

В.Е. Орел¹, І.І. Дзятковська¹,
М.О. Ніколов¹, А.В. Романов¹,
Н.М. Дзятковська¹, Г.І. Кулик²,
І.М. Тодор², Н.М. Храновська¹,
О.І. Скачкова¹

¹ ДУ Національний інститут
раку МОЗ України, Київ

² ДУ Інститут
експериментальної патології,
онкології та радіобіології
ім. Р.С. Кавецького НАН
України, Київ

Вплив просторово- неоднорідного електромагнітного поля на протипухлинну активність цисплатину при дії на резистентний до нього підштам карциноми легенеї «Льюїс»

Influence of spatially uneven electromagnetic field on anti-tumor activity of Cisplatin at its action on resistant to it substrain of lung carcinoma Lewis

Цель работы: Изучить влияние электромагнитного облучения (ЭО) с пространственно-неоднородным электромагнитным полем (ЭМП) на противоопухолевую и антиметастатическую активность цисплатина при действии на животных с карциномой легкого «Льюис» с индуцированной резистентностью к цисплатину.

Материалы и методы: Были изучены 3 группы животных (мыши самцы C57BL/6) с подштаммом карциномы легкого «Льюис», резистентным к цисплатину: 1-я группа — контроль (без введения цисплатина и без ЭО); 2-я — с введением цисплатина; 3-я группа — с введением цисплатина и ЭО. Облучение осуществляли с помощью прототипа аппарата «Магнитерм» (Радмир, Украина). Параметры ЭО: частота 40 МГц, исходная мощность 60 Вт. Введение цисплатина животным 2-й и 3-й групп проводили в дозе 1,2 мг/кг. Весь курс состоял из 5 инъекций и 5 сеансов ЭО. Облучение проводили в течение 15 мин сразу после введения цисплатина. Изучали кинетику роста внутриопухолевой температуры, распределение энтропии температуры на поверхности опухоли, кинетику роста опухоли и процессы метастазирования, а также изменение фаз клеточного цикла опухолевых клеток.

Результаты: Внутриопухолевая температура нелинейно возрастала и достигала 38,1 °C в течение 15 мин ЭО, при этом энтропия распределения температуры на поверхности опухоли возросла на 17 %. Максимальную противоопухолевую активность вызывало комбинированное действие цисплатина и ЭО, инициировавшее торможение роста подштамма карциномы легкого «Льюис», резистентного к цисплатину на 29 % ($p < 0,05$), по сравнению с группой животных, которым вводили лишь цисплатин. Индекс ингибирования метастазов в легких после комбинированного действия цисплатина и ЭО был на 11 % выше, чем в экспериментах с одним препаратом. После введения цисплатина и ЭО количество клеток подштамма карциномы легкого «Льюис», резистентного к цисплатину, в фазе G₂/M уменьшалось на 61 % ($p < 0,05$) по сравнению с введением только препарата, но увеличилось в S-фазе в 6 раз ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Выводы: Комбинированное действие цисплатина и ЭО с пространственно-неоднородным ЭМП вызывает наибольшую противоопухолевую активность и ингибирование процессов метастазирования у животных с подштаммом карциномы легкого «Льюис», резистентным к цисплатину.

Ключевые слова: пространственно-неоднородное электромагнитное поле, резистентный к цисплатину подштамм карциномы легкого «Льюис», цисплатин.

Мета роботи: Вивчити вплив електромагнітного опроміювання (ЕО) з просторово-неоднорідним електромагнітним полем (ЕМП) на протипухлинну й антиметастатичну активність цисплатину при дії на тварин з індукованою резистентністю до цисплатину карциномою легенеї «Льюїс».

Objective: To investigate the influence of electromagnetic irradiation (EI) with spatially uneven electromagnetic field (EMF) on antitumor and antimetastatic activity of Cisplatin in animals with lung carcinoma Lewis with induced resistance to Cisplatin.

Material and Methods: Three groups of animals (male mice C57BL/6) with a substrain of lung carcinoma Lewis resistant to Cisplatin: group 1 – controls (without Cisplatin administration and without EI); group 2 – Cisplatin administration, group 3 – Cisplatin administration and EI. Irradiation was delivered using a prototype of Magniterm unit (Radmir, Ukraine) with the following EI parameters: frequency 40 MHz, output 60 Wt. Cisplatin was administered to the animals of groups 2 and 3 at a dose of 1.2 mg/kg. The course consisted of 5 injections and 5 treatments with EI. Irradiation was delivered for 15 minutes immediately after Cisplatin administration. The kinetics of the intratumor temperature elevation, temperature entropy distribution over the tumor surface, metastases development as well changes in the phases of cellular cycle of the tumor cells were investigated.

Results: Intratumor temperature elevation was not linear; it reached 38.1 °C for 15 min of EI. Temperature distribution entropy over the tumor surface increased by 17%. Maximal antitumor activity caused combined action of Cisplatin and EI initiating inhibition of the growth of the substrain of lung carcinoma Lewis resistant to Cisplatin by 29% ($p < 0.05$) when compared with the group of animals which were administered Cisplatin alone. Lung metastases inhibition index after combined action of Cisplatin and EI was 11% higher than in the experiments with the drug only. After Cisplatin administration and EI, the number of cells of the substrain of lung carcinoma Lewis resistant to Cisplatin in G₂/M phase reduced by 61% ($p < 0.001$) when compared with the controls.

Conclusion: Combined action of Cisplatin and EI with spatially uneven EMF results in the highest antitumor activity and inhibition of metastases development in the animals with substrains of lung carcinoma Lewis resistant to Cisplatin.

Key words: spatially uneven electromagnetic field, resistant to Cisplatin strain of lung carcinoma Lewis, Cisplatin.

Матеріали і методи: Вивчали 3 групи тварин (мишей самців С57BL/6) з підштамом карциноми легені «Льюїс», резистентним до цисплатину: 1-ша група — контроль (без введення цисплатину та без ЕО); 2-га — із введенням цисплатину; 3-тя група — з введенням цисплатину та проведенням ЕО. Опроміювання здійснювали за допомогою прототипу апарата «Магнітерм» (Радмир, Україна). Параметри ЕО: частота 40 МГц, вихідна потужність 60 Вт.

Введення цисплатину тваринам 2-ї і 3-ї групи проводили в дозі 1,2 мг/кг. Весь курс складався з 5 ін'єкцій і 5 сеансів ЕО. Опроміювання проводили протягом 15 хв відразу після введення цисплатину. Вивчали кінетику зростання внутріпухлинної температури, розподіл ентропії температури на поверхні пухлини, кінетику росту пухлини й процеси метастазування, а також зміни фаз клітинного циклу пухлинних клітин.

Результати: Внутріпухлинна температура нелінійно зростала і досягала 38,1°C протягом 15 хв. ЕО, при цьому ентропія розподілу температури на поверхні пухлини збільшилася на 17%. Максимальну протипухлинну активність викликав комбінований вплив цисплатину й ЕО, що ініціював гальмування росту резистентного до цисплатину підштаму карциноми легені «Льюїс» на 29%, порівняно з групою тварин, яким вводили лише цисплатин. Індекс інгібування метастазів у легенях після комбінованого впливу цисплатину й ЕО був на 11% вищим, ніж у експериментах, коли використовували сам препарат. Після введення цисплатину й ЕО кількість клітин резистентного до цисплатину підштаму карциноми легені «Льюїс» у фазі G₂/M зменшувалася на 61% (p < 0,05) порівняно з введенням тільки препарату, але збільшувалася в S-фазі у 6 разів (p < 0,001) порівняно з контрольною групою.

Висновки: Комбінована дія цисплатину й ЕО з просторово-неоднорідним ЕМП спричиняє найбільшу протипухлинну активність та інгібування процесів метастазування у тварин з підштамом карциноми легені «Льюїс», резистентним до цисплатину.

Ключові слова: просторово-неоднорідне електромагнітне поле, резистентний до цисплатину підштам карциноми легені «Льюїс», цисплатин.

Відомо, що електромагнітну гіпертермію (ГТ) використовують у клінічній практиці для подолання ефекту хемо- або радіорезистентності злоякісних пухлин [1]. Синергетичний гіпертермічний фактор нагрівання пухлин до 42–45 °C може призводити до прямої цитотоксичної дії на низку клітинних структур, зміни клітинного гомеостазу або до збільшення накопичення ліків у клітинах. Але ГТ може також супроводжуватися негативними явищами: формуванням термотолерантності та терморезистентності на клітинному рівні внаслідок ініціювання синтезу білків теплового шоку, збільшенням локальної токсичності і можливим виникненням побічних ефектів унаслідок обмеженої переносності пацієнтом сеансу ГТ. На сьогодні ГТ більше 42 °C використовують у клінічній практиці обмежено [2–4]. Тому для подолання медикаментозної хеморезистентності пухлинних клітин було запропоновано підхід на основі використання пульсуючого електромагнітного поля (ЕМП), що ініціює помірну ГТ за фізіологічних температур (38–40 °C) [5, 6]. Хоча рівень сигналу ЕМП значно нижче напруженості електричного поля на клітинній мембрані (10⁷ В/м), воно впливає на реакцію клітин на гормони, антитіла, адгезивні властивості тощо [7]. Так у працях [8, 9] наведено дані, що ЕМП може модулювати клітинні сигнали внаслідок деполяризації їх мембран. Відомо, що при електромагнітному опроміненні (ЕО) механізм деструкції злоякісних клітин пов'язаний не лише з температурними факторами,

а й базується на ефекті формування просторово-неоднорідного ЕМП, що впливає на процеси поділу злоякісних клітин шляхом руйнування їх мікротрубочок з тубулінових димерів [10].

У праці [11] експериментально показано, що просторово-неоднорідне ЕМП сприяло подоланню хеморезистентності у тварин з карциномою Герена з індукованою резистентністю до доксорубіцину. Повідомлялося також про успішне подолання хеморезистентності до цисплатину при використанні гіпертермії (42 °C) на експериментальній пухлинній моделі карциноми легені «Льюїс» [12]. Механізми клітинної резистентності відрізняються в різних препаратах. Взагалі, резистентність пухлинних клітин — багатофакторне явище, пов'язане з низкою особливостей клітин на рівні цитоплазматичної мембрани, внутріклітинних систем детоксикації, систем репарації та порушенням сигнальних шляхів розвитку апоптозу. Одними з основних механізмів клітинної резистентності до хемопрепаратів є особливості будови та процеси прямого і зворотного транспорту в цитоплазматичній мембрані [13].

З огляду на перспективу розробки у майбутньому медичної технології лікування хеморезистентних пухлин метою роботи ми визначили вивчення впливу локального ЕО з просторово-неоднорідним ЕМП на протипухлинну та антиметастатичну активність цисплатину при дії на тварин з карциномою легені «Льюїс» з індукованою резистентністю до цисплатину.

Методика дослідження

Тварини та перещеплення карциноми легені «Льюїс». Досліди проводили на 45 мишах самцях C57BL/6 розведення віварію Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Тварини віком 3–4 місяці мали масу 18–20 г. Резистентний до цисплатину підштам карциноми легені «Льюїс» (LLC-27) було отримано після попередньо проведених 27 пасажів на мишах, яким послідовно вводили цисплатин [14]. У досліджах використовували цисплатин (Ebewe Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ А-4866 Унтерах, Австрія). Трансплантацію пухлинних клітин карциноми легені «Льюїс», резистентної до цисплатину, здійснювали введенням мишам у праве стегно 25 %-вої суспензії клітин в об'ємі 0,3 мл в середовищі 199.

Тварини були розділені на 3 групи, по 15 особин: 1-шу групу — контроль (без введення цисплатину та ЕО); 2-гу — введення цисплатину; 3-тю групу — введення цисплатину та ЕО. Об'єм пухлини вимірювали і розраховували відповідно до [15]. Розміри та антиметастатичну активність — індекс інгібування метастазів (ІМ) розраховували згідно з [16].

Утримання мишей та дослідження здійснювали відповідно до загальноприйнятих міжнародних правил проведення робіт з експериментальними тваринами.

Внутрічеревне введення цисплатину тваринам 2-ї і 3-ї груп проводили в дозі 1,2 мг/кг. Вводили цисплатин та ЕО починали на 7-й день після перещеплення пухлини і проводили 1 раз на 2 доби. Весь курс складався з 5 ін'єкцій і 5 сеансів ЕО. Опромінювання проводили протягом 15 хв відразу після введення цисплатину.

Електромагнітне опромінювання. Для локального ЕО з просторово-неоднорідним ЕМП використовували прототип апарата «Магнітерм» (Радмир, Україна). Параметри ЕО: частота — 40 МГц, вихідна потужність — 60 Вт. Аплікатор апарата — рамковий, з розмірами $2,0 \times 2,5$ см та профілем у формі дуги кола з радіусом кривизни 2,3 см [11, 17, 18].

Розрахунок ЕМП аплікатора. Розподіл еквіпотенціальних ліній ЕМП аплікатора прототипу апарата «Магнітерм» розраховували за допомогою оригінальної комп'ютерної програми згідно з [19, 20]. Просторову неоднорідність ЕМП оцінювали за допомогою коефіцієнтів асиметрії розподілу поля. Асиметрія електричної (a_E) і магнітної (a_H) складових і питома поглинена потужність (SAR) ЕМП були обчислені згідно з [21, 22].

Термометрія і термографія. Внутріпухлинну температуру на 15-ту добу після перещеплення пухлини вимірювали оптоволоконним термометром ТМ-4 (Радмир, Україна).

Для дослідження розподілу температури після ЕО на поверхні новоутвору проводили термографію за допомогою дистанційного термографа з матричним фотоприймачем (Інститут фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України). Неоднорідність структури цифрових термограм оцінювали на основі зміни в зоні інтересу (в ділянці опромінення) параметра ентропії (S) за Шеноном.

Цитофлуориметрія. На 21-шу добу після перещеплення карциноми легені «Льюїс» проводили проточну цитофлуориметрію для аналізу впливу цисплатину та ЕО на розподіл пухлинних клітин за фазами клітинного циклу. Проточну цитофлуориметрію виконували на приладі FACScan («Бектон Дікінсон», США), обладнаному аргонним лазером з довжиною хвилі 488 нм. Аналіз проводили за допомогою програми CellQuest. Для вимірювання флуоресценції йодиду пропідію застосовували фільтр з максимумом пропускання при 600 нм та смугу пропускання 35 нм. За допомогою проточної цитофлуориметрії оцінювали відсоток клітин, які припадають на гіподиплоїдну зону гістограми вмісту ДНК.

Статистика. Статистичний аналіз вірогідності отриманих даних проводили за допомогою t-критерію Стьюдента, використовуючи комп'ютерну програму Statistica 6.0 з попередньою перевіркою гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини за критерієм Колмогорова–Смірнова.

Результати та їх обговорення

Розподіл ізоліній ЕМП аплікатора апарата. Такий розподіл, одержаний за допомогою комп'ютерного моделювання, представлено на рис. 1. Коефіцієнти асиметрії для електричної (a_E) і магнітної (a_H) компонент, а також питома поглинена потужність (SAR), розраховані в центрі аплікатора в об'ємі 1 см^3 , склали: $a_E = 0,89$ умов. од; $a_H = 0,48$ умов. од; SAR = 1,6 Вт/кг.

Термометрія. На рис. 2 представлено нелінійну кінетику зміни внутріпухлинної температури під час ЕО. Аналізуючи наведені дані, необхідно зазначити, що внутріпухлинна температура досягала $38,1^\circ \text{C}$ після 15 хв ЕО.

Термографія. Неоднорідний розподіл температури після ЕО на поверхні пухлини мишей з резистентним до цисплатину підштамом карциноми легені «Льюїс» представлено на рис. 3.

Аналізуючи представлені дані треба зазначити, що під впливом ЕМП ентропія розподілу температури (S) після ЕО підвищилася на 17 %.

Нелінійна кінетика пухлинного росту та процеси метастазування. Результати вивчення впливу цисплатину та ЕО на ріст підштаму карциноми легені «Льюїс», резистентного до цисплатину, протягом 21 доби після перещеплення представлено в табл. 1.

Аналізуючи наведені дані, слід зазначити, що в 2-й і 3-й групах спостерігалось зменшення об'єму пухлини, починаючи з 13-ї доби після перещеплення, в середньому на 20 та 49 % ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з контролем. Найвищу протипухлинну активність викликала комбінована дія цисплатину та ЕО, ініціюючи гальмування росту підштаму карциноми легені «Льюїс», резистентного до цисплатину, в середньому на 29 % ($p < 0,05$) порівняно з групою тварин, яким лише вводили цисплатин.

Поєднане застосування цисплатину і ЕО справляло найбільший антиметастатичний ефект (табл.2). Якщо при введенні лише цисплатину ІМ складав 63 %, то при додатковій

дії ЕО він збільшувався до 74 %, тобто зростав на 11 %. Таким чином, можна констатувати, що комбінована дія цисплатину та ЕО ініціює більше інгібування процесу метастазування, ніж введення самого препарату.

Цитофлуориметрія. Результати оцінки процентного розподілу клітин підштаму карциноми легені «Льюїс», резистентного до цисплатину, за фазами клітинного циклу (G_0/G_1 , S та G_2/M) наведено на рис. 4.

Аналіз наведених даних свідчить, що після введення цисплатину та ЕО кількість клітин підштаму карциноми легені «Льюїс», резистентного до цисплатину, у фазі G_2/M зменшувалася на 72 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою та на 61 % ($p < 0,05$) — з введенням лише цисплатину, а їх кількість у S-фазі збільшувалася у 6 разів ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

Комплексній дії препарату та ЕО властива більш виражена тенденція затримання пух-

линних клітин у S-фазі. Це свідчить про депресію синтезу ДНК, зумовлену дією цисплатину та ЕО.

Таким чином, проведені дослідження на експериментальній моделі підштаму карциноми легені «Льюїс», резистентного до цисплатину, свідчать, що комбіноване використання цього препарату й локального ЕО з просторово-неоднорідним ЕМП при помірній нерівноважній ГТ ініціює більшу протипухлинну активність препарату порівняно з введенням тільки цисплатину. Біохемічний механізм підвищення протипухлинної та антиметастатичної дії цисплатину за локального ЕО з неоднорідним ЕМП, можливо, є наслідком зміни рН градієнта між позаклітинним оточенням і цитоплазмою злякисних клітин [23].

Отже, імовірно, що ефект електромагнітного локального опромінення з підвищеною просторовою неоднорідністю ЕМП, що ініціює нерівноважні термодинамічні процеси при фізіо-

Таблиця 1

Вплив цисплатину та ЕО на ріст резистентного до цисплатину підштаму карциноми легені «Льюїс»
Influence of Cisplatin and EI on the growth of resistant to Cisplatin substrain of lung carcinoma Lewis

Доба після перещеплення	Група тварин		
	1-ша, контроль (без впливу)	2-га, введення цисплатину	3-тя, введення цисплатину та ЕО
9	0,46 ± 0,27	0,53 ± 0,05	0,31 ± 0,05
11	0,76 ± 0,20	0,74 ± 0,07	0,53 ± 0,16
13	1,37 ± 0,10	1,19 ± 0,11	0,93 ± 0,12*
15	2,45 ± 0,16	1,86 ± 0,17*	1,25 ± 0,19**
16	2,99 ± 0,17	2,27 ± 0,16*	1,47 ± 0,21**
19	3,83 ± 0,17	3,26 ± 0,18*	1,84 ± 0,32**
20	4,08 ± 0,18	3,30 ± 0,21*	2,00 ± 0,32**
21	4,94 ± 0,26	3,85 ± 0,19*	2,17 ± 0,36**

*Різниця статистично значуща ($p < 0,05$) по відношенню до контролю; * ($p < 0,05$) — до групи тварин, яким здійснювали лише введення цисплатину.

Таблиця 2

Вплив цисплатину та ЕО на процеси метастазування в легені при дії на тварин з резистентним до цисплатину підштамом карциноми «Льюїс»
Influence of Cisplatin and EI on of metastases development in the lung in animals with resistant to Cisplatin substrain of lung carcinoma Lewis

Параметр	Група тварин		
	1-ша, контроль (без введення цисплатину та ЕО)	2-га, введення цисплатину	3-тя, введення цисплатину та ЕО
Середня кількість метастазів на 1 тварину	13,2 ± 3,1	4,9 ± 1,5 *	3,4 ± 0,7 *
Об'єм метастазів, мм ³	2,02 ± 0,81	0,32 ± 0,14 *	0,22 ± 0,08 *
ІІМ, %	-	63	74

*Різниця статистично значуща ($p < 0,05$) по відношенню до контролю.

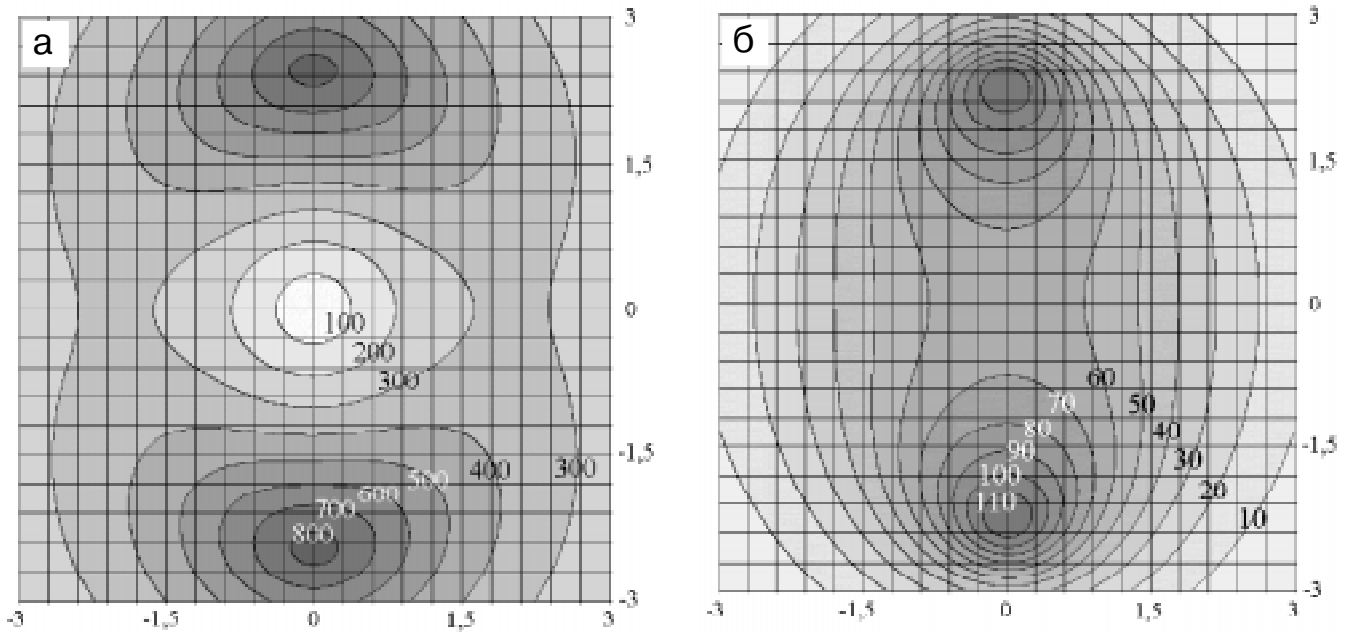


Рис. 1. Розрахункові ізолінії ЕМП, компоненти: а — електрична; б — магнітна. Відстань від горизонтальної площини аплікатора 0,5 см. На еквіпотенціальних лініях вказано значення напруженості електричного (В/м) і магнітного поля (А/м), по осі абсцис і ординат вказано відстань (см)

Fig. 1. Reference isolines of EMF, components: a – electrical; б – magnetic. Distance from the horizontal plane of the applicator is 0.5 cm. The values of electric field strength (V/m) and magnetic field strength (A/m) are indicated on the equipotential lines. Distance (cm) in indicated on the axes of abscises and ordinates

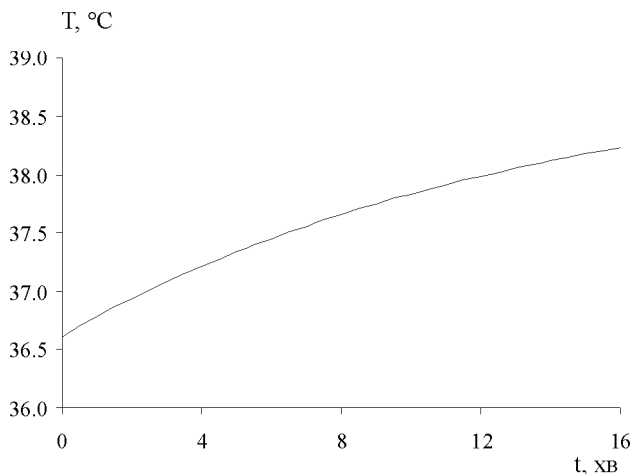


Рис. 2. Зміна внутріпухлинної температури під час ЕО
Fig. 2. Changes of the intratumor temperature during EI

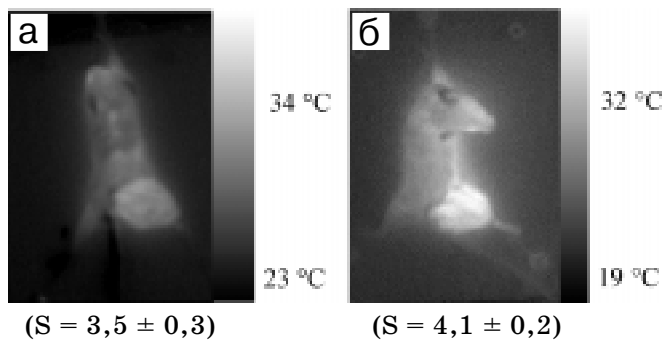


Рис. 3. Зміна ентропії температури на поверхні пухлини: а — до ЕО; б — після ЕО; S — ентропія
Fig. 3. Changes of temperature entropy of the tumor surface: а – before EI, б – after EI; S – entropy

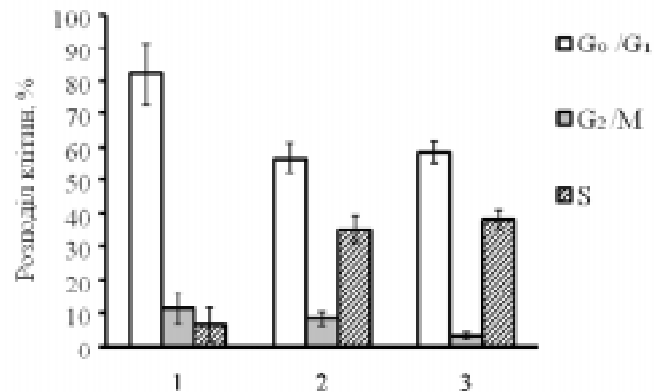


Рис. 4. Вплив цисплатину та ЕО на розподіл клітин резистентного до цисплатину підштаму карциноми легені «Льюїс» за фазами клітинного циклу: 1 — контроль (без введення цисплатину та ЕО); 2 — введення цисплатину; 3 — введення цисплатину та ЕО

Fig. 4. Influence of Cisplatin and EI on distribution of cells resistant to Cisplatin substrain of lung carcinoma Lewis over the phases of cellular cycle: 1 – controls (without Cisplatin administration and EI); 2 – Cisplatin administration; 3 – Cisplatin administration and EI

логічних температурах під час хемотерапії, знайде застосування в клінічній практиці при подальший розробці медичної технології лікування хеморезистентних пухлин.

ВИСНОВКИ

1. При локальному електромагнітному опроміненні з просторово-неоднорідним електромагнітним полем тварин з резистентним до цисплатину підштамом карциноми легені «Льюїс» всередині пухлини ініціюється нелінійна динаміка росту температури, а на поверхні зростає ентропія розподілу температури.

2. Найбільшу протипухлинну активність та інгібування процесів метастазування у тварин з резистентним до цисплатину підштамом карциноми легені «Льюїс» викликала комбінована дія цисплатину та локального ЕО з просторово-неоднорідним ЕМП.

3. Введення цисплатину та локальне електромагнітне опромінювання з підвищеною неоднорідністю ЕМП тварин з резистентним до цисплатину підштамом карциноми легені «Льюїс» зменшувало кількість пухлинних клітин у фазі G_2/M та збільшувало їх кількість у S-фазі порівняно з такими в контрольній групі тварин-пухлиноносіїв.

Автори висловлюють подяку В.І. Дунаєвському (Інститут фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України, Київ) за допомогу в проведенні термографічних досліджень.

Література

1. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынський Ю.С. и др. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей. — Обнинск: ГУ — МРНЦ РАМН, 2007. — 220 с.
2. Гафман Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю. и др. // *Практ. онкол.* — 2004. — Т. 5, № 4. — С. 276–284.
3. Барабой В.А., Зінченко В.А., Гавриленко М.Ф. та ін. // *УРЖ.* — 1995. — Т. III, вип. 3. — С. 372–380.
4. Griinhagen D. J., de Wilt J. H., Hagen T. L. et al. // *Clin. Pract. Oncol.* — 2006. — Vol. 3. — P. 94–103.
5. Pasquinelli P., Petrini M., Mattii L. et al. // *J. Envir. Pathol. Toxicol. Oncol.* — 1993. — Vol. 12, № 4. — P. 193–197.
6. Hirata M., Kusuzaki K., Takeshita H. et al. // *Anticanc. Res.* — 2001. — Vol. 21. — P. 317–320.
7. Panagopoulos D. J., Karabarbounis A., Margaritis L. H. // *Biochem. Biophys. Res. Com.* — 2002. — Vol. 18. — P. 95–102.
8. Adey W. R. // *Neurochem. Res.* — 1988. — Vol. 13, № 7. — P. 671–677.
9. Vincze G., Szasz N., Szasz A. // *Bioelectromagnet.* — 2005. — Vol. 26. — P. 28–35.
10. Kirson E. D., Gurvich Z., Schneiderman R. et al. // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64. — P. 3288–3295.
11. Орел В.Э., Николов Н.А., Романов А.В. и др. // *Электрон. и связь.* — 2008. — № 3–4. — С. 173–177.
12. Teicher B. A., Holden S. A., Ara G., Menon K. // *Int. J. Hypertherm.* — 1995. — Vol. 11, № 5. — P. 637–645.

13. Chekhun V. F. // *Exp. Oncol.* — 2007. — Vol. 29, № 1. — P. 76–79.
14. Chekhun V. F., Kovtonyuk O. V., Todor I. N., Kulik G. I. // *Ibid.* — 2005. — Vol. 27, № 4. — P. 286–289.
15. Giuliani F. C., Kaplan N. O. // *Cancer Res.* — 1980. — Vol. 40. — P. 4682–4687.
16. Коновалова Н.П., Дьячковская Р.Ф., Волкова Р.М., Кагия В.Т. // *Эксперимент. онкол.* — 1994. — Т. 16. — С. 419–422.
17. Мединец Ю.Р., Орловский А.А. // *Мед. физ.* — 2003. — Т. 17, № 1. — С. 67–74.
18. Nikolov N. A., Orel V. E., Smolanka I. I., Dzyatkovskya N. N., Romanov A. V., Mel'nik Yu. I. et al. *Apparatus for Short-Wave Inductothermy «Magnetotherm»*. NBC 2008, Proceedings, Katushev A., Dekhtyar Yu., Spigulis J. (eds). — Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2008. — P. 294–298.
19. Никольский В.В., Никольская Т.И. *Электродинамика и распространение радиоволн.* — М.: Наука, 1989. — 544 с.
20. *International Series of Monographs in Electrical Engineering. Computer Techniques for Electromagnetics.* Edited by Mittra R. University of Illinois, Urbana, Illinois. Pergamon Press, Oxford – New York – Toronto – Sydney – Braunschweig, 1973. — 486 p.
21. Корн Г., Корн Т. *Справочник по математике для научных работников и инженеров.* — М.: Наука, 1974. — 831 с.
22. Moseley H. *Non-ionizing radiation. Medical physics handbooks.* Bristol. — Philadelphia: Adam Hilger, 1988. — 293 p.
23. De Milito A., Fais S. // *Expert. Opin. On Pharmacother.* — 2005. — Vol. 6. — P. 1049–1054.

Надходження до редакції 26.12.2008.

Прийнято 25.02.2009.

Адреса для листування:
Орел Валерій Еммануїлович,
Національний інститут раку,
вул. Ломоносова, 33/43, Київ, 03022, Україна