosan on Walker carcinosarcoma. Exp. Oncol. 2008; 30 (3): 212—9.
24. *Горенков Р.В., Карпов В.Н., Рогаткин Д.А., Шумский В.И.* Хроническая гипоксия как один из факторов повышенной флуоресценции эндогенных порфиринов в живых биологических тканях. Биофизика. 2007; 52 (4): 711—7.
25. *Bloznelytė-Plėšnienė L., Rutkovskienė L.* Radiosensitized treatment of primary or metastatical malignant brain tumours with hematoporphyrin derivative. Electronics and Electrical Engineering. 2006; 4 (68): 83—6.
26. *Istomin Y.P., Alexandrova E.N., Zhavrid E.A., Voropay E.S., Samtsov M.P., Kaplevsky K.N., Lugovsky A.P., Lugovsky A.A.* The effect of hypoxia on photocytotoxicity of tics tricarbocyanine dye in vitro. Exp. Oncol. 2006; 28 (1): 80—2.
27. *Загускин С.Л., Борисов В.А.* Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине. В кн.: Биоуправление в практике косметологии и онкологии: Избранные труды 3-го Международного конгресса. СПб.; 2003: 88—90.
28. *Голдобенко Г.В., Барканов А.И., Дорогова Е.В., Меленчук И.П., Фонин В.Е., Грушина Т.И.* Способ проведения гамма-терапии злокачественных опухолей. А. с. №1125801; 1984.
29. *Cemazar M., Miklavcic D., Vodovnik L.* Improved therapeutic effect of electrochemotherapy with cisplatin by intratumoral drug administration and changing of electrode orientation for electropermeabilization on EAT tumour model in mice. Radiol. Oncol. 1995; 29 (2): 121—7.
30. *Rudolf Z., Stabur B.* Electrochemotherapy with bleomycin. The first clinical experience in malignant melanoma patients. Radiol. Oncol. 1995; 29 (3): 229—35.
31. *Marty M., Sersa G., Garbay J., Gehl J., Collins C.G., Snoj M., Billard V., Geertsen P.F., Larkin J.O., Miklavcic D., Pavlovic I., Paulin-Kosir S.M., Cemazar M., Morsli N., Soden D.M., Rudolf Z., Robert C., O'Sullivan G.C., Mir L.M.* Electrochemotherapy — An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. Eur. J. Cancer. 2006; 4 (11, Suppl.): 3—13.
32. *Александров В.А., Евтюхин А.И., Дунаевский И.В., Шабут А.М.* Клинико-экспериментальное изучение возможностей применения транскраниальной электростимуляции в онкологии. В кн.: Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. СПб.; 1998: 296—305.
33. *Николаев А.Л., Гопин А.В., Божевольнов В.Е., Трещалина Е.М., Андронова Н.В., Мелихов И.В.* Применение твердофазных неоднородностей для повышения эффективности ультразвуковой терапии онкологических заболеваний. Акустический журнал. 2009; 55 (4—5): 565—74.
34. *Burov A., Andreevskaya G.* The effect of ultra-acoustic oscillation of high intensity on malignant tumours in animals and man. Dokl. Akad. Nauk SSSR. 1956; 106: 445—8.

35. *Kennedy J.E.* High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. Nat. Rev. Cancer. 2005; 5: 321—7.

36. *Максутова Д.Ж.* Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2009; 2: 30—6.

37. *Назаренко Г.И., Чен В.Ш., Хитрова А.Н.* Ультразвуковая абляция: новые возможности лечения опухолей костей и мягких тканей. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2010; 2: 48—54.

38. *Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И.* Применение робота hifu в лечении рака простаты. Уральский медицинский журнал. 2012; 3: 48—52.

39. *Шаплыгин Л.В., Соловов В.А., Воздвиженский М.О., Фесенко Д.В., Копылов А.В.* Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция в лечении гормонорезистентного локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2012; 2 (50): 19—22.

40. *Aus G.* Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer — A review. Eur. Urol. 2006; 50 (5): 927—34.

41. *Blana A., Murat F., Walter B., Thuroff S., Wieland W.F., Chaussy C., Gelet A.* First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. Eur. Urol. 2008; 53 (6): 1194—203.

42. *Zhang L., Zhu H., Jin Ch., Zhou K., Li K., Su H., Chen W., Bai J., Wang Z.* High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. Eur. Radiol. 2008; 19 (2): 437—45.

43. *Cirocchi R., Trastulli S., Boselli C., Montedori A., Cavaliere D., Parisi A., Noya G., Abraha I.* Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; (6): CD006317. DOI: 10.1002/14651858.CD006317.pub3.

44. *Shelley M., Wilt T.J., Coles B., Mason M.* Cryotherapy for localised prostate cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; (3): CD005010. DOI: 10.1002/14651858.CD005010.pub2.

45. *Awad T., Thorlund K., Gluud C.* Cryotherapy for hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; (4): CD007611. DOI: 10.1002/14651858.CD007611.pub2.

46. *Зиновьев С.В.* Кинетика роста опухоли высокометастазирующего рака мышей при действии КВЧ-излучения слабой интенсивности. Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. 2008; 2: 160—3.

47. *Жукова Г.В.* К вопросу о возможности активизации опухолеспецифических защитных механизмов с помощью модулированных ЭМИ КВЧ. Миллиметровые волны в биологии и медицине. 2005; 4 (40): 3—12.

48. *Рыбаков Ю.Л.* Магнитные поля в экспериментальной и клинической онкологии. (Обзор литературы). Медицинская физика. 2002; 4: 66—83.

49. *Гаркави Л.Х., Шихлярова А.И.* Значение состояния организма, характера его неспецифических адаптационных реакций и уровня неспецифической противоопухолевой резистентности для реализации противоопухолевого эффекта, частоты рецидивов, метастазов и процессов реабилитации онкологических больных. В кн.: Лечение рецидивов и метастазов злокачественных опухолей и другие вопросы онкологии. М.; 2003: 543—50.

50. *Бахмутский Н.Г., Порханов В.А., Бодня В.Н.* Кинетика роста некоторых перевиваемых опухолей при воздействии вихревого магнитного поля. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 2: 33—7.

51. *Голубцов В.И., Бахмутский Н.Г., Мороз А.Н., Бодня В.Н.* Изучение влияния вихревого магнитного поля на клетки рака легкого. Фундаментальные исследования. 2004; 1: 46.

52. *Рыбаков Ю.Л., Кижаев Е.В., Летягин В.П., Николаева Т.Г.* Общесистемная магнитотерапия в онкологии. Медицинская физика. 2005; 2: 70—6.

53. *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.

54. *Фрадкин С.З.* Гипертермическая онкология: современное состояние и тенденции развития. В кн.: Материалы Международного межуниверситетского семинара по диагностической и терапевтической радиологии. Минск, 20—21 октября 2003 года. Минск: ИТМО АНБ; 2003: 63—71.

55. *Кашевский Б.Э., Улащик В.С., Истомин Ю.П., Кашевский С.Б., Прохоров П.В., Пастушенко А.Г.* Низкочастотная ферромагнитная гипертермия экспериментальных злокачественных опухолей. Доклады Национальной академии наук Белоруссии. 2010; 54 (2): 114—7.

56. *Порубова Г.М., Екимова Е.М., Лобко Г.Н.* Повышение противоопухолевого эффекта 5-FU под воздействием магнитного поля. В кн.: Магнитобиология и магнитотерапия в медицине: Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума. Сочи; 1991: 57—8.

57. *Китаев А.В., Петров В.П., Айрапетян А.Т., Выренков Ю.Е., Муслимов М.И., Турлай Д.М.* Влияние индуцированной гипертермии на канцероматозные очаги брюшины. В кн.: Актуальные проблемы колопроктологии: диагностика, лечение: Сборник научных трудов V республиканской научно-практической конференции. Минск; 2008: 67—8.

58. *De Haas-Kock D.F.M., Buijsen J., Pijls-Johannesma M., Lutgens L., Lammering G., Mastrigt GAPGV, De Ruysscher D.K.M., Lambin P., van der Zee J.* Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; (3): CD006269. DOI: 10.1002/14651858.CD006269.pub 2.

59. *Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабаева Л.И.* Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2006; 4 (20): 63—7.

60. *Bennett M.H., Feldmeier J., Smee R. Milross C.* Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; (4): CD005007. DOI: 10.1002/14651858.CD005007.pub3.

Поступила 25.10.2012