

Оценка противоопухолевой эффективности комбинированного использования криодеструкции и СВЧ-гипертермии в эксперименте

UDC 616-006.04

V.H. SAMADOV^{1*}, A.P. KUZMENKO², V.D. ZAHARYCHEV¹

Evaluation of Antitumor Effect of Combined Application of Cryoablation and Microwave Hyperthermia in the Experiment

В работе обосновано комбинированное применение локальной криодеструкции и последующей СВЧ-гипертермией саркомы 37 у мышей и карциномы Герена у крыс. Установлено, что через сутки после криодеструкции опухоли в ней развивается сосудистый стаз и pH сдвигается в щелочную сторону, что создает благоприятные условия для проведения последующей СВЧ-гипертермии. При комбинированном использовании криодеструкции и СВЧ-гипертермии количество полностью излеченных животных на 30% выше по сравнению с монотерапией, а продолжительность жизни животных увеличивается в 1,5–2 раза независимо от гистогенеза первичной опухоли. Полученные результаты могут служить экспериментальным обоснованием для комбинированного использования криодеструкции с последующей СВЧ-гипертермией опухолевого очага в клинической практике.

Ключевые слова: криодеструкция, СВЧ-гипертермия, противоопухолевая эффективность, экспериментальные опухоли.

У роботі обґрунтовано комбіноване застосування локальної криодеструкції і подальшої НВЧ-гіпертермії саркоми 37 у мишей і карциноми Герена у щурів. Встановлено, що через добу після криодеструкції пухлини в ній розвивається судинний стаз і pH зміщується в лужний бік, що створює сприятливі умови для проведення подальшої НВЧ-гіпертермії. При комбінованому використанні криодеструкції і НВЧ-гіпертермії кількість повністю вилікуваних тварин на 30% вища в порівнянні з монотерапією, а тривалість життя тварин збільшується в 1,5–2 рази незалежно від гистогенезу первинної пухлини. Отримані результати можуть бути експериментальним обґрунтуванням для комбінованого використання криодеструкції з подальшою НВЧ-гіпертермією пухлини в клінічній практиці.

Ключові слова: криодеструкція, НВЧ-гіпертермія, протипухлинна ефективність, експериментальні пухлини.

The study deals with assessment of combined application of cryoablation with following local microwave hyperthermia of sarcoma 37 in mice and Guerin's carcinoma in rats. It was found that one day post cryoablation of tumor there was a vascular stasis and pH shifted to the alkaline values, that provided favorable conditions for performing microwave hyperthermia. After using the combination of cryoablation and microwave hyperthermia the number of totally recovered animals was by 30% higher if compared with monotherapies, and life span of animals increased by 1.5–2 times, regardless of the primary tumor histogenesis. The results can serve as an experimental basis for combined application of cryosurgery with following microwave hyperthermia of the tumor in clinical practice.

Key words: cryoablation, microwave hyperthermia, antitumor efficiency, experimental tumors.

Одной из важных задач современной медицины является повышение эффективности широко используемых и поиск новых методов лечения злокачественных заболеваний, так как традиционные (хирургический, лучевой, химиотерапевтический и их комбинации) не всегда достаточно эффективны. В настоящее время для лечения рака кожи, губы, полости рта и языка используют разные методы, в зависимости от размеров и локализации опухоли, в частности близкофокусную рентгенотерапию (фракционное облучение), локальную криодеструкцию и СВЧ-гипертермию. Показана высокая эффективность криогенного метода при лечении целого ряда доброкачественных и злокачественных

One of the important problems of modern medicine is to improve the widely used methods of treating malignancies as well as the search of new approaches, as the traditional ones (surgery, irradiation, chemotherapy and its combinations) are not always enough effective. Nowadays, the treatment of cancer, particularly cancer of skin, lips, mouth and tongue involves different methods, depending on the size and location of the tumor. Among them there are widely used short-distance radiation therapy (fraction irradiation), local cryoablation and microwave hyperthermia. Cryogenic method is shown to be highly effective in the treatment of a number of benign and malignant tumors of skin and mucous membranes, brain, parenchymal organs,

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования им.П.А.Шупика, г. Киев

²Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины, г. Киев

* Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию: ул. Дорогожичская, 9, Киев 04112; электронная почта: vusal_sh@mail.ru

¹P.L. Shchupik National Medical Academy, Kiev, Ukraine

²R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

* To whom correspondence should be addressed: 9, Dorogozhitskaya str., Kyiv, Ukraine 04112; e-mail: vusal_sh@mail.ru

венных опухолей кожи и слизистых оболочек, головного мозга, паренхиматозных органов и т. д. [1, 6, 8]. Однако применение низкотемпературной деструкции опухолей большого размера не всегда радикально. Причиной неудач, как правило, является недостаточно полное разрушение всех опухолевых клеток, находящихся в области воздействия [8, 13]. Этим обусловлен дальнейший поиск путей совершенствования криогенного метода лечения, направленных на увеличение степени деструкции злокачественных клеток за счет, в частности, использования более низких температур, изменения скоростей охлаждения и отогрева ткани, применения повторных циклов замораживания-оттаивания и т. д. [7]. Одним из путей повышения эффективности лечения является комбинированное использование криогенного метода и СВЧ-гипертермии [10].

Гипертермия – перспективный метод лечения злокачественных новообразований [4, 15]. Многочисленные исследования показали, что термочувствительность опухолевой ткани зависит от выраженности в ней васкуляризации и кровотока, уровня pO_2 и pH и т. д. [2, 4, 14, 15]. Поэтому сочетание двух физических факторов позволило значительно увеличить степень деструкции доброкачественных и злокачественных новообразований, снизить частоту их рецидивирования и тем самым повысить радикальность лечения [2, 7, 9, 11].

Цель данного исследования – обоснование целесообразности комбинированного использования криодеструкции с последующей СВЧ-гипертермией при лечении животных с перевиваемыми опухолями различного гистогенеза.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на 50 беспородных белых крысах массой 100–150 г и 50 беспородных мышках массой 25–30 г, полученных из вивария Киевского национального университета им. Т.Г.Шевченко. Условия содержания животных и работа с ними соответствовали международным правилам проведения работ с экспериментальными животными. В качестве модели опухолевого роста использовали карциному Герена и солидную форму саркомы 37. Количество жизнеспособных опухолевых клеток при введении составляло 10^6 . Взвесь опухолевых клеток в изотоническом растворе NaCl вводили в объеме 0,1 мл для мышей и 0,3 мл для крыс под кожу наружной поверхности нижней трети голени. Через 12–14 суток после введения опухолевых клеток животных разделяли на 4 группы так, чтобы средний объем опухолей в группах был одинаковым: 1 – криодеструкция (КД) опухоли; 2 – криодеструкция с последующей (через 24 ч) гипертермией (ГТ) (КД

etc. [1, 6, 8]. However, application of low-temperature destruction of large sized tumors is not always efficient. The cause of failures, as a rule, is a non-complete destruction of all tumor cells in the exposure area [8, 13]. This fact stimulated a further search for ways to improve the cryogenic treatment in terms of strengthening the degree of destruction of malignant cells, that could be reached, in particular, by application of lower temperatures, changing the rates of cooling and rewarming of the tissue, using the repeated freeze-thawing, *etc.* [7]. One of the ways to improve the efficiency of the cryogenic method is a combined application together with microwave hyperthermia [10].

Hyperthermia is a promising way of treating malignancies [4, 15]. Numerous studies have shown that the temperature sensitivity of malignant tissue depends on the degree of its' vascularization and blood flow, the level of pO_2 and pH, *etc.* [2, 4, 14, 15]. Thus, the combination of two physical exposures allowed to significantly increase the degree of destruction of benign and malignant tumors, reduce the frequency of relapses and, thus, to increase efficacy of treatment [2, 7, 9, 11].

The aim of this research was to study the feasibility of the combined use of cryoablation followed by microwave hyperthermia in the animals with transplanted tumors of different histogenesis.

Materials and methods

Experimental studies were carried out in 50 breedless white rats of 100–150 g and 50 bredless mice of 25–30 g provided by the Shevchenko Kiev State University. The animals' keeping and all the procedures were performed according with international regulations. For modeling the tumor development we used Guerin's carcinoma and solid form of sarcoma 37. The number of viable tumor cells for each introduction was 10^6 . Suspension of tumor cells in iso-tonic NaCl solution was injected in a volume of 0.1 ml into mice and 0.3 ml into rats under the skin of outer surface of the lower third of leg. In 12–14 days after tumor cell introduction the animals were divided into 4 groups, keeping the average tumor dimensions in the groups to be similar: Group 1 – tumor cryoablation (CA), Group 2 – cryoablation followed (after 24 hours) by hyperthermia (CA + HT); Group 3 – hyperthermia (HT); Group 4 – the control of tumor development. Cryoablation was performed using the applicator Krioton-3 (Ukraine) with the temperature on the applicator surface of -160°C . Temperature control in the freeze-thawing cycles was performed using copper-constantan thermocouples, two of which were introduced in the injection needles (thermal sensors) and the third was encased in a cryogenic unit. Thermocouple on the probe allowed to control the cooling rate and the final temperature of the operating surface of the cryogenic system.

+ ГТ); 3 – гипертермия (ГТ), 4 – контроль опухолевого роста. Криодеструкцию выполняли аппликатором «Криотон-3» (Украина) с температурой на его поверхности -160°C . Температурный контроль в цикле замораживания-оттаивания осуществляли с помощью медь-константановых термопар, две из них были введены в инъекционные иглы (термодатчики), а третья – вмонтирована в корпус криогенного устройства. Термопара на зонде позволяла контролировать скорость охлаждения и конечную температуру рабочей части криогенного аппарата. Термодатчики вводили на границу нормальной и опухолевой ткани так, чтобы они находились в крайних положениях по большему диаметру опухоли. Показания термопар регистрировали потенциометром КСП-4 и коммутатором Ф-240, позволяющим снимать показания всех трех термопар с частотой 0,5 Гц. Для стандартизации процесса замораживания-оттаивания охлаждение опухолей прекращали при достижении на термодатчиках температур $-10...-15^{\circ}\text{C}$. Использование таких температур обусловлено тем, что при более низких температурах ($-20...-30^{\circ}\text{C}$) во многих случаях (особенно у мышей) наблюдался некроз всей конечности с последующим (через 3–5 суток) отторжением. Продолжительность низкотемпературного воздействия зависела от размеров опухолей. Продолжительность КД составляла от 30 с до 3,5 мин. Ткань замораживали однократно с последующим естественным ее оттаиванием. Для ГТ применяли СВЧ-генератор «Ромашка» (Россия). Мощность излучения на антенне составляла 10 Вт при частоте излучения 460 МГц. Нагрев конечности с опухолью осуществляли до температуры $42...43^{\circ}\text{C}$, контролируя ее теми же термодатчиками, что и при криодеструкции. Температуру в опухоли регистрировали на том же оборудовании, что и при КД. Экспозиция нагрева зависела от размера опухоли и составляла для крыс 30–50 мин, а для мышей – 15–30 мин.

Для определения рН в опухоли после КД использовали рН-метр «EUTECH pH 510» (Сингапур). Для этого через 1, 24 и 48 ч после КД опухоль иссекали и гомогенизировали. Контролем служила опухолевая ткань, не подвергнутая воздействию низких температур. Оценку рН проводили в гомогенате опухолевой ткани сразу после ее измельчения. Наряду с этим, выполняли полярографические исследования напряжения кислорода ($p\text{O}_2$) в опухолевых тканях *in vivo*, что позволяет оценить влияние низких температур на обменные процессы в области воздействия. Уровень $p\text{O}_2$ определяли в опухолевых тканях (саркома 37) до и после воздействия низких температур. В работе использовали полярограф LP-60 (Венгрия). Показатели кислородного режима тканей определяли с по-

Thermal sensors were introduced to the boundary of the normal and tumor tissues placing them in the extreme positions on the larger diameter of the tumor. Thermocouples readings were performed using potentiometer KSP-4 and F-240 switch, able to read all three thermocouples with a frequency of 0.5 Hz. To standardize the process of freeze-thawing the cooling of tumors was ceased after reaching the sensor temperature of $-10...-15^{\circ}\text{C}$. Using of namely these temperatures was due to the fact that at lower temperatures of $-20...-30^{\circ}\text{C}$, especially in mice, we observed in many cases a necrosis of the entire limb with subsequent (in 3–5 days) rejection. Duration of the low temperature exposure was determined basing on dimensions of particular tumor. Duration of cryoablation was 30 sec to 3.5 min. Freezing was performed once, followed by spontaneous thawing of the tissue. Hyperthermia was performed using a microwave generator Romashka (Russia). The irradiation power at the antenna was 10 W at a irradiation frequency of 460 MHz. The heating of the limb with tumor was performed up to the temperature of $42...43^{\circ}\text{C}$, with the control of the same sensors as during cryoablation. Recording of the temperature in the tumor was performed using the same devices as at cryoablation. Heat exposure duration depended on the size of tumors and for rats it was 30–50 min, and for mice it made 15–30 minutes.

To determine pH in the tumor after the cryoablation we used EUTECH pH 510 pH meter (Singapore). To do this, the tumors were excised and homogenized in 1, 24 and 48 hours after cryoablation. The tumor tissue not subjected to low temperature exposure served as control. pH was evaluated in the tumor tissue homogenates immediately after grinding. Along with this, the polarographic studies of oxygen tension ($p\text{O}_2$) in tumor tissues were conducted *in vivo*, which allowed us to estimate the contribution of low temperature exposure to the metabolic changes in the affected area. The levels of $p\text{O}_2$ were determined in tumor (sarcoma 37) tissues before and after low temperature exposure. In the experiments we used LP-60 polarograph (Hungary). Measurement of the oxygen exchange indices in tissues was performed with a special platinum electrode. As an auxiliary one we used a saturated calomel electrode. The potential difference between the electrodes was 0.65 V. The electrodes were calibrated in 0.9% NaCl solution at room temperature according Berezovskiy [5]. Using special functional techniques we investigated the parameters of oxygen exchange indices in tissues: the rates of oxygen saturation and oxygen consumption by the tissue *in vivo*. All the procedures were carried out under sodium etaminal anesthesia (40 mg per kg intraperitoneally). The animals were fixed to specially made frame, the hair was removed with a depilatory. Antitumor efficacies of CA,

мощью специального платинового электрода. Как вспомогательный использовали насыщенный каломельный электрод. Разность потенциалов на электродах составляла 0,65 В. Калибровка электродов производилась в 0,9%-м растворе NaCl при комнатной температуре по методике, предложенной В.А. Березовским [5]. С помощью специальных функциональных приемов исследовали показатели кислородного режима тканей: скорость насыщения кислородом и скорость потребления кислорода тканью *in vivo*. Все манипуляции с животными осуществляли под этаминал-натриевым наркозом (40 мг/кг внутривенно). Для проведения экспериментов их фиксировали на специально изготовленном станке, волосяной покров удаляли с помощью депилятора. Противоопухолевую эффективность КД, КД + ГТ и ГТ оценивали по частоте полного излечения животных (если в течение 6 месяцев опухолевый процесс не проявлялся), частоте рецидивирования и сроках его возникновения, продолжительности жизни животных с рецидивами.

Результаты экспериментальных исследований обрабатывали с использованием пакетов компьютерных программ Origin 7.5 и Statistica 6.0 [14].

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что уровень pO_2 в опухолевой ткани после КД резко снижается до нулевых значений с последующим (через 0,5–1 ч) незначительным возрастанием и в дальнейшем стойким падением до нулевых значений (рис. 1). По результатам проведения проб с функциональными нагрузками (дыхательный тест с кислородом и жгутовая проба) установлено снижение потребления кислорода опухолевой тканью и капиллярного кровотока в области воздействия после КД. Полярнографические исследования через 24 и 48 ч после криовоздействия подтвердили, что исследуемая ткань находится в условиях глубокой гипоксии, обусловленной сосудистым стазом.

При определении уровня pH гомогената опухолевой ткани отмечено, что через 1 ч после КД достоверные отличия по сравнению с контролем отсутствовали (рис. 2). Через 24 ч этот показатель несколько возрос, а через 48 ч достоверно увеличился от $6,5 \pm 0,07$ в контроле до $7,0 \pm 0,04$ в опыте ($p < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о том, что КД сопровождается выраженным стазом сосудов, что приводит к увеличению некробиотических изменений в тканях и их защелачиванию. Таким образом, в опухолевой ткани, подвергнутой криодеструкции, через сутки возникают благоприятные условия для осуществления гипертермии.

CA + HT and HT were assessed by frequency of total recovery of animals (if within 6 months post treatment no malignant process was manifested), the frequency of recurrence and the terms of its appearance, life span of animals with recurrence.

Results of experimental studies were processed using softwares Origin 7.5 and the Statistica 6.0 [14].

Results and discussion

The investigations revealed that the level of pO_2 in the tumor tissue after its cryoablation dropped sharply down to zero values, followed by (in 0.5–1 hour) light increase, and thereafter persistent drop down to zero (Fig. 1). Conducting tests with functional loadings (breath test with oxygen and tourniquet test) showed a decrease in oxygen consumption of tumor tissue and in capillary blood flow in the affected area after cryoablation. Polarographic studies in 24 and 48 hours after cryoexposure confirmed that the tissue was in a deep hypoxic state due to vascular stasis.

In one hour after cryoablation no significant changes comparing to control were found in pH of tumor tissue homogenates (Fig. 2). The pH level in 24 hours after tumor cryoablation was slightly increased, and after 48 hours we observed a significant increase of pH in tumor tissue homogenates from 6.5 ± 0.07 to 7.0 ± 0.04 ($p < 0.05$). These results indicate that cryoablation is accompanied by a pronounced stasis of blood vessels, which leads to increased necrobiotic changes in tissues and their alkalization. Thus in the tumor tissue subjected to cryoablation the favorable conditions for

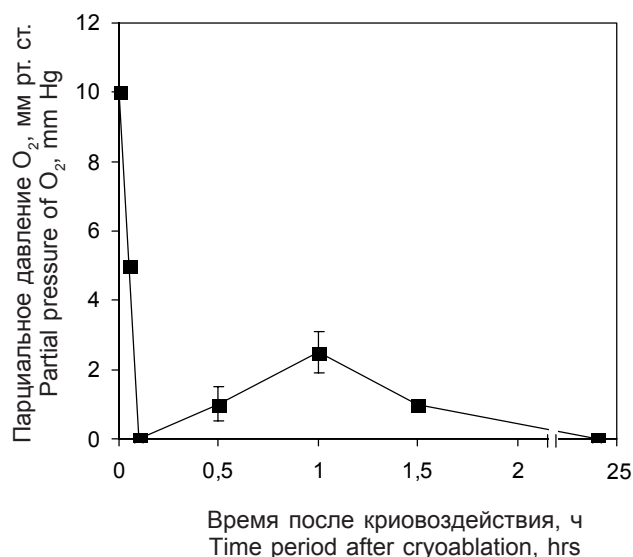


Рис. 1. Динамика изменений уровня pO_2 в ткани саркомы 37 после её криодеструкции.

Fig. 1. Changes in pO_2 level in sarcoma 37 tissue after cryoablation.

В результате проведенных исследований установлено, что применение только ГТ не оказывало существенного влияния на опухолевый процесс у животных с карциномой Герена и саркомой 37 (табл. 1). Использование ГТ через 24 ч после КД опухоли сопровождалось достоверным уменьшением частоты рецидивирования у животных по сравнению с применением только КД на 20% ($p < 0,05$). Сроки возникновения рецидивов после КД + ГТ были достоверно больше, чем у животных, подвергнутых только КД ($p < 0,05$), как при карциноме Герена, так и при саркоме 37. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что степень деструкции опухолевой ткани при проведении КД в режиме монотерапии, и при КД + ГТ не зависит от гистологического типа опухоли, а определяется комбинацией воздействующих факторов.

Количество полностью излеченных животных (сроки наблюдения 6 месяцев) в группе с КД + ГТ было достоверно больше по сравнению с группой КД на 30,0% ($p < 0,05$) (табл. 2). Важно отметить, что у животных после КД + ГТ продолжительность жизни была значительно выше по сравнению с другими исследуемыми группами ($p < 0,05$). Так, продолжительность жизни животных после КД +

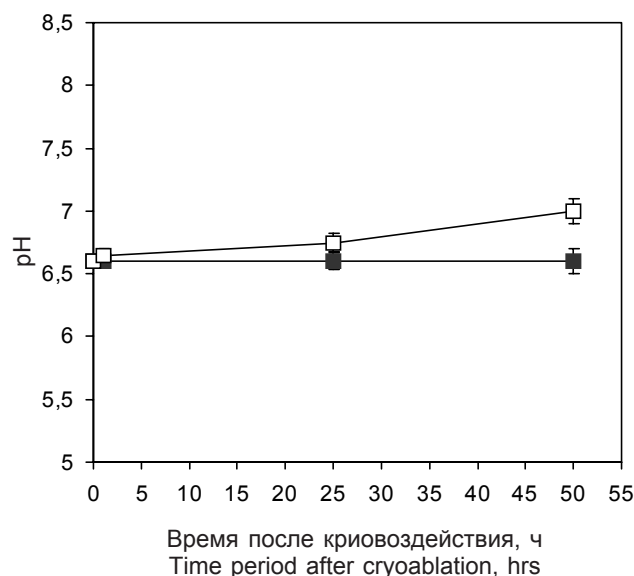


Рис. 2. Изменения pH в гомогенате опухолевой ткани саркомы 37: □ – после криодеструкции; ■ – контроль.

Fig. 2. Changes in pH in homogenate of sarcoma 37 tissue: □ – after cryoablation; ■ – control.

performing hyperthermia treatment are observed in a day after low temperature exposure.

The studies revealed that the application of solely hyperthermia had no significant effect on the tumor development in animals with Guerin's carcinoma and sarcoma 37 (Table 1). Application of hyperthermia in 24 hours after cryoablation was associated with significant reduction by 20% in tumor recurrence in animals compared to solely cryoablation ($p < 0.05$). Terms of appearing recurrences after combination of CA and HT were significantly greater than in the case of animals with solely CA ($p < 0.05$), both for Guerin's carcinoma and sarcoma 37. Basing on the obtained results we can suggest that the degree of tumor tissue destruction after CA monotherapy and after combined CA + HT does not depend on the histological type of tumor, and results from the combination of affecting factors.

The number of completely recovered animals (observation period of 6 months) in the group with CA + HT was significantly

Таблица 1. Частота и сроки возникновения рецидивов у животных с карциномой Герена и саркомой 37 после температурных воздействий

Table 1. Frequency and terms of appearance of recurrences in animals with Guerin's carcinoma and sarcoma 37 after temperature exposures

Вид опухоли Type of tumor	Тип воздействия Exposure	Количество животных Number of animals	Частота рецидивирования, % Frequency of recurrences,%	Сроки возникновения рецидивов,сутки Terms of recurrences appearance,days
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Контроль Control	10	–	–
	Гипертермия Hyperthermia	10	–	–
	Криодеструкция Cryoablation	10	90 ± 9	26,5 ± 2,4
	Криодеструкция + гипертермия Cryoablation + hyperthermia	10	70 ± 10*	32,6 ± 2,2*
Саркома 37 Sarcoma 37	Контроль Control	10	–	–
	Гипертермия Hyperthermia	10	–	–
	Криодеструкция Cryoablation	10	90 ± 9	24,7 ± 3,2
	Криодеструкция + гипертермия Cryoablation + hyperthermia	10	70 ± 10*	31,0 ± 2,6*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с криодеструкцией ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant differences comparing to data of cryoablation ($p < 0.05$).

Таблица 2. Продолжительность жизни и частота полного излечения животных с карциномой Герена и саркомой 37 после температурных воздействий

Table 2. Life span and frequency of total recovery in animals with Guerin's carcinoma and sarcoma 37 after temperature exposures

Вид опухоли Type of tumor	Тип воздействия Exposure	Количество животных Number of animals	Количество полностью излеченных животных, % Totally recovered animals, %	Продолжительность жизни, сутки Life span, days
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	Контроль Control	10	0	25,2 ± 2,6
	Гипертермия Hyperthermia	10	0	31,3 ± 1,7
	Криодеструкция Cryoablation	10	10 ± 9	43,4 ± 1,6
	Криодеструкция + гипертермия Cryoablation + hyperthermia	10	30 ± 8*	51,1 ± 2,3*
Саркома 37 Sarcoma 37	Контроль Control	10	0	27,4 ± 2,4
	Гипертермия Hyperthermia	10	0	32,5 ± 3,5
	Криодеструкция Cryoablation	10	10 ± 9	39,9 ± 2,8
	Криодеструкция + гипертермия Cryoablation + hyperthermia	10	30 ± 8*	53,0 ± 1,6*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с криодеструкцией ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant differences comparing to data of cryoablation ($p < 0.05$).

ГТ увеличилась по сравнению с контрольной группой в 2 раза и в 1,5 раз по сравнению с животными, которые получали только один из методов лечения.

Увеличение показателей продолжительности жизни животных с рецидивами после комбинированного применения низких температур и СВЧ-гипертермии, вероятно, связано с изменениями реактивности иммунной системы в ответ на возникновение и резорбцию крионекроза. Известно, что возникновение и постепенная резорбция крионекроза опухолевой ткани может существенно влиять на противоопухолевую резистентность организма за счет изменения цитотоксической активности клеток иммунной системы [12, 16].

Выводы

Таким образом, комбинированное использование КД первичного опухолевого узла с последующей локальной СВЧ-гипертермией оказывало значительно больший противоопухолевый эффект по сравнению с монотерапией, независимо от гистогенеза опухоли. Такая выраженность противоопухолевого эффекта обусловлена тем, что после криодеструкции опухолевой ткани создаются оптимальные условия для последующей СВЧ-гипертермии (выраженная гипоксия опухолевой ткани с нарушением микроциркуляции и развитием стойкого сосудистого стаза, а также ее защелачивание в области воздействия низких температур). Такая последовательность использования низких

температур было на 30.0% выше по сравнению с исключительно КД ($p < 0.05$) (Таблица 2). Важно отметить, что продолжительность жизни животных после КД + ГТ была значительно выше по сравнению со всеми другими группами ($p < 0.05$). Продолжительность жизни животных после КД + ГТ увеличилась в два раза по сравнению с контрольной группой и в 1,5 раза по сравнению с животными с однократным воздействием.

Увеличение продолжительности жизни животных с рецидивами после комбинированного применения низких температур и СВЧ-гипертермии, вероятно, связано с изменениями реактивности иммунной системы в ответ на возникновение и резорбцию крионекроза. Известно, что возникновение и постепенная резорбция крионекроза опухолевой ткани может существенно влиять на противоопухолевую резистентность организма за счет изменения цитотоксической активности клеток иммунной системы [12, 16].

Conclusions

Thus, the combined use of cryoablation of primary tumor site, and followed by local microwave hyperthermia results in significantly higher antitumor effect if compared with monotherapies, regardless of the histogenesis of the tumor. This antitumor effect was due to the fact that cryoablation of tumor tissue resulted in optimal conditions for the subsequent microwave hyperthermia (severe tissue hypoxia with disturbed microcirculation and developed stable vascular stasis, as well as alkalization of tumor tissue in the site of low temperature exposure). Such a sequence of low tem-

температур и СВЧ-гипертермии значительно снижает частоту рецидивирования опухоли за счет более выраженной деструкции опухолевой ткани, что повышает радикальность лечения. Полученные результаты могут служить экспериментальным обоснованием для комбинированного использования криодеструкции с последующей СВЧ-гипертермией опухолевого очага в клинической практике.

Литература

1. Альперович А.Б. Крихирургия заболеваний печени // Бюл. сибирской медицины. – 2006. – №1. – С. 13–15.
2. Волков В.В., Фомин А.А., Александров А.В. и др. Некоторые теоретические и практические вопросы локального СВЧ-воздействия на биоткани // Детская хирургия. – 1987. – №1. – С. 48–51.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Жаврид Э.А., Осинский С.П., Фрадкин С.З. Гипертермия и гипергликемия в онкологии. – Киев: Наук. думка, 1987. – 256 с.
5. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярнографическое определение кислорода в организме. – М.: Медицина, 1975. – 232 с.
6. Подлужный Д.В. Крихирургия в онкологической практике // Вестник московского онкологического общества. – 2008. – №3. – С. 1–2.
7. Практическая криомедицина / Под ред. В.И. Грищенко, Б.П. Сандомирского. – Киев: Здоров'я, 1987. – 248 с.
8. Прохоров Г.Г. Основы крихирургии (Обзор истории и современного состояния проблемы) // Междунар. сб. науч. трудов «Медицинская криология». – 2004. – Вып. 5. – Н. Новгород. – С. 408.
9. Процык В.С., Александров С.С., Трушкевич Л.И. и др. Локальная СВЧ-гипертермия как фактор повышения эффективности комбинированного лечения больных со злокачественными опухолями головы и шеи // Клиническая онкология. – 1990. – №10. – С. 103–105.
10. Шафранов В.В., Гладко В.В., Таганов А.В. и др. СВЧ-криодеструкция базалиом у пациентов пожилого возраста // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 3. – С. 43–49.
11. Шафранов В.В., Мордовцева В.В., Гладко В.В. и др. Современные подходы в лечении пациентов с келоидными рубцами // Военно-медицинский журнал. – 2010. – №11. – С. 62–64.
12. Ablin R.J. Cryo-immunology: Wandering in the desert for 40 years // Proceedings of XIV World Congress of the International Society of Cryosurgery. – Beijing, 2007. – P. 146.
13. Gage A.A., Baust J.M., Baust J.G. Experimental cryosurgery: investigations *in vivo* // Cryobiology. – 2009. – Vol. 59, №3. – P. 229–243.
14. Mazzio E.A., Kolta M.G., Soliman K.F. Hypoxia and acidosis in independently regulated cell viability and cell death of immortal neuroblastoma (Neuro 2-A) cells // Neurotoxicology. – 2009. – Vol. 23, №1. – P. 57–63.
15. Szasz A. Hyperthermia, a modality in the wings // J. Cancer Res. Ther. – 2007. – Vol. 3, №1. – P. 56–66.
16. Sabel M. Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses // Cryobiology. – 2009. – Vol. 58, №1. – P. 1–11.

perature exposure and microwave hyperthermia significantly lowered the rate of recurrences due to more efficient malignant tissue destruction that in turn enhanced the efficacy of treatment. The obtained results can serve as experimental basis in clinical practice for the combined application of cryodestruction followed by microwave hyperthermia of tumor site.

References

1. Alperovich A.B. Cryosurgery of liver failures // Byulleten Sibirskoy Meditsiny. – 2006. – N1. – P. 13–15.
2. Volkov V.V., Fomin A.A., Aleksandrov A.V. et al. Certain theoretical and applied issues of local microwave exposure of biological tissues // Detskaya Khirurgiya. – 1987. – N1. – P. 48–51.
3. Glants S. Biomedical statistics. – Moscow: Praktika, 1998. – 459 p.
4. Zhavrid E.A., Osinskiy S.P., Fradkin S.Z. Hyperthermia and hyperglycemia in oncology. – Kyiv: Naukova Dumka, 1987. – 256 p.
5. Kovalenko E.A., Berезovskiy V.A., Epshtein I.M. Polarographic assessment of oxygen in an organism. – Moscow: Meditsina, 1975. – 232 p.
6. Podluzhny D.V. Cryosurgery in oncological praxis // Vestnik Moskovskogo Onkologicheskogo Obshchestva. – 2008. – N3. – P. 1–2.
7. Applied cryomedicine / Ed. by V.I. Grishchenko and B.P. Sandomirskiy. – Kiev: Zdorovya, 1987. – 248 p.
8. Prokhorov G.G. Basic cryosurgery (Review of history and present state of the matter) // International collected scientific papers 'Medical Cryology'. – 2004. – Issue 5. – Nizhny Novgorod. – P. 408.
9. Protsyk V.S., Aleksandrov S.S., Trushkevich L.I. et al. Local microwave hyperthermia as a factor for increasing the efficiency of combined therapy of patients with malignancies of head and neck // Klinicheskaya Onkologiya. – 1990. – N10. – P. 103–105.
10. Shafranov V.V., Gladko V.V., Taganov A.V. et al. Microwave-cryodestruction of basaliomas in aged patients // Klinicheskaya Onkologiya. – 2005. – Vol. 3. – P. 43–49.
11. Shafranov V.V., Mordovtseva V.V., Gladko V.V. et al. Modern approach in treatment of patients with keloid cicatrix // Voenno-Meditsinskiy Zhurnal. – 2010. – N11. – P. 62–64.
12. Ablin R.J. Cryo-immunology: Wandering in the desert for 40 years // Proceedings of XIV World Congress of the International Society of Cryosurgery. – Beijing, 2007. – P. 146.
13. Gage A.A., Baust J.M., Baust J.G. Experimental cryosurgery: investigations *in vivo* // Cryobiology. – 2009. – Vol. 59, N3. – P. 229–243.
14. Mazzio E.A., Kolta M.G., Soliman K.F. Hypoxia and acidosis in independently regulated cell viability and cell death of immortal neuroblastoma (Neuro 2-A) cells // Neurotoxicology. – 2009. – Vol. 23, N1. – P. 57–63.
15. Szasz A. Hyperthermia, a modality in the wings // J. Cancer Res. Ther. – 2007. – Vol. 3, N1. – P. 56–66.
16. Sabel M. Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses // Cryobiology. – 2009. – Vol. 58, N1. – P. 1–11.

Accepted 28.08.2012

Поступила 28.08.2012