

¹Національний інститут раку, Київ

²Фірма «Радмір», Дочірнє підприємство АТ «Науково-дослідний інститут радіотехнічних вимірювань», Харків

МАГНІТОТЕРМІЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ



Л.А. Сивак¹, І.І. Смоланка¹,
В.Е. Орел¹, С.В. Литвиненко²,
А.В. Романов¹, М.Ю. Кліманов¹,
А.Д. Лобода¹, С.І. Коровін¹

Адреса:

Орел Валерій Еммануїлович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: (044) 257-60-68
E-mail: valeriorel@gmail.com

66

Ключові слова: злоякісні пухлини, метастази, комбінована хіміо- та радіотерапія, помірний гіпертермія, електромагнітне випромінювання.

Наведено огляд літератури та власних досліджень стосовно лікувальної технології магнітотермії, заснованої на використанні неіонізуючого електромагнітного випромінювання для неінвазивної глибокої помірної (до 40 °С) гіпертермії злоякісних пухлин. Проаналізовано сучасні медико-фізичні, біологічні та клінічні аспекти магнітотермії злоякісних новоутворень. Показано, що комбінована хіміо- та/або радіотерапія хворих на рак із застосуванням магнітотермії підвищує ефективність їх лікування та не супроводжується розвитком ускладнень, що суттєво впливають на загальний стан пацієнтів.

ВСТУП

Гіпертермію використовували для «випалювання» злоякісних новоутворень ще в стародавньому світі: у Єгипті, Греції та Римі. За час, що минув, технології гіпертермії суттєво вдосконалилися. Одним із найбільш поширених в ХХ та ХХІ сторіччя став вид гіпертермії, в якому використовують неіонізуюче електромагнітне випромінювання в діапазоні радіохвиль з метою термоабляції або нагріву пухлин при комбінованому лікуванні хворих онкологічного профілю [1–4]. Існують три діапазони гіпертермічного нагріву: перший — фізіологічної помірної гіпертермії за температури 37–42 °С; другий — локальної синергетичної гіпертермії пухлин за температури 42–50 °С, що сприяє поліпшенню перфузії та оксигенації пухлини, а отже, потенціюванню ефектів променевої та хіміотерапії; третій діапазон — хірургічної гіпертермії за температури 50–100 °С, при якому проходить пряме пошкодження та абляція злоякісних клітин [5].

Магнітотермія — це один із найбільш раних запропонованих методів, де використовують неіонізуюче електромагнітне випромінювання для неінвазивної глибокої помірної (до 40 °С) гіпертермії злоякісних пухлин, яка, зазвичай, досягається за рахунок індукції вихрових струмів в утворенні. Для реалізації технології магнітотермії в онкологічній клінічній практиці вперше був використаний апарат Magnetrotde (Henry Medical Electronics, Los Angeles), який мав круглий рамковий аплікатор із саморезонансною схемою управління [6, 7].

Ця робота є оглядовим аналізом сучасних медико-фізичних, біологічних

та клінічних аспектів магнітотермії злоякісних пухлин.

МЕДИКО-ФІЗИЧНІ АСПЕКТИ МАГНІТОТЕРМІЇ

Однією з особливостей магнітотермії є те, що важливим фактором індукційного нагрівання та нетеплового впливу на пухлини за допомогою рамкового аплікатора вважається магнітна компонента електромагнітного поля. Поглинання енергії магнітної складової поля в тілі людини є практично обмеженим. Порівняно з магнітним полем електрична компонента більшою мірою поглинається в організмі людини і може ініціювати електрогіпертермію за температур, що перевищують 41 °С. Тому недовідок магнітних полів, що полягає в ефекті помірної індукційного нагріву, перетворюється на перевагу за рахунок глибокого проникнення в тіло людини без суттєвого їх спотворення порівняно з дією електричної компоненти [8].

При магнітотермії, що проводиться рамковим аплікатором, сильніше нагріваються тканини з великою кількістю кровоносних і лімфатичних судин, ніж жирова клітковина. Разом з тим в електромагнітному полі аплікатора присутня електрична складова, яка також робить певний внесок у терапевтичні ефекти.

Більшість біологічних тканин і рідин є діаманетиками. Парамагнітні властивості має гемоглобін, міоглобін і низка металопротейнів. Іноді в легені людини з повітрям у вигляді пилу потрапляють феромагнітні мікро- та наночастинки, наприклад, такі як Fe₃O₄ або Fe₂O₃. Магнітна сприйнятливості діаманетиків негативна, вони намагнічуються проти напрямку поля. Магнітна сприйнятливості парамагнетиків і феромагнетиків позитивна, тому вони намагнічуються за напрямком ізольованого магнітного поля.

Ферромагнетики мають найбільшу магнітну сприйнятливість. Як акцептори магнітного поля часто розглядають і рухомі електричні заряди, що виникають в окисно-відновних реакціях у процесі клітинного метаболізму, а також вільні радикали, що виникають при біо- та механохімічних реакціях.

Для характеристики впливу електромагнітного поля на організм людини використовують показник щільності потоку, що вимірюється у Вт/см², а також значення питомої поглиненої потужності, вимірюваної в Вт/кг. Міжнародна назва питомої поглиненої потужності — Specific Adsorption Rate (SAR). Цей показник характеризує значення поглиненої потужності одиницею об'єму або одиницею маси речовини.

При комбінованому лікуванні злоякісних новоутворень радіохвилі, взаємодіючи з гетерогенними структурами пухлини, ініціюють в них локальні й тотальні ефекти, впливаючи на нелінійну термодинаміку гомеостазу на різних рівнях організму. Величина енергії радіохвилі (10⁻²–10⁻¹² еВ) значно нижча за енергію ковалентних зв'язків (1,5–6,92 еВ), однак на радіочастотах понад 10¹² Гц вона зіставна з енергією водневих зв'язків (0,08–0,25 еВ). Енергії радіочастотного випромінювання так само недостатньо для ініціювання ефектів збудження (~3 еВ) та іонізації (8–15 еВ) в опромінену організм. Ефект впливу енергії зовнішнього опромінення навіть у сильному магнітному полі невеликий. Енергія додаткового поля (енергія намагнічування) навіть при значенні 1 Тл становить близько 1,1 • 10⁻²⁹ Дж/молекулу, тобто є істотно нижчою за теплову енергію молекули води, що приблизно дорівнює 4 • 10⁻²¹ Дж/молекулу [9].

Сучасне розуміння медико-фізичних ефектів впливу магнітної компоненти електромагнітного випромінювання базується на відомих магнітно-спінових ефектах модуляції кінетики вільнорадикальних реакцій. В основі механізму дії технології магнітотермії покладено ефекти впливу слабких магнітних полів — постійних і змінних, зовнішніх та внутрішніх (останні зумовлені дією магнітних моментів ядер та електронів) на швидкість процесів взаємодії парамагнітних частинок — радикалів, електронів, іонів, дірок, солітонів та триплетних молекул, а також на хімічні реакції за їх участю. В основі цих ефектів лежить принцип спінової селекції — реакції можливі лише у певних визначених спінових станах. Наприклад, при зустрічі двох радикалів утворюється радикальна пара в синглетному стані з антипаралельними спінами (↓↑) або в триплетному стані, в якому спіни електронів паралельні (↑↑). Однак рекомбінація цих радикалів в молекулу відбувається лише з синглетної пари. Реакція в триплетній парі заборонена згідно з принципом Пау-

лі. Магнітні взаємодії спінів із зовнішніми і внутрішніми ядерними полями дуже малі за енергією, але суттєво впливають на хімічні реакції за участю радикальних пар, змінюючи спіновий стан реагуючих частинок та знімаючи спінові заборони на перебіг реакцій. Магнітохімічні ефекти, що мають кінетичне походження, призводять до підвищення концентрації вільних радикалів [10, 11].

На основі вищезазначених базових медико-фізичних принципів магнітотермії розроблено та промислово освоєно апарат «Магнітерм» («Радмір», Україна) з методиками комплексного лікування хворих онкологічного профілю, які одержали схвалення для клінічного використання Міністерства охорони здоров'я України [12].

БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МАГНІТОТЕРМІЇ

Внаслідок взаємодії радіохвилі зі злоякісними пухлинами можуть виникати нетеплові й теплові ефекти, які активують у подальшому різні біологічні та фізіологічні зміни. Нетеплові хімічні пошкодження ДНК, РНК і низки інших біополімерів клітини, що відбуваються внаслідок взаємодії електромагнітного поля з біологічними об'єктами, зазвичай засновані на ініціюванні в них окислятивного стресу. Наразі одне з найбільш поширених обґрунтувань протипухлинного впливу магнітотермії при комбінованому лікуванні пацієнтів онкологічного профілю базується на ефекті взаємодії електромагнітного опромінення з вільними радикалами або збудженими молекулами в стані теплової рівноваги за час від 10⁻⁷ с до декількох годин.

Більшість дослідників, які вивчали ефекти впливу електромагнітного поля на різні біологічні об'єкти, вказують на мембрани як важливе місце рецепції радіочастот. Поглинання енергії електромагнітного поля, наприклад в Na-, K-аденозинтрифосфатазі, зв'язаній

з мембранами клітин, викликає зміну ферментативної активності. Ефекти, що ініціюються електромагнітними полями і чутливі до магнітної компоненти в злоякісних пухлинах, представлено в таблиці та умовно розділено на біофізичні та біохімічні, біологічні та фізіологічні [9]. Нижче наведено їх аналіз.

Нетеплові ефекти виникають частіше в неоднорідних електромагнітних полях під час магнітотермії як результат зміни спіна збудженого електрона при появі двох неспарених електронів. Молекула або атом переходить до триплетного стану, утворюючи вільний радикал — бірадикал, який ініціює ланцюгові реакції окиснення. У просторово неоднорідному магнітному полі на діаманетик діє додаткова сила. При цьому відбувається орієнтація іонів і диполів переважно за напрямком градієнта ізоліній магнітного поля. Показано, що сили, індуковані неоднорідними електромагнітними полями під час поділу клітин, порушують орієнтацію їх тубулінових мікротрубочок та ініціюють діелектрофорез. Це збільшує неоднорідність поля в пухлинних клітинах, тим самим посилюючи активний транспорт препаратів через мембрани всередині клітини, що сприяє руйнуванню цитоскелета, органоїдів і зростанню ймовірності загибелі злоякісних клітин. Передбачається, що дія асиметричного електромагнітного поля може змінювати просторову геометрію органічних молекул — нуклеїнових кислот і ферментів, а це, в свою чергу, може призводити до зміни активності генів і швидкості ферментативного каталізу [13, 14].

Тепловий ефект нагрівання тканин зумовлений дією струмів провідності і зміщення, коли фізіологічні механізми тепловіддачі не компенсують теплопродукцію організму. Помітне підвищення температури тканин (більш ніж на 0,1 °C) відбувається, коли додаткові навантаження під дією магнітного поля перевищують не менш ніж на 70% метаболічну

Таблиця. Ефекти, ініційовані впливом електромагнітного поля в злоякісних пухлинах

Ефекти	
Біофізичні та біохімічні ефекти	
<i>Нетеплові</i>	
Поляризація і деполаризація біологічних структур	
Зміна спінів електронів	
Зміна кінетики вільнорадикальних і ферментативних реакцій	
Розрив водневих зв'язків	
<i>Теплові (37–40 °C)</i>	
Ініціюють зміни клітинного гомеостазу	
Впливають на кінетику ферментативних і вільнорадикальних реакцій	
Змінюють конформацію білків	
Ініціюють зміни радіочутливості клітин, хіміорезистентності клітин	
Сприяють накопиченню препаратів у клітинах	
Біологічні та фізіологічні ефекти	
Порушення в нервовій і м'язовій тканині	
Зміна метаболізму пухлини	
Індуція апоптозу і некрозу пухлинних клітин	
Зміна клітинного циклу пухлинних клітин	
Індуція синтезу білків теплового шоку	
Зміна імуногенності пухлинних клітин	
Посилення кровотоку в пухлині	
Збільшення насичення пухлини киснем	
Судинний стаз	

продукцію. При локальному опроміненні індуктивними аплікаторами в злоякісних пухлинах відбувається теплоутворення в результаті дії замкнених індукційних струмів. Внаслідок зменшення (особливо в гіпоксичних зонах) об'ємного кровотоку пухлини можуть перегріватися принаймні на 1–2 °С більше, ніж навколишні нормальні тканини, при цьому посилюється їх теплове ушкодження і сенсibilізуючий ефект при хіміо- та радіотерапії. За температур у діапазоні 38–41 °С відбувається зміна клітинного гомеостазу, кінетики ферментативних і вільнорадикальних реакцій. Прийнято вважати, що максимальний ефект дії протипухлинних препаратів виникає за рівномірно розподіленої температури в злоякісній пухлині. Однак, як правило, ракові утворення мають гетерогенну структуру з істотними змінами ступеня васкуляризації кровоносної та лімфатичної систем. Тому температура в пухлині, ініційована магнітними полями, є неоднорідною та варіює в різних частинах пухлини. Розподіл температури в масі пухлини у різних тварин після проведення локальної магнітотермії може коливатися зі збільшенням об'єму новоутворення. З цього випливає, що при магнітотермії відбуваються оборотні й необоротні зміни в нерівноважних термодинамічних процесах мембран пухлинних клітин, що впливають на сигнальні процеси в них [15].

У Національному інституті раку (Україна) проводяться багаторічні експериментальні дослідження впливу магнітотермії на злоякісні пухлини в досліді *in vivo* та *in vitro*. У виконаних експериментальних роботах на Т-клітинній лінії МТ-4, характерній для гострої лімфобластної лейкемії, клітинній лінії карциноми грудної залози людини Нер-G2, гепатокарциноми людини Нер-G2, аденокарциноми легені людини А-549 та клітинах мишей лінії LL, отриманих з карциноми легені Льюїс, показано, що цитотоксичний моноефект магнітотермії був варіабельний і дуже незначний. У досліді, в яких вивчали моно вплив магнітотермії на тварин з карциномою Герена, карциномою легені Льюїс, саркомою 45, карциносаркомою Уокер-256 і лімфосаркомою Пліса, зареєстровано не лише незначне гальмування, а й помірне прискорення росту низки пухлин. Загальний висновок полягав в тому, що самостійне використання магнітотермії для терапії злоякісних новоутворень неефективне, оскільки дія самого лише електромагнітного поля може майже не впливати або навіть викликати помірне ініціювання росту деяких експериментальних пухлин [16]. Таким чином, експериментально доведено необхідність використання магнітотерапії лише в комбінації з протипухлинною променевою терапією або хіміотерапією. Це підтверджується також інформацією про клінічне використання гіпертермії [17].

Магнітотермія має виражений радіо-сенсibilізуючий вплив при поєднанні дії гамма-опромінення на культуру лімфоцитів периферичної крові практично здорових людей за показником частоти аберацій хромосом [18]. Магнітотермія є ефективним засобом при застосуванні променевої терапії, що значно підвищує девіталізаційну дію останньої. Комплексний ефект хіміопрепаратів та магнітотермії при помірних температурах в експериментах на культурах злоякісних пухлинних клітин МСF-7, МТ-4, А-549, а також у тварин із карциномою Герена, резистентною до доксорубіцину карциномою Герена, саркомою 45, карциносаркомою Уокер-256, лімфосаркомою Пліса і карциномою легені Льюїс викликав збільшення протипухлинного ефекту та тривалості життя тварин на 15–30% порівняно з самостійним застосуванням хіміотерапії [9].

При комплексному використанні магнітотермії, хіміотерапії та променевої терапії досягнуто синергізму їх протипухлинної дії, що дозволяло у більшості випадків знищити пухлинну паренхіму карциноми Герена в повному обсязі та в середньому досягти 9-кратної девіталізації щодо пухлин контрольної групи [19].

Відомо, що існує низка проблем при використанні класичної гіпертермії з магнітними наночастинками у наноконформах. Зокрема, до них можна віднести нижченаведені. Нанотерапія може індукувати у пухлинних клітинах білки теплового шоку у відповідь на підвищення температури в діапазоні 43–70 °С, що призводить до медикаментозної резистентності. Перфузія тканини в пухлині може суттєво знижуватися при температурі >45 °С. У разі використання магнітних наночастинок при гіпертермії дисемінованих пухлин не досягнуто позитивного ефекту лікування [20–22]. Крім того, традиційна гіпертермія, яка завжди спрямована на руйнування пухлин за рахунок теплової енергії (що потребує високої температури), може мати дуже серйозні побічні ефекти, такі як кардіотоксичність, опіки ділянки тіла, а деякі з небажаних явищ можуть навіть призвести до летального результату. Температура >43 °С може призвести до загибелі клітин головного мозку ссавців, для якого звичайний характерний рівень 37–38 °С [23].

Отже, невеликі магнітотермії, який полягає в обмеженні можливості досягнення гіпертермічних температур в пухлині, використано у позитивному аспекті у сучасних технологіях магнітно-резонансної нанотерапії, де поєднано магнітно-резонансну терапію та діагностику з використанням в якості активних агентів магнітних наночастинок [8]. На експериментальних моделях пухлинного процесу у тварин з карциномою Герена, карциносаркомою Уокер та карциномою легені Льюїс показана можливість ініцію-

вати апоптоз та некроз пухлинних клітин електромагнітним полем, яке може бути поглинено наноконформом на основі оксиду заліза з навантаженим антрацикліновим антибіотиком доксорубіцином і перетворено в локалізований токсичний стимул у вигляді активних форм кисню та азоту при температурах помірної гіпертермії. При цьому використання наночастинок оксиду заліза підвищувало якість магнітно-резонансних зображень пухлини [24].

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ МАГНІТОТЕРМІЇ

Перші клінічні нерандомізовані дослідження з використанням технології магнітотермії були проведені у США для комбінованого лікування хворих на колоректальний рак з метастазами в печінку. Пацієнтам вводили метаболічний конкурентний інгібітор 5-флуороурацил (475 мг/м²) внутрішньовенно у печінку впродовж п'яти днів. Магнітотермію печінки (37–42 °С) проводили одночасно з хіміотерапією — п'ять днів протягом однієї години кожні п'ять тижнів. Початкова вихідна потужність апарата Magnetron (Henry Medical Electronics, Los Angeles) при частоті опромінення 13,56 МГц становила 600 Вт і поступово збільшувалася до 1000 Вт із 15-хвилинними інтервалами. Дослідження проведено у 51 пацієнта. Основним результатом лікування було досягнення стабілізації процесу у найбільшій групі пацієнтів, які брали участь у дослідженні [25].

Також проведено клінічні дослідження комбінованого впливу хіміотерапії та магнітотермії при лікуванні хворих на меланому з метастазами в печінці. Проводили внутрішньовенну хіміотерапію з використанням дакарбазину (250 мг/м²) протягом п'яти днів та одночасною магнітотермією печінки (40,8–41,5 °С) із двотижневими інтервалами. Із 10 пацієнтів, які отримували хіміотерапію та магнітотермію, 3 (30%) мали регресію захворювання і 5 (50%) — стабілізацію впродовж 3–14 міс (медіана виживаності — 6,5 міс). У 10 пацієнтів з аналогічним захворюванням, яких лікували з використанням лише внутрішньовенного дакарбазину, не зафіксовано жодних відповідних ефектів [26].

Далі наводиться аналіз клінічних результатів використання апарата «Магнітерм» («Радмір», Україна) при комбінованому лікуванні хворих онкологічного профілю з використанням технології магнітотермії. В усіх клінічних дослідженнях проводили магнітотермію через 30 хв після внутрішньовенного введення хіміопрепаратів. Під час сеансу магнітотермії рамковий аплікатор у формі еліптичної петлі з охолоджувачем апарата «Магнітерм» розташовували в ділянці над пухлиною або метастазами. Електрична компонента дорівнювала 70–1000 В/м, а магнітна — 0,5–16 А/м. Опромінювання

проводили з вихідною потужністю апарата 75 Вт та частотою 27,1±0,163 МГц впродовж 30 хв з моніторингом температури шкіри в зоні дії електромагнітного поля, яка не перевищувала 39 °С [9].

Результати аналізу клінічних досліджень щодо вивчення ефективності та токсичності лікування пацієнтів із раком грудної залози свідчать, що в найближчі терміни після проведення поліхіміотерапії і локальної магнітотермії у хворих на рак грудної залози II–III стадії на 34,7% збільшилася кількість випадків часткової регресії первинної пухлини і на 26,4% — регресії метастатично уражених регіонарних лімфовузлів, зменшилися побічні ефекти лікування порівняно з групою пацієнтів, в якій використовували лише поліхіміотерапію. Хворим, яким було проведено лікування з використанням магнітотермії, було виконано на 20% більше органозбережних операцій [27, 28].

Застосування хіміотерапії з магнітотермією в комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з метастазами в печінці не спричиняло негативних змін показників гемограми, біохімічних показників крові та не супроводжувалося розвитком ускладнень, що суттєво впливають на загальний стан та термін перебування пацієнтів у стаціонарі. Застосування хіміотерапії з магнітотермією статистично достовірно поліпшило безпосередні результати лікування: на 21,25% збільшилася кількість випадків стабілізації процесу та на 12,6% — часткової регресії [29–32].

У хворих на генералізовану форму меланому шкіри використання магнітотермії зумовило підвищення частоти відповіді на хіміотерапію (до 93%). Результат порівняльного аналізу якості життя пацієнтів згідно зі шкалою Карновського показав, що проведення комплексної терапії із застосуванням магнітотермії достовірно покращувало якість життя пацієнтів із генералізованою формою меланоми шкіри, індекс Карновського був на 16% вищим. Спостерігалася тенденція до підвищення дворічної виживаності таких хворих порівняно з пацієнтами, у яких застосовували лише хіміотерапію [33].

Після проведення променевої терапії та магнітотермії у хворих на саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба I–IV стадії кількість випадків стабілізації процесу становила на 31,6% більше порівняно з пацієнтами, у яких була застосована лише променева терапія. Частота часткової регресії пухлин була на 26,2% вищою, ніж у хворих, які одержали лише променеву терапію. Прогресування процесу в осіб після комплексного лікування з використанням променевої терапії та магнітотермії не відмічено, в той час як у 5,4% пацієнтів, яким була проведена лише променева терапія, відбувалося прогресування захворювання. Результат порівняльного аналізу якості життя пацієнтів обох груп за шкалою Карновського показав,

що проведення комплексної терапії з використанням магнітотермії статистично достовірно покращувало якість життя хворих на саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба. Зокрема, індекс Карновського у пацієнтів після комбінованого курсу променевої терапії та магнітотермії був вищим на 10%, ніж в групі хворих, яким була проведена лише променева терапія. Застосування магнітотермії на фоні променевої терапії підвищило загальну однорічну виживаність хворих на саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба основної групи на 14% порівняно з контрольною групою [9, 34].

У хворих із злоякісними трофобластичними пухлинами I, III і IV стадії при використанні хіміотерапії та магнітотермії повна регресія пухлини відбулася в 77% випадків, часткова — в 23%. При цьому трирічна виживаність хворих становила 100% [28, 35, 36].

Пілотні клінічні дослідження проведено у клініці Шаріте (Charité: Universitätsmedizin Berlin), Німеччина. В них були показані можливості використання нанотехнологій та магнітотермії при лікуванні хворих на гліобластоми мозку. Отримані дані свідчать, що у пацієнтів з гліобластомою після лікування збільшувалася медіана виживаності 36,2 до 13,4 міс порівняно з групою хворих, яким проводили лише salvage-терапію [37].

ВИСНОВКИ

Таким чином, наведений огляд стосовно аспектів використання магнітотермії при комбінованому лікуванні хворих на рак свідчить про доцільність застосування цієї технології у сучасній клінічній практиці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Von Ardenne M., Reftnauer P.G. (1965) On the effect of hyperthermia on Ehrlich mouse ascites cancer cells. *Arch. Geschwulstforsch.*, 26(3): 184–185.
2. Van der Zee J., González G.D., van Rhoon G.C. et al. (2000) Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet*, 355(9210): 1119–1125.
3. Yu J. I., Park H.C., Choi D.H. et al. (2016) Prospective phase II trial of regional hyperthermia and whole liver irradiation for numerous chemorefractory liver metastases from colorectal cancer. *Rad. Oncol. J.*, 34(1): 34–44.
4. Datta N.R., Gómez O.S., Gaiplemail U.S. et al. (2015) Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. *Cancer Treat. Rev.*, 41(9): 742–753.
5. Roemer R.B. (1999) Engineering aspects of hyperthermia therapy. *Ann. Rev. Biomed. Eng.*, 1: 347–376.
6. Storm F.K., Clinical R.F. (1982) Hyperthermia by magnetic-loop induction: a new approach to human cancer therapy. *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*, 30(8): 1149–1158.
7. Storm F.K., Morton D.L. (1983) Localized hyperthermia in the treatment of cancer. *CA: Cancer J. Clin.*, 33: 44–56.
8. Vincze G., Szasz O., Szasz A. (2015) Generalization of the thermal dose of hyperthermia in oncology. *Open J. Biophys.*, 5: 97–114.
9. Орел В.Э., Щепотин И.Б., Смоленка И.И. и др. (2012) Радиочастотная гипертермия злокачественных новообразований, нанотехнологии и динамический хаос. Тернополь: Тернопольский гос. мед. ун-т им. И.Я. Горбачевского, 447с.
10. Cohen A.E. (2009) Nanomagnetic control of intersystem crossing. *J. Phys. Chem.*, 113: 11084–11092.
11. Woodward J.R., Jackson R.J., Timmel C.R. et al. (1997) Resonant radiofrequency magnetic field effects on a chemical reaction. *Chem. Phys. Lett.*, 272: 376–382.
12. Методики комплексного лікування хворих з використанням апарату «Магнітерм» (2009) Київ:

МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, 20 с.

13. Kirson E.D., Dbalý D., Tovaryš F. et al. (2007) Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 10152–10157.

14. Orel V., Romanov A. (2010) The effect of spatially inhomogeneous electromagnetic field and local inductive hyperthermia on nonlinear dynamics of the growth for transplanted animal tumors. In: *Nonlinear dynamics*, Ed. Evans T. Croatia: Intech, pp. 285–308.

15. Курпшев О.К., Цыб А.Ф., Марднський Ю.С. и др. (2007) Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей. Обнинск: ГУ-МФНЦ ПАМН, 220 с.

16. Orel V.E., Dzyatkovskaya N.N., Romanov A.V. et al. (2007) The effect of electromagnetic field and local inductive hyperthermia on nonlinear dynamics of the growth of transplanted animal tumors. *Exp. Oncol.*, 29(2): 156–158.

17. Van der Zee J. (2002) Heating the patient: a promising approach? *Ann. Oncol.*, 13(8): 1173–1184.

18. Гавриленко М.Ф. (1992) Радиобиологические и физико-технические аспекты сочетанного действия гамма-излучения цезия-137 и индуктивной УВЧ-гипертермии при раке тела матки. Автореф. дис... канд. биол. наук. Киев, 21 с.

19. Іванкова В.С. (2000) Променева і комбінована лікування хворих на рак тіла матки. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Київ, 33 с.

20. Thiesen B., Jordan A. (2008) Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia*, 24: 467–474.

21. Song C.W. (1984) Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review. *Cancer Res.*, 44: 4721s–4730s.

22. Dewhirst M.W., Lora-Michels M., Viglianti B.L. et al. (2003) Carcinogenic effects of hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia*, 19: 236–251.

23. Khan V.R., Brown I.R. (2002) The effect of hyperthermia on the induction of cell death in brain, testis, and thymus of the adult and developing rat. *Cell Stress Chaperones*, 7(1): 73–90.

24. Orel V., Mitrelas T., Tselepi M. et al. (2014) Imaging of Guerin carcinoma during magnetic nanotherapy. *J. Nanopharm. Drug Deliv.*, 2(1): 58–68.

25. Ramming K.P., Storm F.K. (1985) Thermotherapy of liver metastases. In: *Liver cancer*, Eds. Bottino J.C., Opfell R.W., Muggia F.M. Boston: Martinus Nijhoff Publishing, pp. 359–369.

26. Storm F.K., Kaiser L.R., Goodnight J.E. et al. (1982) Thermochemotherapy for melanoma metastases in liver. *Cancer*, 49(6): 1243–1248.

27. Досенко І.В., Лобода А.Д., Тарасова Т.О. та ін. (2011) Оцінка результатів неoad'ювантного лікування хворих на місцеві-поширені рак грудної залози при використанні радіочастотної гіпертермії. *Клініч. онкол.*, 4(4): 42–46.

28. Щепотин И., Смоленка И., Цип Н. (2013) Марнитная нанотерапия рака. V.2. Saarbrücken, Germany: Lambert Academic Publishing, pp. 22–54.

29. Кліманов М.Ю. (2015) Вплив регіональної короткохвильової магнітотермії на ефективність хіміотерапії хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку. Автореф. дисерт... канд. мед. наук. Київ, 19с.

30. Сивак Л.А., Лялькин С.А., Климанов М.Ю. и др. (2013) Опыт применения магнитотермии в комбинации с химиотерапией у больных раком молочной железы в ремиссионном состоянии с множественными метастазами в печень. *Репродуктивное здоровье*, 3(27): 114–119.

31. Смоленка И.И., Черниш В.О., Орел В.Е. та ін. (2008) Використання апарату «Магнітерм» в комплексній терапії хворих на рак молочної залози. *Здоров'я жінки*, 3(36), ч. 2: 134–136.

32. Сивак Л.А., Климанов М.Ю., Орел В.Е. та ін. (2012) Застосування магнітотермії у хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку. *Клініч. онкол.*, 8(4): 1–3.

33. Коровин С.И., Мединец Ю.П., Паливец А.Ю. и др. (2001) Локальная магнитотермия при лечении больных с первично-ограниченной меланомой кожи. *Врачебное дело*, 1: 129–133.

34. Орел В.Э., Смоленка И.И., Коровин С.И. и др. (2005) Электромагнитное поле радиоволн в онкологии. Киев: Книга плюс, 151 с.

35. Цип Н.П., Воробйова Л.І., Орел В.Е. та ін. (2011) Клінічний досвід використання радіочастотної гіпертермії у лікуванні злоякісних трофобластичних пухлин. *Клініч. онкол.*, 4(4): 53–55.

36. Цип Н.П. (2013) Злоякісні трофобластичні пухлини, ініційовані міхуровим заносом: епідеміологія, особливості діагностики, прогнозування і тактика лікування. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Київ, 40 с.

37. Maier-Hauff K., Ulrich F., Nestler D. et al. (2011) Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.*, 103: 317–324.

Магнитотермия злокачественных новообразований

Л.А. Сивак¹, И.И. Смоланка¹, В.Э. Орёл¹, С.В. Литвиненко²,
А.В. Романов¹, М.Ю. Климанов¹, А.Д. Лобода¹, С.И. Коровин¹

¹Национальный институт рака, Киев

²Фирма «Радмир», Дочернее предприятие АО «Научно-исследовательский институт радиотехнических измерений», Харьков

Резюме. Приведен обзор литературы и собственных исследований касательно лечебной технологии магнитотермии, основанной на использовании неионизирующего электромагнитного излучения для неинвазивной глубокой умеренной (до 40 °С) гипертермии злокачественных опухолей. Проанализированы современные медико-физические, биологические и клинические аспекты магнитотермии злокачественных новообразований. Показано, что комбинированная химио- и/или радиотерапия больных раком с применением магнитотермии повышает эффективность их лечения и не сопровождается развитием осложнений, существенно влияющих на общее состояние пациентов.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, метастазы, комбинированная химио- и радиотерапия, умеренная гипертермия, электромагнитное излучение.

Magnetothermia of malignant tumors

L.A. Syvak¹, I.I. Smolanka¹, V.E. Ore¹, S.V. Litvinenko²,
A.V. Romanov¹, M.Y. Klimanov¹, A.D. Loboda¹, S.I. Korovin¹

¹National Cancer Institute, Kyiv

²«Radmir» Company, Kharkiv

Summary. This paper reported a review of literature and own research on the therapeutic technology of magnetothermia dealing with application of non-ionizing electromagnetic radiation for non-invasive deep moderate (up to 40 °C) hyperthermia of malignant tumors. The present medico-physical, biological and clinical aspects of magnetothermia of malignant tumors are considered. Combined chemo- and/or radiotherapy and magnetothermia showed an increase in treatment effectiveness of cancer patients and not accompanied by the development of complications that significantly affect overall patient condition.

Key words: malignant tumors, metastases, combined chemo- and radiotherapy, moderate hyperthermia, electromagnetic radiation.