

О.К. Курпешев¹, J. van der Zee²**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРТЕРМИИ В ОНКОЛОГИИ**

1. Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба, Обнинск. E-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru;
 2. Онкологический институт Эразмусского медицинского центра, Роттердам, Нидерланды

О.К. Курпешев – зав. отд., д.м.н., член Европейского общества по гипертермической онкологии (ESHO);
 Я. ван дер Зий – Ph.D., MD, член Европейского общества терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO) и Европейского общества по гипертермической онкологии (ESHO)

Содержание

В обзоре представлены результаты экспериментальных исследований о влиянии гипертермии на физиологические процессы в злокачественных опухолях и нормальных тканях: кровотока, уровни PO_2 , pH, синтез белков теплового шока. Также изучен противоопухолевый иммунитет и метастазирование опухоли при действии гипертермии. Дан анализ радио- и химиосенсибилизирующего действия гипертермии, ее роли при термолипосомальной химиотерапии и возможности применения метода с магнитными наночастицами в онкологии.

Ключевые слова: гипертермия, злокачественные опухоли, нормальные ткани, PO_2 , pH, белки теплового шока, термотолерантность, противоопухолевый иммунитет, раковые стволовые клетки, метастазирование, термолипосомы, магнитные наночастицы

Поступила 07.06.2017. Принята к публикации: 06.12.2017

Действие гипертермии на нормальные и опухолевые клетки и ткани

В онкологии под гипертермией (ГТ) подразумевается нагревание опухоли при 39–46 °С с целью модификации действия лучевой, лекарственной, иммуно- и гормонотерапии. Температурный режим 39–40 °С используется при общей гипертермии, 40–46 °С – локо-регионарной. В первом случае продолжительность ГТ в режиме плато составляет 180 мин и более, во 2-ом – 30–90 мин [1–6].

Биологическое действие ГТ проявляется ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, белков, их агрегацией и денатурацией, нарушением репарации ДНК, трансмембранного переноса, ингибированием дыхания клеток, подавлением активности лизосом, ферментов репарации, модификацией митотического цикла и т.д. Интенсивность протекания этих процессов зависит от уровня температуры и продолжительности нагревания. Все эти изменения приводят к повреждению клеток или повышению чувствительности их к действию ионизирующей радиации и лекарственных препаратов [1–10]. Кроме того, ГТ вызывает изменение микроциркуляции в тканях, приводящие к развитию в них сложных патофизиологических процессов [11–22]. Song C.W. [12] проанализировал результаты исследований различных авторов о влиянии ГТ на кровоток в нормальных тканях и на опухоли 30 видов у лабораторных животных. Было выявлено, что в коже и мышцах при 44–46 °С скорость кровотока повышается в 9–10 раз, затем наступает стаз, тогда как в опухолях она увеличивается не более чем в 2 раза и стаз наступает раньше, при 41,5–43 °С (рис. 1).

В новообразованиях человека (рис. 2) стаз развивается при более высоких (более 42–44 °С) или умеренных температурах (41–42 °С), но длительном нагреве [13].

Выраженные изменения кровоснабжения опухоли после ГТ приводят к изменениям PO_2 и pH [14–16]. Song C.W. et al. [14, 15] изучили динамику напряжения кислорода PO_2 в различных опухолях экспериментальных животных в зависимости от уровня температурно-экспозиционного режима ГТ (рис. 3). При умеренной ГТ (40–41,5 °С, 60 мин) PO_2 в фибросаркоме (FSaII) и опухоли SCK повышалось от 4–6 до 13–18 мм рт. ст.

Дальнейшее повышение температуры до 43,6 °С и нагревание в течение 30 мин приводило к его снижению и соответственно увеличению доли гипоксических клеток. Через 5 ч после завершения ГТ их доля повышалась от 45 до 95 %, затем снижалась и оставалась на уровне 60 % в течение 12–24 ч. Однако при нагревании опухоли R3230 крыс до 42,5 °С в течение 30 мин PO_2 продолжало повышаться [14]. Такую же закономерность изменения PO_2 от дозы тепла (температуры и продолжительности нагревания) наблюдали и в других опытах на новообразовании R3230AC крыс [15]. В этой опухоли диаметром 10 мм среднее значение PO_2 составляло 9,8, медиана – 3,7 мм рт. ст. В диапазоне температур 40,5–43,5 °С с продолжительностью воздействия 30 мин среднее значение его увеличивалось с повышением температуры. При температуре 40,5 °С оно повысилось до 14,4, медиана – до 5,4, при 43,5 °С – до 20,5 и 12,6 мм рт. ст. соответственно. Однако при увеличении продолжительности нагревания до 60 мин при этих температурах PO_2 повышалось только при 40,5 °С со средним значением его, равным 14,6 и медианой 4,2 мм рт. ст. Дальнейшее увеличение температуры приводило к снижению PO_2 и при 43,5 °С среднее значение его уменьшилось до 6,3, медиана – до 2,1 мм рт. ст. соответственно, то есть уровень PO_2 был ниже, чем в интактных опухолях. В ходе этих экспериментов было установлено, что если в интактной опухоли гипоксиче-

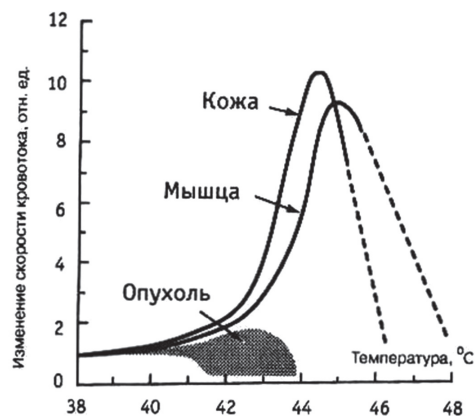


Рис. 1. Схематическое изображение изменения кровотока в перививных опухолях и нормальных тканях лабораторных животных при различных уровнях гипертермии [12]

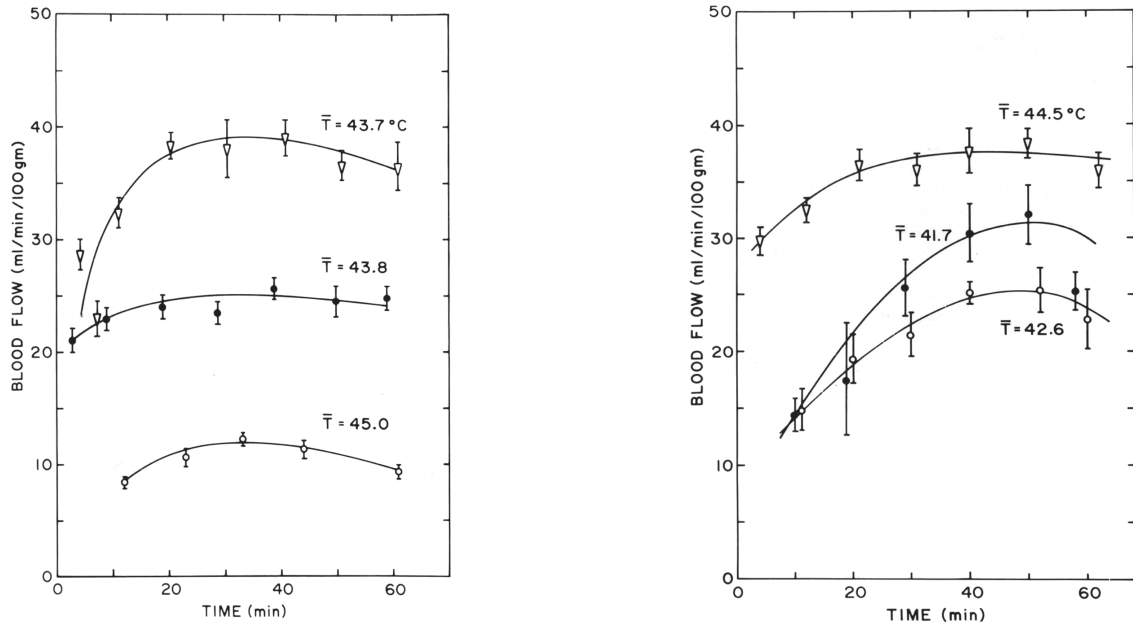


Рис. 2. Изменение объемного кровотока в различных опухолях человека [13]. а) Δ – меланома (4×4×3 см³), ● – плоскоклеточный рак (2×3×2 см³), ◻ – плоскоклеточный рак (5×9×2 см³); б) Δ – аденокарцинома (4×4×3 см³), ● – плоскоклеточный рак (3×2×1 см³), ◻ – меланома (3×3×2 см³)

ские участки (со значением PO₂ < 5 мм рт. ст.) занимали около 62 %, после нагревания при 42,5 °С в течение 30 мин они уменьшились до 37 %, т.е. опухоль стала более оксигенированной. При ГТ в режиме 43,5 °С с продолжительностью 60 мин гипоксическая зона увеличилась до 78,8 %.

В опухолях экспериментальных животных и человека внеклеточный рН является слабокислым (6,4–7,1), внутриклеточный – нейтральным или слабощелочным (более 7,0) [16]. На рис. 4 и 5 представлены сравнительные уровни внутриклеточного рН в опухоли SCK и мышцах бедра мышей, а также внутри- и внеклеточного рН в клетках этой опухоли [16].

Из этих данных следует, что средний уровень внутриопухолевого рН ниже 7,0, а в мышцах – выше. Внутриклеточный рН остается на уровне 7,2, несмотря на значительные колебания внеклеточного рН.

Однако, по некоторым исследованиям, в опухолях человека уровень внеклеточного рН был выше 7,0 [17, 18]. При измерении у 77 больных (105 измерений) среднее значение внеклеточного рН опухоли равнялось

7,25, тогда как в подкожной жировой клетчатке оно достигало 7,54 [17]. То же самое было выявлено и в работах Van der Berg et al. [18]. При измерении у 49 больных среднее значение внеклеточного рН опухоли равнялось 7,23 и только в 7 случаях оно было ниже 7,0. Такое расхождение уровня внеклеточного рН, возможно, связано с видом опухоли, ее объемом, интенсивностью кровоснабжения и т.д.

Установлено, что, термочувствительность клеток больше зависит от внутриклеточного рН и скорости его изменения (рис. 6). Нагревание до 42 °С в течение 10 ч клеток китайского хомячка (CHO), с внутриклеточным рН, равным 7,3, приводила к уменьшению выживаемости до 10⁻¹, а при медленном снижении рН до 6,6 (в течение 14–16 ч) этот показатель составил 10⁻³, в то время как при быстром снижении рН до 6,6 (в течение 4 ч) выживаемость клеток снизилась до 10⁻⁴ [19, 20].

По мнению Song C., градиент между вне- и внутриклеточным рН может заметно влиять на реакцию опухоли при различных видах противоопухолевой терапии (лучевая терапия, лекарственная терапия, гипертермия) [16].

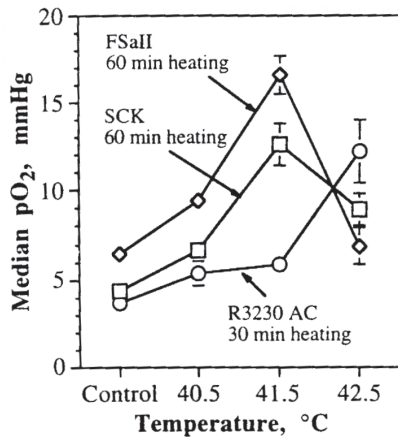


Рис. 3. Динамика PO₂ в различных опухолях мышей (фибросаркома (FSaII), SCK, R3230) при температурах нагревания от 40,5 до 42,5 °С в течение 30 мин [14]

Взаимодействие гипертермии с ионизирующим излучением

Радиочувствительность опухоли зависит от множества факторов: гистологии, скорости репопуляции клеток, количества гипоксических клеток, взаимоотношения паренхимы и стромы и состояния окружающих тканей. Среди них ведущими являются число гипоксических и непролиферирующих клеток. При падении PO₂ ниже 15–20 мм рт. ст. клетки становятся более радиорезистентными. Причина хронической гипоксии опухоли вызвана быстрым неконтролируемым делением ее клеток и медленным развитием капилляров в этих участках. По мере отдаления опухолевых клеток от капилляра концентрация кислорода падает и на расстоянии 150 мкм (10–15 рядов клеток) сводится к нулю,

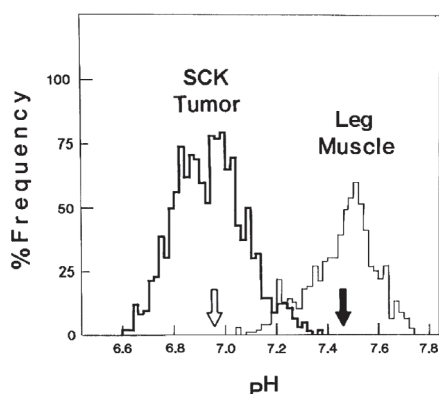


Рис. 4. Гистограмма уровней внутритканевого рН мышцы бедра и опухоли SCK, растущей под кожей бедра мышей A/J [16]

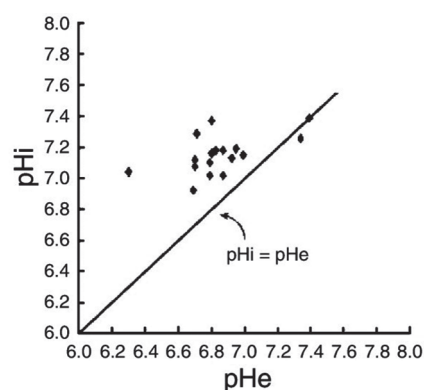


Рис. 5. Взаимосвязь внутри- (pHi) и внеклеточного (pHe) уровней рН в опухоли человека, крыс и мышей *in vitro*, определенные методами МР-томографии и МР-спектроскопии [16]

что приводит к возникновению гипоксических и аноксических зон, вплоть до развития некроза [21].

В отличие от действия ионизирующего излучения, при ГТ наблюдается другая зависимость чувствительности клеток от стадии клеточного цикла. Клетки в позднем S-периоде характеризуется наибольшей радиорезистентностью и высокой термочувствительностью. Низкий внеклеточный рН опухоли и значительная разница между вне- и внутриклеточным его значениями заметно влияют на реакцию новообразования при различных видах лечения. В кислой среде подавляется радиационно-индуцированный апоптоз, а индуцированная ГТ гибель клеток усиливается [14]. Выраженный радиосенсибилизирующий эффект ГТ при низких значениях рН особенно выражен для гипоксических клеток [22]. Из этих данных следует, что при лучевой терапии (ЛТ) опухолей ГТ выступает как фактор, сглаживающий колебания в выживаемости клеток в зависимости от различных условия их пребывания (стадии клеточного цикла, уровней PO_2 , рН).

При слабых и умеренных температурных режимах (39–42 °C) биологический эффект ГТ в основном проявляется сенсибилизирующим действием, при высоких (более 42 °C) – повреждающим. В последнем случае взаимодействие с радиацией может проявляться аддитивным или синергическим (потенцирующим) эффектами. Выраженность проявления этих эффектов определяется уровнем нагрева, дозой радиации, последовательностью применения двух повреждающих факторов и интервалом времени между воздействиями, типом опухоли [23–25].

На рис. 7 представлены кривые выживаемости клеток V79 при нагревании от 1,5 до 11 ч при 42 °C и последующем облучении в различных дозах [25]. В этих опытах наблюдался синергизм действия двух повреждающих факторов при всех режимах ГТ, а суммарный эффект зависел от продолжительности нагревания и дозы радиации.

Синергизм действия ГТ и ЛТ был получен для многих опухолей и в условиях *in vivo*. Частота регрессии саркомы-180 при одной ГТ составила 10 %, облучении – 20 %, комбинации ГТ с ЛТ – 70–80 % [26]. При раздельном нагревании и облучении (16 Гр) карциномы молочной железы мышей не было отмечено полной регрессии, при комбинации их – она наступила у 77 % животных [27]. В опытах Robinson J.E. et al. одно нагре-

вание не приводило к полному рассасыванию карциномы молочной железы мышей, в то время как при одной ЛТ значение LD_{50} (доза радиации, приводящая к рассасыванию опухоли у 50 % животных) равнялась 52,5 Гр [23]. При комбинации ЛТ и ГТ (60 мин) величина LD_{50} уменьшалась: при 41 °C – до 38 Гр, 42 °C – 19,2 Гр, 43 °C – 12,3 Гр. Коэффициент термического усиления (КТУ) составил 1,4 при 41 °C, 2,7 – при 42 °C и 4,3 – при 43 °C. Схожие результаты были получены в опытах на меланоме, рабдомиосаркоме, остеосаркоме, на аденокарциноме молочной железы мышей [23]. Значение КТУ при ГТ зависит не только от уровня температуры, но и от величины разовой дозы ЛТ. Нагревание фибросаркомы мышей до 41 °C сразу после облучения не повышало повреждаемость опухоли, в то время как при 42,5 или 43,5 °C и ЛТ в дозе до 20 Гр КТУ составил 1,1–1,3, а при дозах 20–30 Гр – уже 1,4–1,5 [24].

Радиосенсибилизирующий эффект ГТ обнаружен не только для опухолевых, но и нормальных тканей. Показано, что с увеличением уровня температуры и дозы радиации КТУ больше при применении ГТ до облучения, чем после. КТУ, оцененный по повреждению кишечника мышей, при ГТ до облучения составил 1,25 для 41,3 °C, 1,5 – для 41,8 °C, а при нагревании после облучения равнялся 1,1 и 1,3 соответственно [28]. Такая зависимость получена и другими авторами по повреждению кожи уха и кишечника мышей, торможению роста хряща хвоста крыс [1]. Это различие более чет-

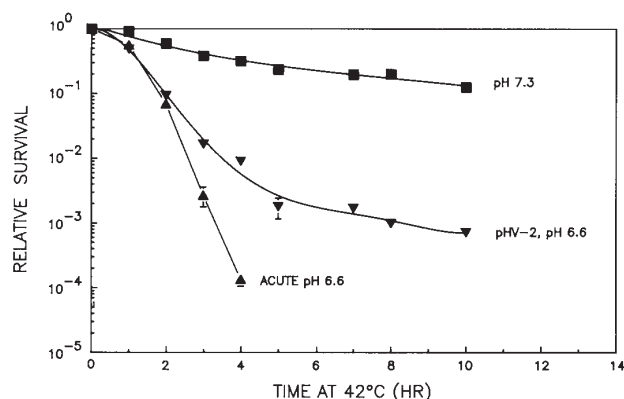


Рис. 6. Выживаемость клеток китайского хомячка при нагревании в зависимости от скорости изменения рН: при нормальном рН (■), медленном снижении рН до 6,6 (▼), быстром снижении рН до 6,6 (▲) [19, 20]

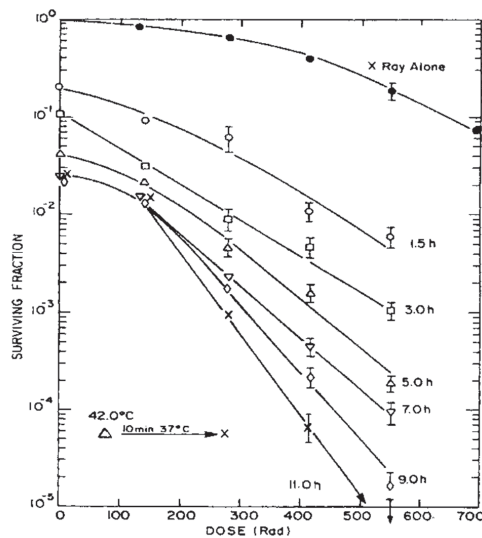


Рис. 7. Кривые выживаемости клеток V79 после нагревания при 42 °С с продолжительностью от 1,5 до 11 ч и облучения в различных дозах [25]. По оси абсцисс – доза ионизирующей радиации (рад), по оси ординат – выживаемость клеток

ко проявлялась с увеличением уровня температуры и дозы радиации.

На рис. 8 представлен диапазон изменения КТУ в зависимости от уровня температуры для нормальных тканей, полученный при изучении реакции кожи уха, стопы, кишечника и хряща хвоста мышей и крыс [29]. Из рисунка следует, что КТУ для нормальных тканей в среднем возрастает от 1,2 при 41 °С и почти до 2 при 43 °С. В этой связи важным является оценка фактора терапевтического выигрыша (ФТВ) при использовании ГТ в комбинации с ЛТ. Количественно ФТВ определяется отношением КТУ для опухолевых и нормальных тканей. О преимуществе применения различных комбинаций ГТ с ЛТ можно говорить, если величина ФТВ значимо больше единицы.

Stewart F.A., Denekamp J. при изучении реакции фибросаркомы и кожи мышей на облучение и ГТ (41,5–43,5 °С, 60 мин) при различных последовательностях и интервалах воздействия (0–6 ч), повышение ФТВ до 1,2–1,5 обнаружили только при нагревании за 3 ч до или через 2–6 ч после облучения [24]. При остальных схемах он был близок к единице. Hill S.A., Denekamp J. на 6 различных опухолях мышей (карциномы D, NT, RH, саркомы S, F и MT2) изучили зависимости величины ФТВ от последовательности и интервала времени между ГТ и ЛТ. В этих опытах значения ФТВ в меньшей степени зависели от последовательности применения двух факторов: для интервалов времени не более 1 ч он не превышал 1,0, а в некоторых случаях был даже ниже. Для интервала 2–6 ч, за исключением саркомы S, значение ФТВ составляло 1,1–1,3, а иногда достигало 1,4–1,5 [30].

Overgaard J. на карциноме молочной железы и коже мышей изучил величину ФТВ при различных режимах ГТ (41,5–43,5 °С) и последовательностях применения ее с облучением [31, 32]. Наилучшее значение ФТВ (1,67–2,09) он получил при нагревании через 4 ч после облучения. Однако, по данным Jansen W. et al., величина ФТВ для карциномы молочной железы мышей была выше 1,0 только при облучении сразу после ГТ, а при

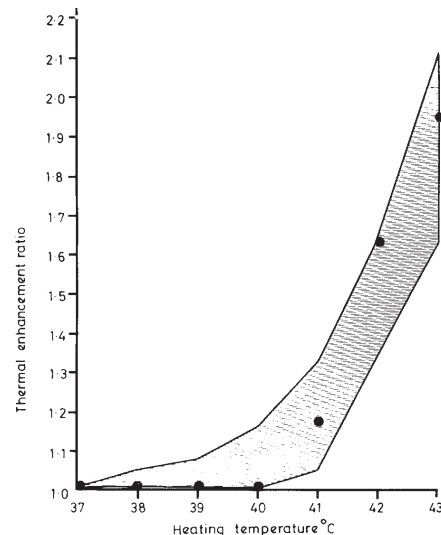


Рис. 8. КТУ гипертермии, в зависимости от уровня температуры для нормальных тканей [29]

интервалах 1–4 ч она снижалась до 1,0 [33]. Robinson J.E. et al. при облучении этой же опухоли в середине одночасового нагревания также обнаружили большее повреждение опухоли, чем кожи, т.е. величина ФТВ была выше 1,0 [23]. Значение ФТВ возрастало с повышением температуры: при 41 °С составляла 1,2; 42 °С – 1,8; 42,5 °С – 1,9; 43 °С – 2,1. Overgaard J. тенденцию к повышению величины ФТВ с увеличением интервала между воздействиями наблюдал на мышцах с аденокарциномой молочной железы при фракционированной термолучевой терапии (ТЛТ) [31, 32]. Однако Stewart, Denekamp при облучении фибросаркомы мышей в 1, 2 или 5 фракции и последующем нагревании сразу или через 3 ч выявили, что с увеличением фракции величина КТУ для опухоли снижается, а для кожи остается без изменения [34]. Поэтому значение ФТВ выше единицы они получили только при однократном термолучевом воздействии с нагреванием через 3 ч после облучения.

Введение животным до ТЛТ препаратов, вызывающих нарушение кровотока в опухоли, в частности ОХi4503, приводило к большему повреждению ее клеток. При этом интенсивность развития лучевых реакции кожи не менялась, что приводило к повышению ФТВ до 1,4 [35].

По нашему мнению, невысокое значение ФТВ при ТЛТ может быть связано с неправильной оценкой уровня температуры в опухоли и на коже. В эксперименте нагрев животных большинство авторов проводили в водяной бане и ориентиром уровня ГТ являлась температура воды в термостате, а не в опухоли. Поэтому, за счет высокого градиента температуры, опухоль грелась в меньшей степени, чем кожа, что привело к большему повреждению последней [1, 36].

Взаимодействие гипертермии с лекарственными препаратами

Характер взаимодействия ГТ с лекарственными препаратами, как и с ионизирующей радиацией, зависит от уровня температуры, ее продолжительности,

типа и объема опухоли, а также их фармакодинамики и фармакокинетики. Поэтому для одного и того же препарата взаимодействие с ГТ может отсутствовать или проявляться сенсбилизацией, аддитивным или синергическим (потенцирующим) эффектами [1–6, 37–39]. Заметное влияние на взаимодействие лекарственных препаратов и ГТ оказывает и состояние кислотно-щелочного равновесия в опухоли. Низкий уровень внеклеточного pH и разница между вне- и внутриклеточными его значениями заметно влияет на реакцию опухоли при химиотерапии. Низкий внеклеточный pH увеличивает поглощение клетками слабокислых (циклофосфамид, цисплатин) и задерживает усвоение слабощелочных препаратов (доксорубин, винбластин), соответственно повышая или снижая их эффективность [16]. В табл. 1 представлены сводные данные о влиянии ГТ на активность различных групп и видов лекарственных препаратов.

Из представленной таблицы следует, что ГТ повышает эффективность действия многих лекарственных препаратов на опухоль, и только в некоторых экспериментах такой эффект не был получен. Отсутствие взаимодействия ГТ с химиопрепаратами (ХП) наблюдали в некоторых опытах с 5-ФУ, цитарабином, доксорубином, паклитакселом и бевацизумабом [2, 51, 62, 68–71, 83]. Однако во многих других экспериментах ГТ усиливала действие этих препаратов на опухоли [37, 38, 44, 50, 51, 59, 62, 63, 66, 67, 73–76].

В связи с широким колебанием показателя КТУ гипертермии для одного и того же ХП, в зависимости от различных факторов, в таблице указана только направленность их взаимодействия.

Усиление действия мелфалана на спонтанную фибросаркому (F5a-II) мышей при ГТ наблюдали Mohamed F. et al [41]. Одна ГТ при 41,5 °С (30, 90 мин), по сравнению с контролем, не приводила к существенному увеличению торможения роста опухоли, однако при 43,5 °С (30 мин) этот эффект был значимый. При ГТ до 41,5 °С в течение 30 мин сразу после интраплеврального введения мелфалана, рост опухоли по сравнению с контролем (мелфалан без ГТ) уменьшался в 2, а при воздействии в течение 90 мин – в 3 раза. Однако нагревание при 43,5 °С (30 мин) после введения мелфалана не приводило к дальнейшему усилению торможения роста фибросаркомы. Кроме, того при ГТ через 3 ч после введения препарата ее химиосенсибилизирующий эффект не проявлялся. ГТ также повышала чувствительность гипоксичных клеток фибросаркомы к мелфалану [43].

Введение крысам с нейрогенной перевивной опухолью ВТ4А циклофосфамида, за 0,5–1 ч до ГТ (44 °С), значительно повышало выживаемость животных, по сравнению с обратными последовательностями применения [46]. При нагревании лейкозных клеток Р-388 в режиме 42 °С, 60 мин синергизм действия ГТ проявлялся с адриамицином, винкристином, бовардином, но эффект не повышался для циклофосфамида и арабинозида [51]. Такой же эффект для цисплатина, адриамицина, BCNU наблюдали на клеточных линиях H1299 аденокарциномы легких, рака яичника, мочевого пузыря человека (Т24), печени, нейрогенной опухоли крыс и лейкозных клеток мышей [54, 58–60]. Интересными

представляются исследования Muenyi C. S. et al. [61]. Они создали мышиную модель метастатического рака яичника внутрибрюшинным введением человеческих клеток опухоли бестимусным мышам. Брюшную полость мышей с перитонеальными метастазами перфузировали в течение 1 ч с 3 мг/кг цисплатина (± 26 мг/кг NaAsO₂) при 37 и 43 °С. Высокий эффект термохимиотерапии авторы объясняют тем, что ГТ сенсбилизует клетки рака яичника с диким типом p53 к цисплатину вследствие подавления репарации ДНК и увеличения накопления препарата в клетках и ДНК.

Huang T. et al. показали усиление цитотоксической активности цисплатина и оксалоплатина на клетки остеосаркомы линии OS732 и MG63 под действием ГТ (43 °С, 60 мин) [63]. Эффективность оценивали по выживаемости и количеству апоптотических клеток. Следует отметить, что только одна ГТ в использованном температурно-экспозиционном режиме не влияла на эти показатели, тогда как цитотоксическое действие обоих препаратов под действием ГТ возрастало с увеличением их дозы. При увеличении концентрации препаратов в культуре клеток от 1 до 100 мг/мл выживаемость клеток, подвергшиеся ГТ, по сравнению с контролем (37 °С), после обработки цисплатином снижалась от 1,5 до 1,8 раз, оксалоплатином – от 1,4 до 1,6. При одновременном применении цисплатина (5 г/мл) и оксалоплатина (10 мг/мл) выживаемость клеток снижалась в 3,3 раза, тогда как в самостоятельном применении в этих же дозах она снижалась в 1,6–1,7 раза.

Синергическое взаимодействие ГТ с адриамицином и блеомицином на опухолях KNT и ЕМТ6 проявлялось только при высоких дозах химиопрепаратов (для блеомицина – 7–15 мг/кг, адриамицина – 10 мг/кг) и нагревании не ниже 43 °С [74]. Подобное взаимодействие адриамицина и нагревания при 43 °С, 60 мин имело место и на саркоме-180 [75]. В то же время Overgaard J. наблюдал синергизм действия адриамицина и ГТ на карциному молочной железы мышей в диапазоне температур 40,5–43,5 °С [73]. Характер взаимодействия зависел и от последовательности применения двух агентов. При введении блеомицина за 30 мин до нагревания (44,5 °С, 20 мин) имел место синергизм их действия на аденокарциному мышей с КТУ, равным 2,7, тогда как при введении препарата через 30 мин после ГТ он был значительно ниже и равнялся 1,5 [77]. При введении того же препарата мышам с плоскоклеточным раком до нагревания (43 °С) был установлен только аддитивный, а при одновременном – сверхаддитивный эффекты [79]. Усиление эффекта блеомицина и BCNU наблюдали на крысах с нейрогенной перевивной опухолью ВТ4А *in vivo* [77]. Усиление противоопухолевого действия циклофосфана отмечено при повторных сеансах нагревания, особенно при числе сеансов более трех [44]. На наш взгляд, это связано с улучшением кровотока в опухоли после первых сеансов ГТ и, соответственно, с увеличением доставки ХП к опухолевым клеткам.

По исследованиям Ohnoshi et al. ГТ потенцировала действие адриамицина, даунорубина, митоксантрона и квеламицина на клетки злокачественной меланомы, а на клетках лимфомы Беркита такой эффект от нагревания наблюдали только для адриамицина и митоксантрона [76].

Таблица 1

Влияние гипертермии на активность лекарственных препаратов

Группа препаратов	Название препарата	Взаимодействие с ГТ	Тип опухоли или опухолевых клеток	Литература
Алкилирующие агенты	Мелфалан	+	FSa-II, RIF-1, KHT	[40], [41], [42], [43]
	Циклофосфамид	+	FSa-II, BT4A, RIF-1, рак молочной железы (P.M.Ж.) у мышей C3H, карцинома легких Люис (К.Л.Л.)	[44], [45], [46], [47], [48], [49], [50]
	Циклофосфамид	-	P-388	[51]
	Ифосфамид	+	FSa-II	[52]
	Дакарбазин	+	B-16	[53]
	Цисплатин, Карбоплатин	+	FSa-II, BT4A, P.M.Ж. у мышей C3H, К.Л.Л., SCC VII, R1-RMS, аденокарцинома легких H1299, рак мочевого пузыря T24, клетки рака яичника±p53w, SCC7, V-79, клетки лейкоза, SW1573, OS732, MG63	[38], [50], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63]
	Оксалиплатин	+	FSa-II	[42]
Антиметаболиты	Кармустин (BCNU)	+	BT4A, FSa-II, RIF-1, KHT	[40], [45], [46], [50], [64]
	Метотрексат	+	Карцинома Уокера	[65]
	Фторурацил	+, +/-	V-79, FSa-II, меланома, клетки рака желудка, толстой и прямой кишки, взятых из операционного материала	[50], [66], [67]
	Фторурацил	-	Клетки лейкоза, рак прямой кишки, Fsa-II, CCRF-CEM	[2], [68-71]
	Гемцитабин	+, +/-	FSa-II, SCC7, V-79, HCC	[41], [62], [72]
Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты	Цитарабин	-	P-388	[51]
	Доксорубин	+	KNT, EMT6, C-180, рак прямой кишки T24, P-388, меланома, миеломные клетки	[37], [51], [59], [73], [74], [75], [76]
	Доксорубин	-	P.M.Ж. у мышей, Fsa-II, Лимфома Беркита	[2], [49]
	Даунорубин	+	Меланома	[76]
	Блеомицин, Блеомицетин	+	KNT, EMT6, C-180, BT4A, FSa-II, Adeno-Ca 284, SCC, плоскоклеточный рак	[2], [50], [74], [77], [78], [79]
	Митомин С	+	FSa-II; P.M.Ж. у мышей C3H, Fsa-II	[2], [49], [50]
Препараты растительного и природного происхождения	Митоксантрон	+	Меланома, лимфома Беркита	[76]
	Квеламицин	+	Меланома	[76]
	Винкристин	+	P-388	[51]
	Паклитаксел	-, +/-	FSa-II, SCC7, V-79	[41], [62]
	Паклитаксел	+	FM3A, OS732, MG63	[38], [63]
	Доцатаксел	+	FSa-II	[41]
	Этпозид	+	LU65A	[38]
Таргетные препараты	Иринотекан	+	FSa-II	[41]
	Трабектедин	+	Клеточные линии человеческой саркомы	[80]
	Мапатумумаб	+	Клетки из метастазов колоректального рака в печени	[81]
Электрон-акцепторные соединения	Цетуксимаб	+	Клетки рака поджелудочной железы	[82]
	Бевацизумаб	-	Карциноматоз брюшины у бестимусных крыс после имплантации клеток колоректального рака человека	[83]
	Мизанидазол	+	P.M.Ж. у мышей C3H	[43], [84]
Блокатор кальциевых каналов	Ниморазол	+	P.M.Ж. у мышей C3H	[48]
	Верапамил	+	U937	[38]
Антивирусные, иммуномодулирующие агенты	Фуран	+	U937	[38]
	Интерферон	+	Культура клеток рака толстой кишки человека	[85]
Антиметастатический агент	Macropselides	+	U937	[38]

Примечание: «+» – аддитивный или синергический эффект, «+/-» – слабо выраженный аддитивный эффект, «-» – взаимодействие отсутствует

Hahn G.M., обобщая данные о взаимодействии ГТ с различными лекарственными препаратами в условиях *in vitro*, разделил их на 4 группы [86]. К первой он отнес препараты, для которых характерно линейное увеличение цитотоксичности с повышением температуры. К ним относятся алкилирующие соединения, такие как тиофосфамид, нитрозомочевина, митомин С, цисплатин. Во вторую группу он объединил препараты, у которых наблюдается не линейное, а пороговое увеличение цитотоксичности. В интервале температур 37–42 °С (43 °С) они обнаруживают незначительное

изменение цитотоксичности, выше 42–43 °С имеет место синергизм действия с ГТ. К ним относятся адриамицин, блеомицин и актиномицин D. В третью группу включены препараты, не цитотоксичные при температуре 37 °С, но становящиеся таковыми при высоких температурах (цистамин, амфотерицин В, лидокаин). К четвертой группе он отнес метотрексат, 5-фторурацил (5-ФУ), винкристин, винбластин, которые не изменяют свою цитотоксичность в диапазоне температур 37–45 °С. Iwagaki H. et al. также показали, что 5-ФУ не обладает синергизмом взаимодействия с ГТ. По их дан-

ным, действие 5-ФУ при нагревании до 37, 41 и 43 °С клеток RPMI 4788, выделенных из клеток рака толстой кишки человека, не усиливалось [69]. Однако по сведениям других авторов, ГТ усиливает действия метотрексата, 5-ФУ и винкристина на клетки лейкоза P388, рака желудочно-кишечного тракта человека, меланомы, на саркому Уокера и меланому B16 [51, 65, 67]. Влияние метотрексата на саркому Уокера существенно возросло при нагревании опухоли до 43 °С через 30 мин после введения препарата [65]. В исследованиях Maehara Y. et al. цитотоксичность 5-ФУ под действием ГТ (42,6 °С, 15 мин) на клетки меланомы в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* значительно усиливалось [67]. При этом эффективность комбинированного воздействия 5-ФУ+ГТ повышалась при сочетании с дипиридамолом. Такие же результаты авторы наблюдали на клетках рака желудка, толстой и прямой кишки, взятых из операционного материала.

Во взаимодействии ГТ и лекарственных препаратов важную роль играет характер изменения метаболических процессов в клетках во время нагрева. При ГТ клеток карциномы Эрлиха до 40 °С включение адриамицина увеличивалось на 80 %, тогда как дальнейшее повышение температуры до 43 °С приводило к снижению накопления препарата, вплоть до контрольного уровня [87]. С точки зрения перехода к клинике особо интересными представляются исследования Bidwell III G. L. et al. [88], которые показали возможности направленной доставки терапевтических пептидов в глиобластому мышей с помощью сфокусированной гипертермии.

Вайнсон А.А. и соавт. в условиях *in vitro* на трансформированных клетках V-79 китайского хомячка и опухолевых клетках линии SCC7 мышей изучили взаимодействие ГТ с ионизирующим излучением и тремя ХП (цисплатин, гемзар и паклитаксел) [62]. Авторы установили по выживаемости клеток, что при совместном применении трех повреждающих факторов (ионизирующее излучение+ГТ+ХП) имеет место аддитивный эффект. При этом особенно выраженным терморадимодифицирующим эффектом обладал гемзар. Однако при комбинации ГТ только с ХП имело место слабоаддитивный эффект. Следует отметить, что во всех опытах ГТ применяли после облучения. В самостоятельном виде ГТ приводила к снижению выживаемости клеток V-79 не более чем на 10 %.

ГТ повышает токсичность блеомицина, циклогексемида, цисплатина, BCNU, винкристина и по отношению к нормальным клеткам и тканям, что приводит к снижению терапевтического выигрыша [37, 54, 55, 90]. Синергизм действия ГТ (42,3 °С, 30 минут) и цисплатина наблюдали как на клетках лейкоза, так и на клетках нормального костного мозга мышей [54]. В этих опытах, при использовании небольших доз ХП (0,75–1,0 мг/кг), последовательность применения его с ГТ для клеток обоих видов не играла большой роли, в то время как при высоких дозах ХП (1,25–1,50 г/кг) эффект был выше при введении цисплатина до нагревания. Синергизм действия имело место и при применении доксорубицина на лимфоцитах периферической крови человека и миеломных клетках линии K562 [37]. По результатам исследования Wondergerm J. et al., комбина-

ция цисплатина с ГТ (41,5 °С, 120 мин) одновременно с торможением роста фибросаркомы у крыс повышала повреждаемость почек (с КТУ, равным 2,5–3,0), достоверно снижала массу тела животных, вызывала диарею, азотемию, креатинемию [55].

Однако в ряде исследований установлено, что ГТ, наоборот, снижает токсичность некоторых препаратов. По данным Murty M. et al., гибель мышей при введении цисплатина в дозе 8 мг/кг составила 10 %, 12 мг/кг – 93 %. При применении ГТ через час после введения препарата токсичность его снижалась, и при дозе 12 мг/кг гибель животных составляла 60 % [91]. Применение диэтилтиокарбомида значительно снижало токсический эффект цисплатина. Гибель животных при дозе цисплатина в 12 мг/кг отсутствовала как при введении его самостоятельно, так и с ГТ. Elkon D. et al. через месяц после односторонней нефрэктомии мышам линии СЗН на оставшуюся почку через 30 мин после внутривентриального введения цисплатина в дозе 8 мг/кг проводили ультразвуковую ГТ (42,5 и 46,5 °С в течение 35 мин [92]). Наблюдения за животными в течение 6 мес показали, что летальность их после введения одного цисплатина составлял 28 %, а при сочетании его с ГТ – 6 %. На основании этих данных авторы делают вывод, что ГТ снижает токсичность цисплатина. На наш взгляд, снижение летальности животных после ГТ почки, возможно, связано с общим повышением температуры тела, соответственно усилением кровотока в органе и коже, приведшие к ускоренному выведению препарата.

Работ по изучению взаимодействия ГТ с целевыми препаратами немного. Song X. et al. на клетках, взятых из метастазов колоректального рака в печень, показали усиление действия мапатумумаба при ГТ [81]. Такой же эффект был получен с цетуксимабом на клетках рака поджелудочной железы [82]. Однако Verhulst J. у крыс с карциноматозом брюшины при применении бевацизумаба с ГТ получил отрицательные результаты [83]. Карциноматоз был вызван у бестимусных крыс имплантацией опухолевых клеток (HT29) колоректального рака человека в брюшную полость. По методике лечения животные были разделены на 2 основные группы: 1) с нормотермической перфузией, 37–38 °С, 45–60 мин, 2) гипертермической перфузией, 41,5–42,5 °С, 45–60 мин. Во всех группах химиоперфузию осуществляли с оксалиплатином. В зависимости от схемы применения бевацизумаба каждая группа была разделена на 3 подгруппы. В одной подгруппе обеих групп лечение проводили без бевацизумаба, во второй – с 1-кратным, в 3-ей – 7-кратным его введением до перфузии. Бевацизумаб вводили по 5 мг/кг внутривентриально. Результаты показали, что концентрация оксалиплатина в крови после ГТ-перфузии, по сравнению с нормотермической, повышалась значительно, но в опухоли этого не наблюдали. Смертность животных в группе подвергшихся ГТ-перфузии, по сравнению с нормотермической, была значимо выше. По нашему мнению, отрицательный результат в этом исследовании, скорее всего, был связан с повышением температуры всего тела животных из-за их малых размеров. Это приводило к усилению общетоксического действия оксалиплатина и, возможно, бевацизумаба. Причиной смерти животных было также само повышение темпе-

ратуры. Об этом свидетельствуют результаты исследования того же автора, где одна ГТ-перфузия с 5 %-раствором глюкозы приводила к увеличению смертности животных. Следует также отметить, что бевацизумаб в группе с нормотермической перфузией также не привел к повышению выживаемости животных.

В ряде исследований было показано, что ГТ усиливает действие электроноакцепторных соединений, антимагистатического препарата *mascosphelides*, блокаатора кальциевых каналов верапамила и антивирусного препарата фурана (*furan*) [38, 43, 48, 84].

Интересным представляются исследования Murakami A. et al., которые изучали влияние ГТ на противоопухолевую эффективность интерферона [85]. Объектом исследования являлся рак толстой кишки человека, выращенный в культуре. Интерферон в этих опытах снижал выживаемость опухолевых клеток, и этот эффект зависел от концентрации препарата. При нагревании клеток до 42 °С с различными дозами интерферона (50, 100 и 500 мкг/мл) синергизм действия имел место только при концентрации препарата, равной 500 мкг/мл, но он исчезал при воздействии температурой 43 °С.

Гипертермия и липосомальная химиотерапия рака

Липосомы – полые частицы, стенка которых состоит из липидной мембраны и относится к семейству везикулярных структур, образуемых амфифильными молекулами. Главная цель использования липосом заключается в селективном накоплении лекарственных препаратов в патологических очагах (опухолях, воспаленных тканях). Захваченный препарат, инкапсулированный в везикулы, способен избирательно накапливаться в пораженном участке за счет пассивного или активного нацеливания. Существует 5 типов липосом, отличающихся составом и применением *in vivo*: простые липосомы, стерически стабилизированные липосомы, направленные липосомы (иммунолипосомы), катионные липосомы, липосомы, чувствительные к физическим и/или химическим агентам, таким как температура, свет и изменение уровня pH [93, 94]. Липосомы, имеющие термочувствительные мембраны (термолипосомы), впервые были синтезированы Yatvin M.V. et al. [95]. Однако в этих термолипосомах инициированный температурный выход препарата происходил при более высоких температурах – 43–45 °С. Позже были синтезированы термолипосомы с температурным фазовым переходом ниже 43 °С [96–100]. Усиление эффекта термолипосомальной химиотерапии при комбинации с ГТ связано с тем, что нагрев кроме инициации выхода лекарственных агентов из липосом, как уже отмечалось в первых разделах этого обзора, усиливает кровоток, повышает проницаемость капилляров, и, соответственно, увеличивает накопление липосом в опухоли [97, 8, 100–104]. В исследованиях Тазиной Е.В. с соавт. [101] установлено, что эффективность инкапсулирования доксорубицина в термочувствительные липосомы составляет 87–94 %, при этом диаметр везикул достигает 165±10 нм. Сравнительное изучение эффективности термолипосом авторы проводили на меланоме В16 в

условиях *in vitro* и *in vivo*. Наиболее показательным по эффективности лечения являлась выживаемость мышей. Пятьдесят процентов нелеченных животных прожили 16 сут, при введении свободного доксорубицина – 21 сут, термолипосомы с доксорубицином (без ГТ) – 21 сут, термолипосомы с доксорубицином и ГТ – 34 сут. Следует отметить, что при одной ГТ 50 % выживаемость мышей составила 23 сут, в комбинации со свободным доксорубицином – 25 сут. Авторы утверждают, что липосомальные лекарственные формы доксорубицина, цисплатина и аранозы позволяют преодолеть лекарственную устойчивость. По мнению Барышниковой М.А. и соавт., механизм действия липосомального препарата зависит от типа клеток, самого противоопухолевого препарата, заключенного в липосому [102]. Yarmolenko P.S. et al. на 5 клеточных линиях опухолей: 4T07 (рак молочной железы), HCT116 (рак толстой кишки человека), FaDu (плоскоклеточный рак человека), PC-3 (аденокарцинома рака предстательной железы человека), и SKOV-3 (рак яичника человека) показали высокую эффективность термолипосомального доксорубицина (Dox-LTSL) [103].

Начаты исследования по подбору режимов и схем ГТ при термолипосомальной химиотерапии. Li et al. в эксперименте на мышах с человеческой меланомой VLM показали, что при двухэтапном нагревании (41 и 42 °С) опухоли происходит максимальная концентрация термолипосомального доксорубицина и уменьшается местный и общетоксический эффекты препарата [105]. Zimmermann K. et al. получили выраженную регрессию фибросаркомы кошек при 2-кратном нагревании опухоли при 41, 5 °С – 15 мин до и 60 мин после введения термолипосомального доксорубицина [106].

На наш взгляд, есть и другой путь применения ГТ при липосомальной химиотерапии – усиление нагреванием эффективности рН-чувствительных липосом. Применение рН-чувствительных липосом основано на том, что внеклеточное значение рН в опухолях ниже, чем в нормальных тканях и равно в среднем 7,0 по сравнению с рН 7,4 для нормальных тканей, а внутри опухолевых клеток оно еще ниже (менее 7,0). По данным Ponce A.M. et al. [96], Ropert C. [107], уровень рН в эндосомах составляет 5,5–6,0, в лизосомах – 5,0. Авторы считают, что данное явление способствует селективному выделению лекарств в опухоли или внутри опухолевых клеток из рН-чувствительных липосом. Как было описано в начале этого обзора, ГТ увеличивает рН-градиент между внеклеточным и внутриклеточным рН. Это обстоятельство позволяет предположить, что синтез одновременно термо- и рН-чувствительных липосом может являться перспективным направлением. В доступной литературе мы не встретили работ, касающихся исследований в этом направлении.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что термо- и рН-чувствительная липосомальная химиотерапия в комбинации с ГТ имеют большие перспективы в клинической онкологии, о чем свидетельствуют первые результаты их применения [98, 108]. Вместе с тем, необходимо решить и ряд практических вопросов: продление срока циркуляции липосом в организме, т.е. снижение захвата липосом клетками ретикулоэндотелиальной системы, изучение новых побочных эффек-

тов, подбор режимов ГТ для опухолей различных локализаций и гистологического строения.

Термотолерантность и белки теплового шока

Еще одним важным фактором, оказывающим влияние на радио- и химиосенсибилизирующее, а также повреждающее действие ГТ на опухолевые и нормальные клетки и ткани, является развитие индуцированной нагреванием термотолерантности (ТТ). Она проявляется во всех клетках при предварительном тепловом воздействии. Максимум развития ТТ наблюдается в течение 1–2 сут после первого воздействия теплом и может соответствовать увеличению времени равноэффективного нагрева от 2 до 50 раз. Величина и динамика ТТ зависит от уровня первоначальной тепловой дозы, пролиферативной активности клеток и тканей [1, 2, 109]. ТТ хряща хвоста мышей сохраняется более 2 нед (до 30 сут), сперматогенного эпителия – в течение 1 сут, клеток опухоли Льюис – до 1 нед [1, 110]. Имеются сведения, что ТТ может ослаблять действие радиации [111, 112] или химиопрепаратов [71, 113]. Взаимодействие ТТ и химиосенсибилизирующего эффекта ГТ на опухоли зависит от уровня температуры. По данным Liu T. et al., на клетках рака желудка ТТ более выраженная была при нагревании до 46 °С, что привело к снижению эффекта термохимотерапии, и выживаемость клеток в этом случае была как при нагревании до 43 °С [71].

Причиной развития ТТ является экспрессия белков теплового шока (БТШ) с различными молекулярными массами, в основном 70 кДа [114, 115]. Максимального значения БТШ, как и ТТ, достигают через 2–4 ч после первого теплового воздействия, через 6–24 ч скорость синтеза уменьшается до исходного уровня.

Интересными представляются исследования Eng J. W.-L. et al., которые выявили, что уровень БТШ в крови у мышей при общей гипертермии (39,5 °С) зависит от условий температурного содержания их до нагревания [116]. У животных, находившихся в помещении с температурой 22 °С, уровень белков БТШ-70, БТШ-90, БТШ-110 был выше, чем у мышей, содержащихся при температуре 30 °С.

Гипертермия и противоопухолевый иммунитет

Повышение результатов противоопухолевой терапии при ГТ может быть связано и с другим биологическим эффектом – иммуномодулирующим действием. У лабораторных животных-опухоленосителей и у онкологических больных при умеренной ГТ выявлены уменьшение соотношения CD4+/CD8+ за счет снижения уровня CD4+ и повышения CD8+, активация NK клеток, в случае нормального исходного их уровня, выработка цитокинов, а также развитие других процессов, приводящих к усилению индукции апоптоза [117–124].

Апоптотическая или некротическая гибель опухолевых клеток под действием ГТ может активизировать их аутофагию [119, 124, 125, 127]. Сотрудники департамента иммунологии Института рака в Buffalo на основе обзора литературы и собственных исследований установили, что усиление цитотоксичности NK наблюдается уже при 39,5 °С. Эти данные указывают на большой

потенциал тепло-индуцированного повышения активности NK в качестве посредника в противоопухолевой терапии [128, 129]. По мнению Lee C.-T. et al., гипоксия опухоли приводит к подавлению функции противоопухолевых иммунно-эффекторных клеток и уходу опухолевых клеток из-под иммунного надзора [129]. В то же время ГТ, усиливая кровоток, улучшает снабжение опухоли кислородом, что приводит к восстановлению функции иммунокомпетентных клеток. Более того, по мнению Toraya-Brown S. et al., ГТ может являться самостоятельным иммунотерапевтическим агентом [130, 131].

Иммуномодулирующее действие ГТ, в первую очередь, связано с экспрессией БТШ. При внутри- или подкожном введении БТШ индуцируются как адаптивный, так и врожденный иммунный ответ за счет антиген-презентирующих клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки [132, 133]. Выделенные из опухоли БТШ содержат низкомолекулярные антигенные пептиды, которые возникают в результате мутаций в раковых клетках, поэтому они являются высокоспецифичными для каждого типа опухоли и индивидуальными для каждого пациента [134].

В 1995–1997 гг. в США и ФРГ проведены клинические исследования вакцины, основанной на шаперонах, и уже к 2011 г. было накоплено более 2 тыс. наблюдений для опухолей 8 видов. При этом первой аутологичной вакциной, основанной на БТШ и успешно внедренной в клиническую практику, была HSPPC-96 (Oncophage). При меланоме и колоректальном раке наблюдаемая иммунная реакция коррелировала с клиническим ответом [132]. В группе пациентов с метастатической меланомой, у которых имел место клинический эффект на проводимую вакцинацию, наблюдали и выраженный иммунный ответ. В случае колоректального рака пациенты имели лучший прогноз по общей выживаемости и времени без прогрессии опухоли, если у них развивался выраженный Т-клеточный ответ. Клинические исследования вакцины на основе аутологичных дендритных клеток у больных с меланомой кожи, проведенных Балдуевой И.А. и соавт., также показали обнадеживающие результаты [135].

Эти и другие данные послужили стимулом к разностороннему изучению роли БТШ в противоопухолевом лечении. По обзорным данным Сюсса D. R. et al., БТШ высоко экспрессируются при многих видах рака у человека и участвуют в пролиферации, дифференциации, метастазировании и узнавании опухолевых клеток иммунной системой [136]. Они являются биомаркерами канцерогенеза и сигнализируют о степени дифференциации и агрессивности некоторых видов рака. Кроме того, уровень циркулирующих БТШ и антител к ним может быть использован для диагностики рака и прогноза результатов противоопухолевого лечения. Например, по экспрессии ряда БТШ (БТШ-27, БТШ-70 и др.) можно судить о реакции рака молочной железы, остеосарком и лейкозов на химиотерапию. Таким образом, БТШ, по мнению автора, играют двойную роль в организме: с одной стороны – внутриклеточную цитозащитную – антиапоптотическую, с другой – внеклеточную – иммуногенную. Все это позволило определить 2 направления в противораковой терапии. К одному

из них относится фармакологическая модификация экспрессии БТШ и их активности в качестве молекулярных шаперонов, к другому – применение БТШ в противораковых вакцинах на основании их способности действовать в качестве иммунологических адъювантов. По нашему и мнению ряда других исследователей, в этой концепции противоопухолевой терапии ГТ может стать третьим направлением, а именно, использовать ее в качестве физического модификатора экспрессии БТШ. Это связано с тем, что при нагреве опухоли до температуры 40–43 °С и выше БТШ и их производные в большом количестве поступают во внеклеточное пространство и активируют естественные иммунные реакции [117, 118, 130, 131, 136–140]. Таким образом, изготовление противоопухолевой вакцины на основе аутологичных дендритных клеток может являться важным направлением гипертермической онкологии и иммунологии [141, 142].

Гипертермия и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) опухолевых клеток

Несмотря на применение ХП нового поколения, результаты химиотерапии не могут быть признаны удовлетворительными. В большинстве случаев это связано с исходной или приобретенной резистентностью опухолевых клеток к лекарственным препаратам. Еще в 1990 г. Young R. V. привел статистические данные Американского противоракового общества, где было отмечено, что у вновь зарегистрированных онкологических больных в 1988 г. в 50 % случаев обнаружена исходная резистентность к ХП, в 49 % – устойчивость к ним проявилась в процессе лечения [143].

В клетках с фенотипом МЛУ, как правило, развивается перекрестная (кросс-) резистентность, т.е. воздействие на опухоли одним ХП приводит к развитию устойчивости к целому классу цитостатиков, не связанных между собой ни структурно, ни по механизму действия, ни по происхождению. Основными причинами развития МЛУ являются: 1) изменение транспорта препарата через плазматическую мембрану, что приводит к уменьшению аккумуляции цитостатика в клетке; 2) повышенная активность детоксицирующих систем глутатиона и металлотионеина; 3) повышенная репарация ДНК; 4) нарушение уровня экспрессии тимидилатсинтетазных ферментов; 5) нарушение уровня экспрессии онкогенов (Р-гп, MRP, LPR и др.); 6) повреждение систем сигнальной трансдукции, в том числе отмена генетически программируемой гибели клеток – апоптоза [38, 144–146]. Одним из важнейших и наиболее исследованных механизмов МЛУ является активность транспортных белков семейства ABC (ABC-транспортёры) [147–149]. По данным авторов, ABC-транспортёры, выводящие токсические соединения из клеток, и гены, кодирующие ABC-транспортёры, содержатся во всех живых клетках. Показано, что при эволюции МЛУ в популяции резистентных клеток быстрее появляются варианты, в которых активирован дополнительный механизм МЛУ, то есть клетки с многофакторной МЛУ.

Повышение лекарственной устойчивости опухолей может сопутствовать некоторым этапам эволюции новообразования: приобретению инвазивных свойств

и эпителиально-мезенхимальному переходу и/или накоплению в популяции стволовых клеток. Так, для опухолей молочной железы человека показано, что именно в инвазивных клеточных линиях (в отличие от неинвазивных или иммортализованных) под влиянием ХП повышалась экспрессия сразу нескольких ABC-транспортёров. Таким образом, МЛУ тесно связана с фракцией клеток, обеспечивающих поддержание роста опухоли, – стволовыми клетками. Появляются данные, свидетельствующие о том, что ABC-транспортёры не только исполняют защитные функции в стволовых клетках опухоли, но и могут поддерживать фенотип стволовых клеток. В развитии МЛУ опухолей немаловажную роль играют и другие факторы. Один из них связан с нестабильностью генотипа клеток. В новообразованиях с более злокачественным фенотипом накапливается больше генетических изменений, чем в менее анаплазированных.

Опухолевые клетки крайне гетерогенны и имеют значительно более эффективную биохимическую защитную систему по сравнению с нормальными клетками. Они обладают быстрым фенотипическим дрейфом, что позволяет им быстро адаптироваться к изменяющимся условиям [150]. Поэтому еще в начале 1990 гг. некоторые исследователи высказывали мнение, что в процессе лечения многие цитостатики, из-за высокой мутагенности, могут индуцировать появление более злокачественных типов опухолевых клеток или вторичных опухолей [151].

Исследование возможных путей преодоления химиорезистентности опухолей ведется по многим направлениям. Одним из них является изучение роли ГТ в этом процессе. Данные литературы свидетельствуют о том, что ГТ оказывает существенное влияние на преодоление химиорезистентности опухоли, связанной как с МЛУ, так и особенностями клеточно-тканевых взаимоотношений. В основе этого лежат влияние ГТ на трансмембранный перенос, метаболизм, функционирование ряда белков, ответственных за развитие МЛУ, и другие аспекты жизнедеятельности опухолевых клеток, способствующие преодолению лекарственной устойчивости опухолевых клеток [39, 138, 146, 152–154]. По данным Nettinga J.V.E. et al., при ГТ происходит повышенное накопление цисплатина в цисплатин-резистентных клетках, по сравнению с цисплатин-чувствительными клетками [155].

Установлено, что по сравнению с химиочувствительными клетками, рН раковых клеток с фенотипом МЛУ сдвинут в щелочную сторону, что уменьшает поступление и аккумуляцию ХП [156, 157]. В то же время, по данным Simon S.M., Schindler M., большинство ХП являются слабыми основаниями с рН в пределах 7,4–8,2 и поэтому, проникая в опухолевые клетки, они первоначально локализуются в более закисленных участках клетки – аппарате Гольджи, лизосомах, т.е. там, где ГТ может действовать более эффективно [158]. Кроме того, если учитывать, что ГТ приводит к закислению клеток опухоли, поступление ХП во время нагревания должно повышаться в клетках с таким видом резистентности.

Гипертермия и раковые стволовые клетки

Раковые стволовые клетки (РСК) обладают более низкой радио- и химиочувствительностью, чем нестволовые, и потенциально являются источником рецидивов и метастазов. При местнораспространенных злокачественных новообразованиях, в связи с большей массой опухоли, приводящей к отеку и нарушению микроциркуляции, в ней образуются обширные гипоксические и аноксические зоны. В этих участках происходит дифференцировка нестволовых опухолевых клеток в стволовые, что приводит к увеличению концентрации РСК в новообразовании и соответственно к ухудшению прогноза заболевания [159–163]. Исследования влияния ГТ на РСК начаты только в последние годы. Полученные данные показывают, что ГТ значительно повышает чувствительность РСК к радиации или химиотерапевтическим агентам [126, 164–167].

Гипертермия и магнитные наночастицы

В экспериментальной онкологии активно разрабатывается методика ГТ с использованием магнитных наночастиц [168–176]. Суть методики заключается в насыщении опухоли наночастицами из магнитного материала и воздействии на нее извне электромагнитным излучением с частотой 100–800 кГц. Излучение в этом диапазоне частот практически не поглощается тканями организма, но интенсивно взаимодействует с ферро- и суперпарамагнетиками, которые преобразуют энергию магнитного поля в тепловую, что позволяет нагреть опухоль строго локально. Медиаторами могут быть биосовместимые наночастицы из углерода, оксида кремния, а также из различных металлов (золото, серебро, платина) и сплавов, способных проникать внутрь клеток и/или локализоваться в межклеточном пространстве.

Недостатками метода являются трудность доставки частиц в опухоль и контроль равномерности их распределения, а также определение уровня создаваемой температуры. Преодоление этих недостатков возможно двумя путями. Первый путь – использование наночастиц с низкими значениями температуры Кюри. В таких случаях по достижении заданного значения температуры (41–43 °С) автоматически прекращается преобразование электромагнитной энергии в тепловую. Второй путь – адресная доставка в опухоль наночастиц с помощью антител или РСК.

Гипертермия и метастазирование опухолей

Нарушение кровотока и проницаемости стенок сосудов опухолей после ГТ у онкологов вызывает серьезные опасения – усиление выхода опухолевых клеток в кровотоки и, соответственно, повышение частоты и интенсивности метастазирования (МТС). В некоторых экспериментах, на саркомах Иошида и Уокера у крыс, меланоме В16 у мышей, действительно это было отмечено [177–180]. Однако сами авторы работ [177, 179] это связывали с тем, что нагрев проводился в водяной бане при температуре не менее 42 °С, что приводило к перегреву всего тела животных из-за их малых размеров. Последствием этого было повреждение лимфатической ткани, приведшее к подавлению противоопухолевого клеточного иммунитета. В экспериментах, где

была использована умеренная ГТ, повышения частоты МТС опухолей не было отмечено, более того, в некоторых опытах она даже снижалась [181–185]. В частности, Dewhirst M.W. et al. [184], McChesney-Gillette et al. [185] в рандомизированных клинических исследованиях на собаках со злокачественными меланомами и саркомами не нашли различий в частоте МТС опухолей после ТЛТ и ЛТ.

В рандомизированных и нерандомизированных клинических исследованиях на больных также не было отмечено повышения МТС после применения ГТ с лучевой или химиотерапией, а в ряде случаев она даже снижалась [186–189]. Kang M. не наблюдал повышения МТС даже при ГТ в виде регионарных метастазов рака назофарингеальной области (N₂–N₃). Частота их развития после химиолучевой терапии составила 44 %, термохимиолучевой терапии – 37 % ($p = 0,397$). Некоторые исследователи это объясняли их высоким повреждающим воздействием на потенциально метастазирующие опухолевые клетки. На это указывают результаты многоцентрового (5 центров) рандомизированного исследования в клинике по ТЛТ больных немелкоклеточным раком легких [191]. Хотя авторы и получили значимое повышение 1-годичного локального контроля при ТЛТ, по сравнению с ЛТ, но наблюдали повышение частоты развития отдаленных МТС в группе с ГТ. После ТЛТ отдаленные мтс развились из 40 больных у 10 (25 %), в контроле – из 40 у 2 (5 %), $p = 0,02$. Это мы объясняем низким уровнем температуры в опухолях, которая в различных центрах отличалась значительно и в среднем колебалась от 38,1 °С до 42 °С. По нашему мнению, низкие температурные режимы были недостаточны для радиосенсибилизации опухолевых клеток, но достаточны для стимуляции их роста и развитию отдаленных МТС. Можно также согласиться с распространенным в настоящее время мнением, что МТС развиваются не от любых опухолевых клеток, а только от стволовых. При этом для развития МТС недостаточно одного попадания клеток опухоли в кровеносное русло. Для этого в органе-реципиенте должны происходить сложные подготовительные процессы – метастатическая колонизация и формирование ниши, то есть образование специализированного микроокружения, которое поддерживает постоянство РСК и активно регулирует их функции и пролиферацию [192, 193].

Заключение

ГТ значительно влияет на различные стороны жизнедеятельности опухолевых и нормальных клеток и тканей, а также обладает мощным радио- и химиосенсибилизирующим действием. Невысокое значение фактора терапевтического выигрыша, полученное в некоторых экспериментах, связано с более низким уровнем температуры в опухоли по сравнению с кожей. Это связано с тем, что нагрев животных проводился в водяной бане, где ориентиром уровня нагрева служила температура воды, а не тканей новообразования. В этом случае за счет градиента температура в опухоли была намного ниже, чем на коже. При гипертермическом воздействии происходит повышенная экспрессия БТШ, которая может влиять на развитие термотолерантности нагреваемых тканей, с одной стороны, и по-

вышение противоопухолевого иммунитета – с другой. Исследования показали перспективность применения ГТ в комбинации с термолипосомальной химиотерапией и рН-чувствительными липосомами, а также магнитными наночастицами для лечения радио- и химиорезистентных опухолей. В экспериментальных и клинических исследованиях не установлено повышение частоты метастазирования опухолевых клеток под влиянием умеренной ГТ.

Резюмируя анализ биологического действия ГТ на злокачественные опухоли, можно согласиться с мнениями Sakurai H. [194] и Issels R. et al. [195], которые утверждают, что радиочастотную ГТ можно отнести к таргетной (мишенной) терапии. Это связано с тем, что уровень температуры в новообразовании при этом виде ГТ, по сравнению с окружающей нормальной тканью, на 1–3 °С выше, в следствие чего все биологические процессы, приводящие к терапевтическому эффекту, происходят именно в опухоли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курпешев О.К., Лебедева Т.В., Светицкий П.В. и соавт. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии. – Ростов-на-Дону: Издательство «НОК». 2005. 164 с.
2. Hildebrandt B., Wust P., Ahlers O. et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. Critical reviews in oncology // Hematology. 2002. Vol. 43. P. 33–56.
3. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и соавт. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). – Обнинск. 2007. 219 с.
4. Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 – Clinical group consensus // Int. J. Hyperthermia. 2008. Vol. 24. № 2. P. 111–122.
5. Datta N. R., Grobholz R., Puric E. et al. Enhanced tumour regression in a patient of liposarcoma treated with radiotherapy and hyperthermia: Hint for dynamic immunomodulation by hyperthermia // Int. J. Hyperthermia. 2015. Vol. 31. № 5. P. 574–577. doi: 10.3109/02656736.2015.1033482.
6. Wust P. Thermotherapy in Oncology. 1st edition. – Bremen: UNIMED. 2016. 95 pp.
7. Barlev N.A. Hot and toxic: Hyperthermia and anti-mitotic drugs in cancer therapy // Cell Cycle. 2013. Vol. 12. № 16. P. 2533–2539.
8. Mehtala J. G., Torregrosa-Allen S., Elzey B. D. et al. Synergistic effects of cisplatin chemotherapy and gold nanorod-mediated hyperthermia on ovarian cancer cells and tumors // Nanomedicine (London). 2014. Vol. 9. № 13. P. 1939–1955. doi:10.2217/nnm.13.209.
9. Oei A.L., Vriend L.E.M., Crezee J. et al. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all // Radiat. Oncol. 2015. Vol. 10. P. 165–178. doi: 10.1186/s13014-015-0462-0
10. Zhu S., Wang J., Xie B. et al. Culture at a higher temperature mildly inhibits cancer cell growth but enhances chemotherapeutic effects by inhibiting cell-cell collaboration // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. № 10. e0137042. doi:10.1371/journal.
11. Griffin R. J., R. Dings P.M., Jamshidi-Parsian A., Song C. W. Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: Role of tumour vascular thermotolerance and relevant physiological factors // Int. J. Hyperthermia. 2010. Vol. 26. № 3. P. 256–263. http://dx.doi.org/10.3109/02656730903453546
12. Song C.W. Relationship between the thermal damage in tissues and the physiological and environmental factor // Hyperthermic oncology 1986 in Japan. Mag. Bros. Inc. 1987. P. 21–26.
13. Waterman F.M., Neringer R.E., Moylan D.J., Leeper D.B. Response of human blood flow to local hyperthermia // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1987. Vol. 13. P. 75–82.
14. Song C.W., Griffin R., Shakil A. et al. Tumour PO₂ increased by mild temperature hyperthermia // Hyperthermic Oncol. Roma. 1996. Vol. II. P. 783–785.
15. Song C. W., Shakil A., Osborn J. L., Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures // Int. J. Hyperthermia. 2009. Vol. 25. № 2. P. 91–95.
16. Song C.W., Griffin R., Park H.J. Influence of tumor pH on therapeutic response // In: Cancer Drug Discovery and Development: Cancer Drug Resistance. Ed. B.A. Teicher. – Humana Press. 2006. P. 21–42.
17. Wike-Hooley J.L., van den Berg A.P., van der Zee J., Reinhold H.S. Human tumour pH and its variation // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1988. Vol. 21. P. 785–791.
18. Van den Berg A., Wike-Hooley J.L., Broekmayer-Reurink M.P. et al. The relationship between the unmodified initial tissue pH of human tumours and the response to combined radiotherapy and local hyperthermia treatment // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1989. Vol. 25. P. 73–78.
19. Cook J.A., Fox M.H. Effects of acute pH 6.6 and 42.0 °C heating on the intracellular pH of chinese hamster ovary cells // Cancer Res. 1988. Vol. 48. P. 496–502.
20. Cook J.A., Fox M.H. Effects of chronic pH 6.6 on growth, intracellular pH, and response to 42.0 °C hyperthermia of chinese hamster ovary cells // Cancer Res. 1988. Vol. 48. P. 2417–2420.
21. Ярмошенко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. – М.: Изд-во «Высшая школа». 2004. 549 с.
22. Herman T.S., Teicher B.A., Holden S.A., Collins L.S. Interaction of hyperthermia and radiation in murine cells: hypoxia and acidosis *in vitro*, tumor subpopulations *in vivo* // Cancer Res. 1989. Vol. 49. P. 3338–3343.
23. Robinson J.E., Wisenberg M.J., McCready W.A. Radiation and hyperthermal response of normal tissue *in situ* // Radiology. 1974. Vol. 113. № 1. P. 195–198.
24. Stewart F.A., Denekamp J. The therapeutic advantage of combined heat and x-rays on a mouse fibrocarcinoma // Brit. J. Radiol. 1978. Vol. 51. № 604. P. 307–316.
25. Dewey W.C. The search for critical targets damaged by heat // Radiat. Res. 1989. Vol. 20. P. 191–204.
26. Crile G.J. Heat as an adjunct to the treatment of cancer // Cleveland Clin. 1961. № 28. P. 75–89.
27. Overgaard K., Overgaard J. Radiation sensitizing effect of heat // Acta Radiol. 1974. Vol. 13. № 6. P. 501–511.
28. Hume S.P., Field S.B. Hyperthermic sensitization of mouse intestine to damage by X-rays: the effect of sequence and temporal separation of the two treatments // Brit. J. Radiol. 1978. Vol. 51. № 604. P. 302–307.
29. Myers R., Field R.B. The respons of the rat tail on to combined heat and X-rays // Brit. J. Radiol. 1977. Vol. 52. P. 581–586.
30. Hill S.A., Denekamp J. The respons of six mouse tumours to combined heat and x-rays; implications for therapy // Brit. J. Radiol. 1979. Vol. 52. P. 209–218.
31. Overgaard J. Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue *in vivo* // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981. Vol. 6. № 11. P. 1507–1517.
32. Overgaard J. Fractionated radiation and hyperthermia: experimental and clinical studies // Cancer. 1981. Vol. 48. № 5. P. 1116–1123.
33. Jansen W., Scuren E., Breur K. Thermal enhancement of the radiation response of the skin and mammary carcinoma in mice // In: Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation. Ed. by Streffer C. et al. – Baltimore, Munich. 1978. P. 255–256.
34. Stewart F.A., Denekamp J. Loss of therapeutic advantage for combined heat and x-rays with fractionation // In: Natl. Cancer Inst. Monogr. – Washington. 1982. № 61. P. 291–293.
35. Horsman M. R. Therapeutic potential of using the vascular disrupting agent OXi4503 to enhance mild temperature thermoradiation // Int. J. Hyperthermia. 2015. Vol. 31. № 5. P. 453–459. doi:10.3109/02656736.2015.1024289.
36. Brown S. L., Li X.L., Pai H.H. et al. Observations of thermal gradients in perfused tissues during water bath heating // Int. J. Hyperthermia. 1992. Vol. 8. № 2. P. 275–287.
37. Blasiak J., Widera K., Pertyński T. Hyperthermia can differentially modulate the repair of doxorubicin-damaged DNA in normal and cancer cells // Acta Biochimica Polonica. 2003. Vol. 50. № 1. P. 191–195.
38. Ahmed K., Zaidi S. F. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis // J. Pak. Med. Assoc. 2013. Vol. 63. № 4. P. 504–508
39. Tang Y., McGoron A. J. Increasing the rate of heating: A potential therapeutic approach for achieving synergistic tumour killing in combined hyperthermia and chemotherapy // Int. J. Hyperthermia. 2013. Vol. 29. № 2. P. 145–155. doi: 10.3109/02656736.2012.760757
40. Honess D.J., Bleehe N.M. Thermochemotherapy with cis-platinum, CCNU, BCNU chlorambucil and melphalan only // Brit. J.

- Radiol. 1985. Vol. 58. P. 63–72.
41. Mohamed F., Marchettini P., Stuart O.A. et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia // *Ann. Surg. Oncol.* 2003. Vol. 10. № 4. P. 463–468.
 42. Mohamed F., Stuart O.A., Glehen O. et al. Optimizing the factors which modify thermal enhancement of melphalan in a spontaneous murine tumor // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006. Vol. 58. № 6. P. 719–724.
 43. Urano M., Wong K.-H., Reynolds R., Begley J. The advantageous use of hypoxic tumor cells in cancer therapy: Identical chemosensitization by metronidazole and misonidazole at moderately elevated temperatures // *Int. J. Hyperthermia.* 1995. Vol. 11. P. 379–388.
 44. Hazen G., Ben-Hur E., Yerushalmi A. Synergism between hyperthermia and cyclophosphamide *in vivo*: the effect of dose fractionation // *Eur. J. Cancer.* 1981. Vol. 17. P. 681–684.
 45. Honess D.J., Bleehen N.M. Sensitivity of normal mouse marrow and RIF-1 tumor to hyperthermia combined with cyclophosphamide pr BCNU: A lack of therapeutic gain // *Brit. J. Cancer.* 1982. Vol. 46. P. 236–248.
 46. Dahl O., Mella O. Effects of timing and sequence of hyperthermia and cyclophosphamide on a neurogenic rat tumor *in vivo* // *Cancer. (Philad.).* 1983. Vol. 52. P. 983–987.
 47. Urano M., Kim M.S., Kenton L.A., Li M.L. Effect of thermochemotherapy (combined cyclophosphamide and hyperthermia) given at various temperatures with or without glucose administration on a murine fibrosarcoma // *Cancer Res.* 1985. Vol. 45. P. 4162–4166.
 48. Zachariae C., Overgaard J. Interactions of radiation, cyclophosphamide and nimorazole in a C3H mammary carcinoma *in vivo* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986. Vol. 12. № 8. P. 1445–1448.
 49. Monge O.R., Rofstad E.K., Kaalhus O. Thermochemotherapy *in vivo* of a C3H mouse mammary carcinoma: Single fraction heat and drug treatment // *Eur. J. Cancer.* 1965. Vol. 24. № 10. P. 1661–1669.
 50. Matsushita S., Reynolds R., Urano M. Synergism between alkylating agent and cis-platin with moderate local hyperthermia: the effect of multidrug chemotherapy in an animal system // *Int. J. Hyperthermia.* 1993. Vol. 9. № 2. P. 285–296.
 51. Adwankar M.K., Chitavi M.P. Effect of hyperthermia alone and in combination with anticancer drugs on the viability of P388 leucemic cells // *Tumori.* 1984. Vol. 70. № 3. P. 231–234.
 52. Kuroda M., Urano M., Reynolds R. Thermal enhancement of the effect of ifosfamide against a spontaneous murine fibrosarcoma, F5a-II // *Int. J. Hyperthermia.* 1997. Vol. 13. № 1. P. 125–131.
 53. Werthmoller N., Frey B., Wunderlich R. et al. Modulation of radiochemoimmunotherapy-induced B16 melanoma cell death by the pan-caspase inhibitor ZVAD-fmk induces anti-tumor immunity in a HMG B1-, nucleotide- and T-cell-dependent manner // *Cell Death Dis.* 2015. Vol. 14. № 6. E1761. doi: 10.1038/cddis.2015.129.
 54. Alberts D.S., Peng Y.-M., Chen H.-S. et al. Therapeutic synergism of hyperthermia – cis-platinum in a mouse tumor model // *Int. Natl. Cancer Inst.* 1980. Vol. 65. P. 231–239.
 55. Wondergem J., Bulger R. E., Strelbel F. R. et al. Effects of cis-diamminedichloroplatinum (II) combined with whole body hyperthermia on renal injury // *Cancer Res.* 1988. Vol. 48. P. 440–446.
 56. Lindgaard J., Radacic M., Khalil A.A. et al. Cisplatin and hyperthermia treatment of a C3H mammary carcinoma *in vivo* // *Acta Oncologica* 1992. Vol. 31. P. 347–351.
 57. Van Bree C., Rietbroek R., Schopman E.M. et al. Local hyperthermia enhances the effect of cis-diamminedichloro-platinum (II) on non-irradiated and preirradiated rat solid tumors // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 36. P. 135–140.
 58. Chen X., Ma S., Mou H., Feng J. Synergistic effects of hyperthermia and cisplatin on human lung adenocarcinoma cell line H1299 // *Chinese-German J. Oncol.* 2007. Vol. 6. № 1. P. 5–8.
 59. Itoh Y., Yamada Y., Kazaoka Y. et al. Combination of chemotherapy and mild hyperthermia enhances the anti-tumor effects of cisplatin and adriamycin in human bladder cancer T24 cells *in vitro* // *Exper. Ther. Med.* 2010. Vol. 1. № 2. P. 319–323. doi:10.3892/etm_00000049.
 60. Muller M., Chère M., Dupré P.-F. et al. Cytotoxic effect of hyperthermia and chemotherapy with platinum salt on ovarian cancer cells: results of an *in vitro* study // *Eur. Surg. Res.* 2011. Vol. 46. № 3. P. 139–147. doi: 10.1159/000324395.
 61. Muenyi C. S., Pinhas A. R., Fan T. W. et al. Sodium arsenite ± hyperthermia sensitizes p53-expressing human ovarian cancer cells to cisplatin by modulating platinum-dna damage responses // *Toxicol. Sci.* 2012. Vol. 127. № 1. P. 139–149. doi:10.1093/toxsci/kfs085 PMCID: PMC3327868.
 62. Вайнсон А.А., Мещерикова В.В., Ткачев С.И. Радиотермомодифицирующий эффект препаратов платины, гемзара и таксанов для опухолевых клеток *in vitro* // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2016. Т. 61. № 2. С. 25–29.
 63. Huang T., Gong W., Li X. et al. Enhancement of osteosarcoma cell sensitivity to cisplatin using paclitaxel in the presence of hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia.* 2013. Vol. 29. № 3. P. 248–255.
 64. Urano M., Majima H., Kahn J. Cytotoxic effect of 1, 3 bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea at elevated temperatures: Arrhenius plot analysis and tumor response // *Int. J. Hyperthermia.* 1991. Vol. 7. P. 499–510.
 65. Kosmidis P.A., Uzunoglu N., Elemenoglu J., Koffaidis S. Combination of hyperthermia and methotrexate in the treatment of transplanted Walker sarcoma // *Chemotherapie.* 1988. Vol. 7. P. 184–188.
 66. Kido Y., Kuwano H., Maehara Y. et al. Increased cytotoxicity of low-dose, long-duration exposure to 5-fluorouracil of V-79 cells with hyperthermia // *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991. Vol. 28. P. 251–254.
 67. Maehara Y., Sacagushi Y., Takahashi I. et al. 5-fluorouracil is enhanced both *in vitro* and *in vivo* by concomitant treatment with hyperthermia and dipiridamole // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1992. Vol. 29. P. 257–260.
 68. Mini E., Dombrowski J., Moroson B.A., Bertino J.R. Cytotoxic effects of hyperthermia, 5-fluorouracil and their combination on a human leukemia T-lymphoblast cell line, CCRF-CEM // *Eur. J. Cancer Oncol.* 1986. Vol. 22. P. 927–934.
 69. Iwagaki H., Fuchimoto S., Shiiki Sh. et al. A mechanism for potentiation of the cytotoxic effects of antimetabolites drugs (FT-207, 5Fu) by hyperthermia // *Res. Commun. Chem. Patol. Pharmacol.* 1988. Vol. 62. № 2. P. 353–360.
 70. Urano M., Kahn J., Reynolds R. The effect of 5-fluorouracil at elevated temperatures on a spontaneous mouse tumour: Arrhenius analysis and tumour response // *Int. J. Radiat. Biol.* 1991. Vol. 59. P. 239–249.
 71. Liu T., Ye Y.-W., Zhu A.-L. et al. Hyperthermia combined with 5-fluorouracil promoted apoptosis and enhanced thermotolerance in human gastric cancer cell line SGC-7901 // *Onco Targets Ther.* 2015. Vol. 8. P. 1265–1270. doi: 10.2147/OTT.S78514.
 72. Raouf M., Zhu C., Cisneros B.T. et al. Hyperthermia inhibits recombination repair of gemcitabine-stalled replication forks // *J. Natl. Cancer Inst.* 2014. Vol. 106. № 8. P. 1–10. dju183 doi: 10.1093/jnci/dju183.
 73. Overgaard J. Combined adriamycin and hyperthermia treatment of a murin mammary carcinoma *in vivo* // *Radiat. Res.* 1976. Vol. 36. P. 3077–3081.
 74. Marmor J.B., Kozak D., Hahn G.M. Effect of systemically administered bleomycin or adriamycin with local on primary tumor or lung metastases // *Cancer Treat. Reports.* 1979. Vol. 63. P. 1279–1290.
 75. Yoshida M., Kato T., Murato T. et al. Antitumor effectiveness of adriamycin combined with hyperthermia (*in vivo* examination) // *Hyperthermic Oncology 1986 in Japan. Mag. Broc. Inc.* 1987. P. 169–170.
 76. Ohnoshi T., Ohnuma T., Beranek J.T. et al. Combined cytotoxicity effect of hyperthermia and antitumor antibiotics on human tumor cells // *J. Natl. Cancer Inst.* 1985. Vol. 74. № 2. P. 275–281.
 77. Szczepanski L.V., Trott K.P. The combined effect of bleomycin and hyperthermia on the adenocarcinoma 284 of the C3H mouse // *Eur. J. Cancer.* 1981. Vol. 17. P. 997–1000.
 78. Dahl O., Mella O. Enhanced effect of combined hyperthermia and chemotherapy (bleomycin, BCNU) in a neurogenic rat tumour (BT4A) *in vivo* // *Anticancer Res.* 1982. Vol. 2. P. 359–364.
 79. Hassanzadeh M., Charman L.V. Thermal enhancement of bleomycin-induced growth, delay in a squamous carcinoma of CBA/Ht mice // *Eur. J. Cancer.* 1982. Vol. 18. P. 795–707.
 80. Harnicek D., Kampmann E., Lauber K. et al. Hyperthermia adds to trabectedin effectiveness and thermal enhancement is associated with BRCA2 degradation and impairment of DNA homologous recombination repair // *Int. J. Cancer.* 2016. Vol. 139. № 2. P. 467–479. doi: 10.1002/ijc.30070.
 81. Song X., Kim S.-Y., Zhou Z. et al. Hyperthermia enhances mapatumab-induced apoptotic death through ubiquitin-mediated degradation of cellular FLIP(long) in human colon cancer cells // *Cell Death Dis.* 2013. Vol. 4. № 4. e577. doi: 10.1038/cddis.2013.104
 82. Miyamoto R., Oda T., Hashimoto S. et al. Cetuximab delivery and antitumor effects are enhanced by mild hyperthermia in a xenograft mouse model of pancreatic cancer // *Cancer Sci.* 2016. Vol.

107. № 4. P. 514–520.
83. Verhulst J. Effects of bevacizumab and hyperthermia in a rodent model of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) // *Int. J. Hyperthermia*. 2013. Vol. 29. № 1. P. 62–70. doi:10.3109/02656736.2012.753738.
84. Ohizumi Y., Murayama C., Maezawa H., Mori T. The effect of hypoxic radiosensitizer after mild hyperthermia in C3H mammary carcinoma // *Tokai J. Exper. Clin. Med.* 1984. Vol. 9. № 4. P. 331–337.
85. Murakami A., Koga S., Maeta M. et al. Assessment of combined effects of interferon with hyperthermia on a human colon cancer cell line // *In: Hyperthermic Oncology 1986 in Japan*. 1987. P. 219–220.
86. Hahn G.M. *Hyperthermia and Cancer*. – N. Y.: Plenum Press. 1982. 256 pp.
87. Nagaoka S., Kawasaki S., Karino J. et al. *In vitro* effects of hyperthermia on the cellular uptake of adriamycin // *J. Radiat. Res.* 1987. Vol. 28. P. 262–267.
88. Bidwell III G. L., Perkins E., Hughes J. et al. Thermally targeted delivery of a c-myc inhibitory polypeptide inhibits tumor progression and extends survival in a rat glioma model // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. № 1. P. 1–12. e55104.
89. Bleehe N.M. Heat and drugs: current status of thermochemotherapy // *In: Biology Basis Radiotherapy*. – Amsterdam; Oxford; New York: Elsevier Sci Publ. B.V. 1983. P. 321–332.
90. Zarkris E.L., Dewhirst M.W., Riviere J.E. et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraperitoneal cis-platin with regional hyperthermia // *J. Clin. Oncol.* 1987. Vol. 5. P. 1613–1620.
91. Murthy M.S., Rao L.N., Khandekar J.D., Scanlon E.F. Enhanced therapeutic efficacy of cisplatin by combination with diethyldithiocarbamate and hyperthermia in a mouse model // *Cancer Res.* 1987. Vol. 47. P. 774–779.
92. Elkon D., Lacher D.A., Rinehart L. et al. Effect of ultrasound-induced hyperthermia and cis-diamminedichloride platinum I on murine renal function // *Cancer (Philad.)*. 1982. Vol. 49. P. 25–29.
93. Барышников А.Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов // *Вестник РАМН*. 2012. № 3. С. 23–31.
94. Kneidl B., Peller M., Winter G. et al. Thermosensitive liposomal drug delivery systems: state of the art review // *Int. J. Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. P. 4387–4398.
95. Yatvin M.B., Weinstein J.N., Dennis W.H., Blumenthal R. Design of liposomes for enhanced local release of drugs by hyperthermia // *Science*. 1978. Vol. 202. P. 1290–1293.
96. Ponce A.M., Vujaskovic Z., Yuan F. et al. Hyperthermia mediated liposomal drug delivery // *Int. J. Hyperthermia*. 2006. Vol. 22. № 3. P. 205–213.
97. Koning G. A., Eggermont A. M. M., Lindner L. H. et al. hyperthermia and thermosensitive liposomes for improved delivery of chemotherapeutic drugs to solid tumors // *Pharm. Res.* 2010. Vol. 27. № 8. P. 1750–1754.
98. Landon C. D., Park J.-Y., Needham D., Dewhirst M.W. Nanoscale drug delivery and hyperthermia: the materials design and preclinical and clinical testing of low temperature-sensitive liposomes used in combination with mild hyperthermia in the treatment of local cancer // *Open Nanomedicine J.* 2011. Vol. 3. P. 38–64.
99. López-Noriega A., Hastings C.L., Ozbakir B. et al. Hyperthermia-induced drug delivery from thermosensitive liposomes encapsulated in an injectable hydrogel for local chemotherapy // *Adv. Healthcare. Mater.* 2014. Vol. 6. P. 854–859. doi:10.1002/adhm.201300649.
100. Lokerse W.J.M., Kneepkens E.C.M., ten Hagen T.L.M. et al. In depth study on thermosensitive liposomes: Optimizing formulations for tumor specific therapy and *in vitro* to *in vivo* relations // *Biomaterials*. 2016. Vol. 82. P. 138–150. http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.12.023.
101. Тазина Е.В., Мещерикова В.В., Игнатъева Е.В. и соавт. Биофармацевтические исследования термочувствительной липосомальной лекарственной формы доксорубина // *Росс. биотер. журнал*. 2009. Т. 8. № 1. С. 40–47.
102. Барышникова М. А., Барышников А.Ю., Афанасьева Д.А. Молекулярные механизмы преодоления множественной лекарственной устойчивости липосомальными противоопухолевыми препаратами // *Росс. биотер. журнал*. 2015. Т. 14. № 1. С. 3–9.
103. Yarmolenko P.S., Zhao Y., Landon C. et al. Comparative effects of thermosensitive doxorubicin-containing liposomes and hyperthermia in human and murine tumours // *Int. J. Hyperthermia*. 2010. Vol. 26. P. 485–498.
104. May J. P., Ernsting M. J., Undzys E., Li S. D. Thermosensitive liposomes for the delivery of gemcitabine and oxaliplatin to tumors // *Mol. Pharmaceutics*. 2013. Vol. 10. P. 4499–4508. dx.doi.org/10.1021/mp400321e.
105. Li L., ten Hagen T. L.M., Haeri A. et al. A novel two-step mild hyperthermia for advanced liposomal chemotherapy // *J. Control Release*. 2014. Vol. 174. P. 202–208.
106. Zimmermann K., Hossann M., Hirschberger J. et al. A pilot trial of doxorubicin containing phosphatidylglycerol based thermosensitive liposomes in spontaneous feline soft tissue sarcoma // *Int. J. Hyperthermia*. 2017. Vol. 33. № 2. P. 178–190.
107. Ropert C. Liposomes as a gene delivery system // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999. Vol. 32. № 2. P. 163–169.
108. Celsion Corporation Announces Updated Overall Survival Data from HEAT Study of ThermoDox® in Primary Liver Cancer. Data Continue to Show a Statistically Significant Improvement in Overall Survival, Translating to a Greater Than Two-Year Survival Benefit Following Treatment with ThermoDox® Plus Optimized. 2015. Available at: <http://investor.celsion.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=926288>
109. Bettaieb A., Averill-Bates D.A. Thermotolerance induced at a mild temperature of 40 °C alleviates heat shock-induced ER stress and apoptosis in HeLa cells // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. Vol. 1853. № 1. P. 52–62. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.09.016.
110. Колесникова А.И., Курпешев О.К., Конопляников А.Г., Лепехина Л.А. Индукция термотолерантности в клоногенных клетках карциномы легких Льюис // *Эксперим. онкол. Киев*. 1986. Т. 8. № 4. С. 66–67.
111. Бреслер С.Е., Бекетова А.Г., Носкин Л.А. и соавт. Термоиндуцированная радиорезистентность клеток // *Радиобиология*. 1984. № 5. С. 579–583.
112. Miyakoshi R.E.J., Heki S., Kano E. Cellular responses to hyperthermia and radiation in Chinese hamster cells // *In: Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment*. Ed. Sugahara T. – Tokyo, New York, London, Monreal. Academic Press. 1984. P. 335–350.
113. Hettinga J.V.E., Lemstra W., Konings A.W.T., Kampinga H.H. Cisplatin sensitivity and thermochemosensitisation in thermotolerant cDDP-sensitive and -resistant cell lines // *Brit. J. Cancer*. 1995. Vol. 71. P. 498–504.
114. Kregel K. C. Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance // *J. Appl. Physiol.* 2002. Vol. 92. P. 2177–2186.
115. Li G. C., Mivechi N. F., Weitzel G. Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia*. 1995. Vol. 11. № 4. P. 459–488.
116. Eng J. W.-L., Reed C. B., Kokolus K. M., Repasky E. A. Housing temperature influences the pattern of heat shock protein induction in mice following mild whole body hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia*. 2014. Vol. 30. № 8. P. 540–546. doi:10.3109/02656736.2014.981300.
117. Asea A. A. A., Milani V., Calderwood S.K. Heat shock proteins in physiology and pathology: the Berlin meeting // *Cell Stress & Chaperones*. 2007. Vol. 12. № 3. P. 205–208.
118. Ando K., Suzuki Y., Kaminuma T. et al. Hyperthermia-induced tumor-specific T-cell immunity and its role in the therapeutic efficacy of hyperthermia // *Thermal Med.* 2014. Vol. 30. Suppl. P. 144–150.
119. Frey B., Weiss E.-M., Rubner Y. et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system // *Int. J. Hyperthermia*. 2012. Vol. 28. № 6. P. 528–542. doi:10.3109/02656736.2012.677933.
120. Li D. Y., Tang Y. P., Zhao L. Y. et al. Antitumor effect and immune response induced by local hyperthermia in B16 murine melanoma: Effect of thermal dose // *Oncol. Letters*. 2012. Vol. 4. P. 711–718. doi: 10.3892/ol.2012.804
121. Pelz J. O. W., Vetterlein M., Grimmig T. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia // *Ann. of Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. № 4. P. 1105–1113.
122. Hu R., Ke X., Jiang H. et al. The effect of IL-2 treatment combined with magnetic fluid hyperthermia on Lewis lung-cancer-bearing mice // *Eur. J. Cancer*. 2014. Vol. 50. e17.
123. Wang H., Zhang L., Shi Y. et al. Abscopal antitumor immune effects of magnet-mediated hyperthermia at a high therapeutic temperature on Walker-256 carcinomas in rats // *Oncol. Lett.* 2014. Vol. 7. № 3. P. 764–770. doi: 10.3892/ol.2014.1803. PMID: PMC3919910.
124. Finkela P., Freyc B., Mayera F. et al. The dual role of NK cells in antitumor reactions triggered by ionizing radiation in combina-

- tion with hyperthermia // *Oncoimmunology* 2016. Vol. 5. NO. 6. e1101206 <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1101206>.
125. Topçul M., Çetin İ. An innovative therapeutic approach in oncology: Hyperthermia // *Eur. Int. J. Sci. Technol.* 2013. Vol. 2. № 9. P. 73–80.
 126. Ba M.C., Long H., Zhang X-L. et al. Thermal enhancement sensitises gastric cancer stem cells to chemotherapy through ROS-modulation-induced autophagic death // *Eur. J. Cancer.* 2014. Vol. 50. Suppl. 4. e5 (OP0014).
 127. Mouratidis P., Rivens I., Ter Haar G. A study of thermal dose induced autophagy, apoptosis and necroptosis in colon cancer cells // *Int. J. Hyperthermia.* 2015. Vol. 31. № 5. P. 476–488. doi: 10.3109/02656736.2015.
 128. Dayanc B.E., Beachy S.H., Ostberg J.R., Repasky E.A. Dissecting the role of hyperthermia in natural killer cell mediated anti-tumor responses // *Int. J. Hyperthermia.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 41–56.
 129. Lee C-T., Mace T., Repasky E. A. Hypoxia-driven immunosuppression: A new reason to use thermal therapy in the treatment of cancer? // *Int. J. Hyperthermia.* 2010. Vol. 26. № 3. P. 232–246. doi: 10.3109/02656731003601745.
 130. Toraya-Brown S., Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer // *Int. J. Hyperthermia.* 2014. Vol. 30. № 8. P. 531–539. doi:10.3109/02656736.2014.968640.
 131. Toraya-Brown S., Sheen M. R., Zhang P. et al. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8⁺ T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors // *Nanomedicine.* 2014. Vol. 10. № 6. P. 1273–1285. doi: 10.1016/j.nano.2014.01.011.
 132. Шевцов М.А., Хачатрян В.А., Маргулис Б.А. Применение белков теплового шока в клинической онкологии // *Современная онкология.* 2012. № 1. С. 63–68.
 133. Noessner E. Thermal stress-related modulation of tumor cell physiology and immune responses // *Cancer Immunol. Immunother.* 2006. Vol. 55. № 3. P. 289–291.
 134. Srivastava P.K., Das M.R. The serologically unique cell surface antigen of Zajdela ascitic hepatoma is also its tumor-associated transplantation antigen // *Int. J. Cancer.* 1984. Vol. 33. № 3. P. 417–422.
 135. Балдуева И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М. и соавт. Клиническое исследование вакцины на основе аутологичных дендритных клеток у больных с меланомой кожи // *Вопросы онкологии.* 2012. Т. 58. С. 212–221.
 136. Ciocca D. R., Calderwood S. K. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications // *Cell Stress & Chaperones.* 2005. Vol. 10. № 2. P. 86–103.
 137. Singh I.S., Hasday J.D. Fever, hyperthermia and the heat shock response // *Int. J. Hyperthermia.* 2013. Vol. 9. № 5. P. 423–435. doi: 10.3109/02656736.2013.808766.
 138. Sottile M. L., Losinno A. D., Fanelli M. A. et al. Hyperthermia effects on Hsp27 and Hsp72 associations with mismatch repair (MMR) proteins and cisplatin toxicity in MMR-deficient/proficient colon cancer cell lines // *Int. J. Hyperthermia.* 2015. Vol. 31. № 5. P. 464–475.
 139. Terunuma H., Deng X., Toki A. et al. Effects of hyperthermia on the host immune system: from nk cell-based science to clinical application // *Therm. Med.* 2012. Vol. 28. № 1. P. 1–9.
 140. Ito Y., Kobayashi Y., Yatagawa A. et al. Effects of whole-body heat treatment on T cell-mediated immune response in cancer patients // *Therm. Med.* 2014. Vol. 30. Suppl. P. 171.
 141. Ito A., Matsuoka F., Honda H., Kobayashi T. Antitumor effects of combined therapy of recombinant heat shock protein 70 and hyperthermia using magnetic nanoparticulates in an experimental subcutaneous murine melanoma // *Cancer Immunol. Immunother.* 2004. Vol. 53. P. 26–32.
 142. Knippertz I., Stein M. F., Dorrie J. et al. Mild hyperthermia enhances human monocyte-derived dendritic cell functions and offers potential for applications in vaccination strategies // *Int. J. Hyperthermia.* 2012. Vol. 27. № 6. P. 591–603.
 143. Young R. V. Mechanisms to improve chemotherapy effectiveness // *Cancer (Philad.)* 1990. Vol. 65. № 3. P. 814–818.
 144. Сергеева Н.С., Стороженко И.В., Маршутина Н.В. Множественная лекарственная устойчивость как один из возможных механизмов клинической химиорезистентности опухолей человека // *Росс. онкол. ж.* 1996. № 3. С. 51–55.
 145. Свирновский А.И., Пасюков В.В. Молекулярные основы феномена химио- и радиорезистентности при опухолевых процессах // *Мед. новости.* 2007. №11. С. 7–9.
 146. Stein U., Jürchott K., Schläpke M., Hohenberger P. Expression of multidrug resistance genes *mvp*, *mdr1*, and *mrp1* determined sequentially before, during, and after hyperthermic isolated limb perfusion of soft tissue sarcoma and melanoma patients // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 3282–3292.
 147. Старовская А.А., Генс Г.П. Некоторые новые аспекты исследований множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток // *Успехи молекулярной онкологии.* 2014. Т. 1. № 1. С. 5–11. doi:10.17650/2313-805X.2014.1.1.5-11
 148. Saxena M., Stephens M.A., Pathak H., Rangarajan A. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters // *Cell Death Dif.* 2011. Vol. 2. e179.
 149. Pinto C.A., Widodo E., Waltham M., Thompson E.W. Breast cancer stem cells and epithelial mesenchymal plasticity – Implications for chemoresistance // *Cancer Lett.* 2013. pii: S0304-3835(13)00453-9. doi:10.1016/j.canlet.2013.06.003. .
 150. Сапрын А.Н., Калинина Е.В., Бабенко М.Д. Биохимические механизмы развития и регуляции мультилекарственной резистентности раковых клеток // *Успехи биол. химии.* 1996. Т. 36. С. 213–265.
 151. Коновалова Н. П. Парадоксы химиотерапии // *Вопросы онкологии.* 1992. № 10. С. 1155–1163.
 152. Van Bree C., Van der Maat B., Ceha H.M. et al. Inactivation of p53 and of pRb protects human colorectal carcinoma cells against hyperthermia-induced cytotoxicity and apoptosis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 125. P. 549–555.
 153. Gasser M., Vetterlein M., Lazaritout M. et al. Hsp and MDR gene upregulation during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinosis. 2011 ASCO Annual Meeting // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Supplement. Abstract e21072.
 154. Huang C., Li Y., Cao P. et al. Synergistic effect of hyperthermia and neferine on reverse multidrug resistance in adriamycin-resistant SGC7901/ADM gastric cancer cells // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2011. Vol. 31. № 4. P. 488–496. doi: 10.1007/s11596-011-0478-0.
 155. Hettinga J.V.E., Lemstral W., Meijer C. et al. Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin-sensitive and -resistant tumour cells // *Brit. J. Cancer.* 1997. Vol. 75. № 12. P. 1735–1743.
 156. Keizer H. G., Joenje H. Increased cytosolic pH in multidrug-resistant human lung tumor cells: effect of verapamil // *J. Natl. Cancer. Inst.* 1989. Vol. 81. P. 706–709.
 157. Thiebaut F., Currier S.J., Whitaker J. et al. Activity of the multidrug transporter results in alkalization of the cytosol: measurement of cytosolic pH by microinjection of a pH-sensitive dye // *J. Histochem. Cytochem.* 1990. Vol. 38. P. 685–690.
 158. Simon S.M., Schindler M. Cell biological mechanisms of multidrug resistance in tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. P. 3497–3504.
 159. Heddleston J.M., Li Z., Lathia J. D. et al. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells // *Brit. J. Cancer.* 2010. Vol. 102. № 5. P. 789–795. doi: 10.1038/sj.bjc.6605551.
 160. Stewart M. H. Cancer drug discovery and development: stem cells and cancer // *Brit. J. Cancer.* 2010. Vol. 102. № 4. P. 783. doi: 10.1038/sj.bjc.6605525.
 161. Chaffer C.L., Brueckmann I., Scheel C. et al. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state // *Proceed. Nat. Acad. Sci. USA (PNAS).* 2011. Vol. 108. № 19. P. 7950–7955. doi: 10.1073/pnas.1102454108.
 162. Ablett M.P., Singh J.K., Clarke R.B. Stem cells in breast tumours: Are they ready for the clinic? // *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. № 14. P. 2104–2116.
 163. Conley S.J., Gheordunescu E., Kakarala P. et al. Antiangiogenic agents increase breast cancer stem cells via the generation of tumor hypoxia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109. № 8. P. 2784–2789. doi: 10.1073/pnas.1018866109.
 164. Giuseppe P.P., Paola D., Roberto O. Heating cancer stem cells to reduce tumor relapse // *Breast Cancer Res.* 2011. № 13. P. 305.
 165. Sadhukha T., Niu L., Wiedmann T.S., Panyam J. Effective elimination of cancer stem cells by magnetic hyperthermia // *Mol. Pharm.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 1432–1441. doi: 10.1021/mp400015b.
 166. Chen D.-R., Lu D.-Y., Lin H.-Y., Yeh W.-L. mesenchymal stem cell-induced doxorubicin resistance in triple negative breast cancer // *BioMed Res. Int.* 2014. Article ID 532161. 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/532161>.
 167. Lee H., Park H. J., Park C.-S. et al. Response of breast cancer cells and cancer stem cells to metformin and hyperthermia alone or combined // *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9. № 2. e87979. www.plosone.org. doi: 10.1371/journal.pone.0087979.
 168. Kobayashi T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles

- // *Biotechnol. J.* 2011. Vol. 6. P. 1342–1347.
169. Alvarez-Berrios M.P, Castillo A., Rinaldi C. Torres-Lugo M. Magnetic fluid hyperthermia enhances cytotoxicity of bortezomib in sensitive and resistant cancer cell lines // *Int. J. Nanomed.* 2014. Vol. 9. P. 145–153.
 170. Basel M.T, Balivada S., Wang H. et al. Cell-delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia-mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model // *Int. J. Nanomed.* 2012. Vol. 7. P. 297–306.
 171. Dey S., Maiti T.K. Superparamagnetic nanoparticles and RNAi-mediated gene silencing: evolving class of cancer // *Diagn. Therap. J. Nanomaterials.* Vol. 2012 (2012), Article ID 129107. 15 pp. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/129107>.
 172. Franke K., Kettering M., Lange K. et al. The exposure of cancer cells to hyperthermia, iron oxide nanoparticles, and mitomycin C influences membrane multidrug resistance protein expression levels // *Int. J. Nanomedicine.* 2013. Vol. 8. P. 351–363. doi: 10.2147/IJN.S37465.
 173. Huang H.S., Hainfeld J.F. Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia // *Int. J. Nanomedicine.* 2013. Vol. 8. № 1. P. 2521–2532.
 174. San B.H., Moh S.H., Kim K.K. Investigation of the heating properties of platinum nanoparticles under a radiofrequency current // *Int. J. Hyperthermia.* 2013. Vol. 29. № 2. P. 99–105. doi:10.3109/02656736.2012.760137.
 175. Miyagawa T., Saito H., Minamiya Y. et al. Inhibition of Hsp90 and 70 sensitizes melanoma cells to hyperthermia using ferromagnetic particles with a low Curie temperature // *Int. J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 19. № 4. P. 722–730.
 176. Perigo E. A., Hemery G., Sandre O. et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia // *J. Phys. D: Applied Phys. Rev.* 2015. Vol. 2. 041302.
 177. Dickson J.A., Shah S.A. Hyperthermia: the immune response and tumor metastases // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1982. Vol. 61. P. 183–192.
 178. Shah S.A., Jain B.E., Finney P.L. Enhanced metastasis formation by combined hyperthermia and hyperglycemia in rats bearing walker 256 carcinosarcoma // *Cancer Lett.* 1983. Vol. 19. № 3. P. 317–323.
 179. Nathanson S.D., Haas G.P., Bobzowski R. et al. Regional lymph and pulmonary metastases after local hyperthermia of melanomas in C57Bl/6 mice // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987. Vol. 13. № 2. P. 243–249.
 180. Hahn E.W., Alfieri A.A., Kim J.H. The significance of local tumor hyperthermia/radiation on the production of disseminated disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979. Vol. 5. P. 819–823.
 181. Hill S.A., Denekamp J. Does local tumor heating in mice influence metastatic spread? // *Brit. J. Radiol.* 1982. Vol. 55. P. 444–451.
 182. Ando E., Urano M., Kenton M., Kahn T. Effect of thermotherapy on the development of spontaneous lung metastases // *Int. J. Hyperthermia.* 1987. Vol. 3. № 5. P. 453–458.
 183. Bataille N., Valancien G., Chopin D. Antitumoral local effect and metastatic risk of focused extracorporeal pyrotherapy on Dunning R-3327 tumors // *Eur. Urol.* 1996. Vol. 29. P. 72–77.
 184. Dewhirst M.W., Sim D.A., Forsyth K.S. et al. Local control and distant metastases in primary canine malignant melanomas treated with hyperthermia and/or radiotherapy // *Int. J. Hyperthermia.* 1985. Vol. 1. P. 219–234.
 185. McChesney-Gillette S., Dewhirst M.W., Gillette E.L. et al. Response of canine soft tissue sarcomas to radiation or radiation plus hyperthermia: A randomized phase II study // *Int. J. Hyperthermia.* 1992. Vol. 8. P. 309–320.
 186. Rethfeldt E., Becker M., Koldovsky P. Whole-body hyperthermia in the treatment of breast cancer // *Meet. Abstr. 23rd Congress Int. Assoc. Breast Cancer Res.* 2001. Vol. 3. Suppl. 1. A38.
 187. Overgaard J., Gonzalez D., Hulshof M. C. et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology // *Int. J. Hyperthermia.* 2009. Vol. 25. № 5. P. 323–334.
 188. Issels R. D., Lindner L. H., Verweij J. et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 6. P. 561–570. www.thelancet.com/oncology. doi:10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
 189. Olofsson R., Mattsson J., Hafström L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities – Long-term follow-up of a randomised trial // *Int. J. Hyperthermia.* 2014. Vol. 30. № 5. P. 295–298. doi: 10.3109/02656736.2014.931601.
 190. Kang M., Liu W.Q., Qin Y.T. et al. Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastasis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013. Vol. 14. P. 7395–7400.
 191. Mitsumori M., Zhi-Fan Z., Oliyuchenko P. et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multiinstitutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency // *Int. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 12. № 3. P. 192–198.
 192. Чехун В.Ф., Шербан С.Д. Quo vadis, metastasis? // *Онкология (Киев).* 2014. Т. 16. № 2. С. 84–90.
 193. Valastyan S., Weinberg R.A. Metastasis: molecular insights and evolving paradigms // *Cell.* 2011. Vol. 147. № 2. P. 275–292.
 194. Sakurai H. Tumor targeting with hyperthermia // *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* 2006. Vol. 22. № 2. P. 61–69.
 195. Issels R., Kampmann E., Kanaar R., Lindner L.H. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application // *Int. J. Hyperthermia.* 2016. Vol. 32. № 1. P. 89–95. doi:10.3109/02656736.2015.1119317.

Для цитирования: Курпешев О.К., Zee J. van der. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 1. С. 57–77. DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227

Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology

O.K. Kurpeshev¹, J. van der Zee²

1. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru;
2. Erasmus Medical Centre, Cancer Institute, Rotterdam, the Netherlands

O.K. Kurpeshev – Head of Dep., Dr. Sc. Med., Member of European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO);
J. van der Zee – Ph.D., MD, Member of European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO)

Contents

This review presents the results of experimental studies on the effects of hyperthermia, at a temperature of 40–45 °C, in normal and tumor tissues. These results show that there is a strong rationale for using hyperthermia in addition to radiotherapy and/or chemotherapy in patients with cancer. The following study results are summarized.

Hyperthermia has cell killing effects which specifically occur in tumor regions with hypoxia and low pH. In well perfused and well oxygenated tissues, cell damage is usually not observed at temperatures of up to 43 °C. This cell killing effect of hyperthermia is complementary to the effects of radiotherapy and chemotherapy, which treatment modalities are less effective in hypoxic or insufficiently perfused areas. In combination with radio- or chemotherapy, hyperthermia further has sensitizing effects, partly through an increase in blood flow. An important feature in radiosensitization is the inhibition of DNA repair pathways. Radiosensitizing is

stronger in tumor tissue than in normal tissue when radiation and hyperthermia are given with a time interval, leading to therapeutic gain. The interaction with various drugs is related to changes in pharmacokinetics, enhancement of drug accumulation and a decrease in intracellular detoxification and damage repair. It was also observed that hyperthermia can overcome chemoresistance associated with multidrug resistance, by influencing transmembrane transport, metabolism, and the functioning of involved proteins. The effects of hyperthermia are stronger with higher temperatures and longer exposure times.

Treatment with hyperthermia induces heat shock proteins (HSP's). These may lead to thermotolerance to the next treatment when that is applied too soon. On the other hand it was found that HSP's induce an antitumor immune response which may further add to the therapeutic effect. A stimulating effect of hyperthermia on the development of metastases could not be demonstrated in most studies.

Studies with drugs in thermosensitive liposomes show that the uptake of drugs in tumor tissues can be largely enhanced. Further, it has been shown that hyperthermia considerably increases the sensitivity of cancer stem cells to radiotherapy and chemotherapy. So far, there is limited experience with the combination of hyperthermia and targeted agents. Nanoparticles which can be used for local heat treatment and local drug delivery are under investigation.

Key words: *hyperthermia, malignant tumor, normal tissue, PO₂, pH, heat shock proteins, thermotolerance, antitumor immunity, cancer stem cells, metastasis, thermoliposomes, magnetic nanoparticles*

REFERENCES

- Kurpeshev OK, Lebedeva TV, Svetitskii PV, et al. Experimental bases of hyperthermia application in oncology. – Rostov-on-Don. 2005. 164 pp. (In Russian)
- Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical reviews in oncology. Hematology.* 2002;43:33–56.
- Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YuS, et al. Local hyperthermia in radiation therapy of malignant tumors (experimental and clinical study). – Obninsk. 2007. 219 pp. (In Russian)
- Van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 – Clinical group consensus. *Int. J. Hyperthermia.* 2008;24(2):111–122.
- Datta N R, Grobholz R, Puric E, et al. Enhanced tumour regression in a patient of liposarcoma treated with radiotherapy and hyperthermia: Hint for dynamic immunomodulation by hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia.* 2015;31(5):574–577. doi:10.3109/02656736.2015.1033482.
- Wust P. *Thermotherapy in Oncology.* 1st edition. – Bremen: UNI-MED. 2016. 95 pp.
- Barlev NA. Hot and toxic: Hyperthermia and anti-mitotic drugs in cancer therapy. *Cell Cycle.* 2013;12(16):2533–2539.
- Mehtala JG, Torregrosa-Allen S, Elzey BD, et al. Synergistic effects of cisplatin chemotherapy and gold nanorod-mediated hyperthermia on ovarian cancer cells and tumors. *Nanomedicine (London).* 2014;9(13):1939–1955. doi:10.2217/nnm.13.209.
- Oei AL, Vriend LEM, Crezee J, et al. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Radiat. Oncol.* 2015;10:165–178. doi:10.1186/s13014-015-0462-0
- Zhu S, Wang J, Xie B, et al. Culture at a higher temperature mildly inhibits cancer cell growth but enhances chemotherapeutic effects by inhibiting cell-cell collaboration. *PLoS ONE.* 2015;10(10). e0137042. doi:10.1371/journal.
- Griffin R J, Dings PM, Jamshidi-Parsian A, Song C W. Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: Role of tumour vascular thermotolerance and relevant physiological factors. *Int. J. Hyperthermia.* 2010;26(3):256–263. <http://dx.doi.org/10.3109/02656730903453546>
- Song CW. Relationship between the thermal damage in tissues and the physiological and environmental factor. *Hiperthermic oncology 1986 in Japan. Mag. Bros. Inc.* 1987:21–26.
- Waterman FM, Neringer RE, Moylan DJ, Leeper DB. Response of human blood flow to local hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987;13:75–82.
- Song CW, Griffin R, Shakil A, et al. Tumor PO₂ increased by mild temperature hyperthermia. *Hyperthermic Oncol. Roma.* 1996;II:783–785.
- Song CW, Shakil A, Osborn J L, Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. *Int. J. Hyperthermia.* 2009;25(2):91–95.
- Song CW, Griffin R, Park HJ. Influence of tumor pH on therapeutic response. In: *Cancer Drug Discovery and Development: Cancer Drug Resistance.* Ed. B.A. Teicher. – Humana Press. 2006:21–42.
- Wike-Hooley JL, van den Berg AP, van der Zee J, Reinhold HS. Human tumour pH and its variation. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1985;21:785–791.
- Van den Berg A, Wike-Hooley JL, Broekmayer-Reurink MP, et al. The relationship between the unmodified initial tissue pH of human tumours and the response to combined radiotherapy and local hyperthermia treatment. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989;25:73–78.
- Cook JA, Fox MH. Effects of acute pH 6.6 and 42.0 °C heating on the intracellular pH of chinese hamster ovary cells. *Cancer Res.* 1988;48:496–502.
- Cook JA, Fox MH. Effects of chronic pH 6.6 on growth, intracellular pH, and response to 42.0 °C hyperthermia of chinese hamster ovary cells. *Cancer Res.* 1988;48:2417–2420.
- Yarmonenko SP, Wainson AA. *Radiobiology of humans and animals.* – Moscow. 2004. 549 pp. (In Russian)
- Herman TS, Teicher BA, Holden SA, Collins LS. Interaction of hyperthermia and radiation in murine cells: hypoxia and acidosis *in vitro*, tumor subpopulations *in vivo*. *Cancer Res.* 1989;49:3338–3343.
- Robinson JE, Wisenberg MJ, McCready WA. Radiation and hyperthermal response of normal tissue *in situ*. *Radiology.* 1974;113(1):195–198.
- Stewart FA, Denekamp J. The therapeutic advantage of combined heat and x-rays on a mouse fibrosarcoma. *Brit. J. Radiol.* 1978;51(604):307–316.
- Dewey WC. The search for critical targets damaged by heat. *Radiat. Res.* 1989;20:191–204.
- Crile GJ. Heat as an adjunct to the treatment of cancer. *Cleveland Clin.* 1961(28):75–89.
- Overgaard K, Overgaard J. Radiation sensitizing effect of heat. *Acta Radiol.* 1974;13(6):501–511.
- Hume SP, Field SB. Hyperthermic sensitization of mouse intestine to damage by X-rays: the effect of sequence and temporal separation of the two treatments. *Brit. J. Radiol.* 1978;51(604):302–307.
- Myers R, Field RB. The response of the rat tail on to combined heat and X-rays. *Brit. J. Radiol.* 1977;52:581–586.
- Hill SA, Denekamp J. The response of six mouse tumours to combined heat and x-rays; implications for therapy. *Brit. J. Radiol.* 1979;52:209–218.
- Overgaard J. Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue *in vivo*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981;6(11):1507–1517.
- Overgaard J. Fractionated radiation and hyperthermia: experimental and clinical studies. *Cancer.* 1981;48(5):1116–1123.
- Jansen W, Scuren E, Breur K. Thermal enhancement of the radiation response of the skin and mammary carcinoma in mice. In: *Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation.* Ed. by Streffer C, et al. – Baltimore, Munich. 1978:255–256.
- Stewart FA, Denekamp J. Loss of therapeutic advantage for combined heat and x-rays with fractionation. In: *Natl. Cancer Inst. Monogr.* – Washington. 1982(61):291–293.
- Horsman M. R. Therapeutic potential of using the vascular disrupting agent OXi4503 to enhance mild temperature thermoradiation. *Int. J. Hyperthermia.* 2015;31(5):453–459. doi:10.3109/02656736.2015.1024289.
- Brown SL, Li XL, Pai HH, et al. Observations of thermal gradients in perfused tissues during water bath heating. *Int. J. Hyperthermia.* 1992;8(2):275–287.
- Blasiak J, Widera K, Pertyński T. Hyperthermia can differentially modulate the repair of doxorubicin-damaged DNA in normal and cancer cells. *Acta Biochimica Polonica.* 2003;50(1):191–195.
- Ahmed K, Zaidi SF. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis. *J. Pak. Med. Assoc.* 2013;63. № 4:504–508.

39. Tang Y, McGoron AJ. Increasing the rate of heating: A potential therapeutic approach for achieving synergistic tumour killing in combined hyperthermia and chemotherapy. *Int. J. Hyperthermia*. 2013;29(2):145–155. doi: 10.3109/02656736.2012.760757
40. Honess DJ, Bleehen NM. Thermochemotherapy with cis-platinum, CCNU, BCNU chlorambucil and melphalan only. *Brit. J. Radiol*. 1985;58:63–72.
41. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann. Surg. Oncol*. 2003;10(4):463–468.
42. Mohamed F, Stuart OA, Glehen O, et al. Optimizing the factors which modify thermal enhancement of melphalan in a spontaneous murine tumor. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2006;58(6):719–724.
43. Urano M, Wong K-H, Reynolds R, Begley J. The advantageous use of hypoxic tumor cells in cancer therapy: Identical chemosensitization by metronidazole and misonidazole at moderately elevated temperatures. *Int. J. Hyperthermia*. 1995;11:379–388.
44. Hazen G, Ben-Hur E, Yerushalmi A. Synergism between hyperthermia and cyclophosphamide *in vivo*: the effect of dose fractionation. *Eur. J. Cancer*. 1981;17:681–684.
45. Honess DJ, Bleehen NM. Sensitivity of normal mouse marrow and RIF-1 tumor to hyperthermia combined with cyclophosphamide pr BCNU: A lack of therapeutic gain. *Brit. J. Cancer*. 1982;46:236–248.
46. Dahl O, Mella O. Effects of timing and sequence of hyperthermia and cyclophosphamide on a neurogenic rat tumor *in vivo*. *Cancer. (Philad.)*. 1983;52:983–987.
47. Urano M, Kim MS, Kenton LA, Li ML. Effect of thermochemotherapy (combined cyclophosphamide and hyperthermia) given at various temperatures with or without glucose administration on a murine fibrocarcoma. *Cancer Res*. 1985;45:4162–4166.
48. Zachariae C, Overgaard J. Interactions of radiation, cyclophosphamide and nimorazole in a C3H mammary carcinoma *in vivo*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1986;12(8):1445–1448.
49. Monge OR, Rofstad EK, Kaalhus O. Thermochemotherapy *in vivo* of a C3H mouse mammary carcinoma: Single fraction heat and drug treatment. *Eur. J. Cancer*. 1965;24(10):1661–1669.
50. Matsushita S, Reynolds R, Urano M. Synergism between alkylating agent and cis-platin with moderate local hyperthermia: the effect of multidrug chemotherapy in an animal system. *Int. J. Hyperthermia*. 1993;9(2):285–296.
51. Adwankar MK, Chitius MP. Effect of hyperthermia alone and in combination with anticancer drugs on the viability of P388 leucemic cells. *Tumori*. 1984;70(3):231–234.
52. Kuroda M, Urano M, Reynolds R. Thermal enhancement of the effect of ifosfamide against a spontaneous murine fibrosarcoma, FSa-II. *Int. J. Hyperthermia*. 1997;13(1):125–131.
53. Werthmoller N, Frey B, Wunderlich R, et al. Modulation of radiochemoimmunotherapy-induced B16 melanoma cell death by the pan-caspase inhibitor ZVAD-fmk induces anti-tumor immunity in a HMG B1-, nucleotide- and T-cell-dependent manner. *Cell Death Dis*. 2015;14(6). E1761. doi: 10.1038/cddis.2015.129.
54. Alberts DS, Peng Y-M, Chen H-S, et al. Therapeutic synergism of hyperthermia – cis-platinum in a mouse tumor model. *Int. Natl. Cancer Inst*. 1980;65:231–239.
55. Wondergem J, Bulger R E, Strelbel F R, et al. Effects of cis-diamminedichloroplatinum (II) combined with whole body hyperthermia on renal injury. *Cancer Res*. 1988;48:440–446.
56. Lindegaard J, Radacic M, Khalil A.A, et al. Cisplatin and hyperthermia treatment of a C3H mammary carcinoma *in vivo*. *Acta Oncologica* 1992;31:347–351.
57. Van Bree C, Rietbroek R, Schopman EM, et al. Local hyperthermia enhances the effect of cis-diamminedichloro-platinum (II) on non-irradiated and preirradiated rat solid tumors. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys*. 1996;36:135–140.
58. Chen X, Ma S, Mou H, Feng J. Synergistic effects of hyperthermia and cisplatin on human lung adenocarcinoma cell line H1299. *Chinese-German J. Oncol*. 2007;6(1):5–8.
59. Itoh Y, Yamada Y, Kazaoka Y, et al. Combination of chemotherapy and mild hyperthermia enhances the anti-tumor effects of cisplatin and adriamycin in human bladder cancer T24 cells *in vitro*. *Exper. Ther. Med*. 2010;1(2):319–323. doi:10.3892/etm_00000049.
60. Muller M, Chère M, Dupré P-F, et al. Cytotoxic effect of hyperthermia and chemotherapy with platinum salt on ovarian cancer cells: results of an *in vitro* study. *Eur. Surg. Res*. 2011;46(3):139–147. doi: 10.1159/000324395.
61. Muenyi C S, Pinhas A R, Fan T W, et al. Sodium arsenite ± hyperthermia sensitizes p53-expressing human ovarian cancer cells to cisplatin by modulating platinum-dna damage responses. *Toxicol. Sci*. 2012;127(1):139–149. doi:10.1093/toxsci/kfs085 PMID: PMC3327868.
62. Wainson AA, Meshcherikova VV, Tkachev SI. Radiothermomodifying effect of platinum-based drugs, gemzar and taxanes for tumor cells *in vitro*. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* ('Medical Radiology and Radiation safety'). 2016;61(2):25–29. (In Russian. English abstracts. PubMed)
63. Huang T, Gong W, Li X, et al. Enhancement of osteosarcoma cell sensitivity to cisplatin using paclitaxel in the presence of hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia*. 2013;29(3):248–255.
64. Urano M, Majima H, Kahn J. Cytotoxic effect of 1, 3 bis-(2-chloroethyl)-N-nitrosourea at elevated temperatures: Arrhenius plot analysis and tumor response. *Int. J. Hyperthermia*. 1991;7:499–510.
65. Kosmidis PA, Uzunoglon N, Elemenoglon J, Koffaidis S. Combination of hyperthermia and methotrexate in the treatment of transplanted Walker sarcoma. *Chemotherapie*. 1988;7:184–188.
66. Kido Y, Kuwano H, Maehara Y, et al. Increased cytotoxicity of low-dose, long-duration exposure to 5-fluorouracil of V-79 cells with hyperthermia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991;28:251–254.
67. Maehara Y, Sacagushi Y, Takahashi I, et al. 5-fluorouracil's is enhanced both *in vitro* and *in vivo* by concomitant treatment with hyperthermia and dipiridamole. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1992;29:257–260.
68. Mini E, Dombrowski J, Moroson BA, Bertino JR. Cytotoxic effects of hyperthermia, 5-fluorouracil and their combination on a human leukemia T-lymphoblast cell line, CCRF-CEM. *Eur. J. Cancer Oncol*. 1986;22:927–934.
69. Iwagaki H, Fuchimoto S, Shiiki Sh, et al. A mechanism for potentiation of the cytotoxic effects of antimetabolites drugs (FT-207, 5Fu) by hyperthermia. *Res. Commun. Chem. Patol. Pharmacol*. 1988;62(2):353–360.
70. Urano M, Kahn J, Reynolds R. The effect of 5-fluorouracil at elevated temperatures on a spontaneous mouse tumour: Arrhenius analysis and tumour response. *Int. J. Radiat. Biol*. 1991;59:239–249.
71. Liu T, Ye Y-W, Zhu A-L, et al. Hyperthermia combined with 5-fluorouracil promoted apoptosis and enhanced thermotolerance in human gastric cancer cell line SGC-7901. *Oncotargets Ther*. 2015;8:1265–1270. doi: 10.2147/OTT.S78514.
72. Raoof M, Zhu C, Cisneros BT, et al. Hyperthermia inhibits recombination repair of gemcitabine-stalled replication forks. *J. Natl. Cancer Inst*. 2014;106(8):1–10. doi: 10.1093/jnci/dju183.
73. Overgaard J. Combined adriamycin and hyperthermia treatment of a murin mammary carcinoma *in vivo*. *Radiat. Res*. 1976;36:3077–3081.
74. Marmor JB, Kozak D, Hahn GM. Effect of systemically administered bleomycin or adriamycin with local on primary tumor or lung metastases. *Cancer Treat. Reports*. 1979;63:1279–1290.
75. Yoshida M, Kato T, Murato T, et al. Antitumor effectiveness of adriamycin combined with hyperthermia (*in vivo* examination). *Hyperthermic Oncology 1986 in Japan. Mag. Broc. Inc*. 1987:169–170.
76. Ohnoshi T, Ohnuma T, Beranek J.T, et al. Combined cytotoxicity effect of hyperthermia and antracycline antibiotics on human tumor cells. *J. Natl. Cancer Inst*. 1985;74(2):275–281.
77. Szczepanski LV, Trott KP. The combined effect of bleomycin and hyperthermia on the adenosarcoma 284 of the C3H mouse. *Eur. J. Cancer*. 1981;17:997–1000.
78. Dahl O, Mella O. Enhanced effect of combined hyperthermia and chemotherapy (bleomycin, BCNU) in a neurogenic rat tumour (BT4A) *in vivo*. *Anticancer Res*. 1982;2:359–364.
79. Hassanzadeh M, Charman L.V. Thermal enhancement of bleomycin-induced growth delay in a squamous carcinoma of CBA/Ht mice. *Eur. J. Cancer*. 1982;18:795–707.
80. Harnicek D, Kampmann E, Lauber K, et al. Hyperthermia adds to trabectedin effectiveness and thermal enhancement is associated with BRCA2 degradation and impairment of DNA homologous recombination repair. *Int. J. Cancer*. 2016;139(2):467–479. doi: 10.1002/ijc.30070.
81. Song X, Kim S.-Y, Zhou Z, et al. Hyperthermia enhances mapatumumab-induced apoptotic death through ubiquitin-mediated degradation of cellular FLIP(long) in human colon cancer cells. *Cell Death Dis*. 2013;4(4). e577. doi: 10.1038/cddis.2013.104
82. Miyamoto R, Oda T, Hashimoto S, et al. Cetuximab delivery and antitumor effects are enhanced by mild hyperthermia

- in a xenograft mouse model of pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 2016;107(4):514–520.
83. Verhulst J. Effects of bevacizumab and hyperthermia in a rodent model of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Int. J. Hyperthermia.* 2013;29(1):62–70. doi:10.3109/02656736.2012.753738.
 84. Ohizumi Y, Murayama C, Maezawa H, Mori T. The effect of hypoxic radiosensitizer after mild hyperthermia in C3H mammary carcinoma. *Tokai J. Exper. Clin. Med.* 1984;9(4):331–337.
 85. Murakami A, Koga S, Maeta M, et al. Assessment of combined effects of interferon with hyperthermia on a human colon cancer cell line. In: *Hyperthermic Oncology 1986 in Japan.* 1987:219–220.
 86. Hahn GM. *Hyperthermia and Cancer.* – N. Y.: Plenum Press. 1982. 256 pp.
 87. Nagaoka S, Kawasaki S, Karino J, et al. *In vitro* effects of hyperthermia on the cellular uptake of adriamycin. *J. Radiat. Res.* 1987;28:262–267.
 88. Bidwell III G L, Perkins E, Hughes J, et al. Thermally targeted delivery of a c-myc inhibitory polypeptide inhibits tumor progression and extends survival in a rat glioma model. *PLoS ONE.* 2013;8(1):1–12. e55104.
 89. Bleeher NM. Heat and drugs: current status of thermochemotherapy. In: *Biology Basis Radiotherapy.* – Amsterdam; Oxford; New York: Elsevier Sci Publ. B.V. 1983:321–332.
 90. Zarkris EL, Dewhirst MW, Riviere JE, et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraperitoneal cis-platin with regional hyperthermia. *J. Clin. Oncol.* 1987;5:1613 – 1620.
 91. Murthy MS, Rao LN, Khandekar JD, Scanlon EF. Enhanced therapeutic efficacy of cisplatin by combination with diethyldithiocarbamate and hyperthermia in a mouse model. *Cancer Res.* 1987;47:774–779.
 92. Elkon D, Lacher DA, Rinehart L, et al. Effect of ultrasound-induced hyperthermia and cis-diamminedichloride platinum I on murine renal function. *Cancer. (Philad.).* 1982;49:25–29.
 93. Baryshnikov AYU. Nanostructured liposomal systems as a means of delivery of antitumor drugs. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk ('Annals of the Russian academy of Medical Sciences').* 2012(3):23–31. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 94. Kneidl B, Peller M, Winter G, et al. Thermosensitive liposomal drug delivery systems: state of the art review. *Int. J. Nanomedicine.* 2014;9:4387–4398.
 95. Yatvin MB, Weinstein JN, Dennis WH, Blumenthal R. Design of liposomes for enhanced local release of drugs by hyperthermia. *Science.* 1978;202:1290–1293.
 96. Ponce AM, Vujaskovic Z, Yuan F, et al. Hyperthermia mediated liposomal drug delivery. *Int. J. Hyperthermia.* 2006;22(3):205–213.
 97. Koning GA, Eggermont AMM, Lindner LH, et al. hyperthermia and thermosensitive liposomes for improved delivery of chemotherapeutic drugs to solid tumors. *Pharm. Res.* 2010;27(8):1750–1754.
 98. Landon C. D, Park J.-Y., Needham D, Dewhirst M.W. Nanoscale drug delivery and hyperthermia: the materials design and preclinical and clinical testing of low temperature-sensitive liposomes used in combination with mild hyperthermia in the treatment of local cancer. *Open Nanomedicine J.* 2011;3:38–64.
 99. López-Noriega A, Hastings CL, Ozbakir B, et al. Hyperthermia-induced drug delivery from thermosensitive liposomes encapsulated in an injectable hydrogel for local chemotherapy. *Adv. Healthcare. Mater.* 2014;6:854–859. doi: 10.1002/adhm.201300649.
 100. Lokerse WJM, Kneepkens ECM, ten Hagen TLM, et al. In depth study on thermosensitive liposomes: Optimizing formulations for tumor specific therapy and *in vitro* to *in vivo* relations. *Biomaterials.* 2016;82:138–150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.12.023>.
 101. Tazina EV, Meshcherikova VV, Ignatieva EV, et al. Biopharmaceutical studies of a temperature-sensitive liposomal drug dosage form of doxorubicin. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal ('Russian Journal of Biotherapy').* 2009;8(1):40–47. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 102. Baryshnikova MA, Baryshnikov AYU, Afanasyeva DA. Molecular mechanisms to overcome multiple drug resistance with liposomal antitumor drugs. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal ('Russian journal of biotherapy').* 2015;14. № 1:3–9.
 103. Yarmolenko PS, Zhao Y, Landon C, et al. Comparative effects of thermosensitive doxorubicin-containing liposomes and hyperthermia in human and murine tumours. *Int. J. Hyperthermia.* 2010;26:485–498.
 104. May J P, Ernsting M J, Undzys E, Li S D. Thermosensitive liposomes for the delivery of gemcitabine and oxaliplatin to tumors. *Mol. Pharmaceutics.* 2013;10:4499–4508. dx.doi.org/10.1021/mp400321e.
 105. Li L, ten Hagen T LM, Haeri A, et al. A novel two-step mild hyperthermia for advanced liposomal chemotherapy. *J. Controll Release.* 2014;174:202–208.
 106. Zimmermann K, Hossann M, Hirschberger J, et al. A pilot trial of doxorubicin containing phosphatidylglycerol based thermosensitive liposomes in spontaneous feline soft tissue sarcoma. *Int. J. Hyperthermia.* 2017;33(2):178–190.
 107. Ropert C. Liposomes as a gene delivery system. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999;32(2):163–169.
 108. Celsion Corporation Announces Updated Overall Survival Data from HEAT Study of ThermoDox® in Primary Liver Cancer. Data Continue to Show a Statistically Significant Improvement in Overall Survival, Translating to a Greater Than Two-Year Survival Benefit Following Treatment with ThermoDox® Plus Optimized. 2015. Available at: <http://investor.celsion.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=926288>
 109. Bettaieb A, Averill-Bates DA. Thermotolerance induced at a mild temperature of 40 °C alleviates heat shock-induced ER stress and apoptosis in HeLa cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015;1853(1):52–62. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.09.016.
 110. Kolesnikova AI, Kurpeshev OK, Konoplyannikov AG, Lepekhina LA. Induction of heat tolerance in clonogenic cells of Lewis lung carcinoma. *Ekspieriment'naya Onkologiya ('Experimental Oncology').* Kiev. Naukova Dumka. 1986;8(4):66–67. (In Russian)
 111. Bresler SE, Beketova AG, Noskin LA, et al. Thermo-induced radiation resistance of cells. *Radiobiologia ('Radiobiology').* 1984(5):579–583. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 112. Miyakoshi REJ, Heki S, Kano E. Cellular responses to hyperthermia and radiation in Chinese hamster cells. In: *Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment.* Ed. Sugahara T. – Tokyo, New York, London, Montreal. Academic Press. 1984:335–350.
 113. Hettinga JVE, Lemstra W, Konings AWT, Kampinga HH. Cisplatin sensitivity and thermochemosensitisation in thermotolerant cDDP-sensitive and -resistant cell lines. *Brit. J. Cancer.* 1995;71:498–504.
 114. Kregel K C. Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J. Appl. Physiol.* 2002;92:2177–2186.
 115. Li G C, Mivechi N F, Weitzel G. Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia.* 1995;11(4):459–488.
 116. Eng J W-L, Reed C B, Kokolus K M, Repasky E A. Housing temperature influences the pattern of heat shock protein induction in mice following mild whole body hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia.* 2014;30(8):540–546. doi:10.3109/02656736.2014.981300.
 117. Asea A A A, Milani V, Calderwood SK. Heat shock proteins in physiology and pathology: the Berlin meeting. *Cell Stress & Chaperones.* 2007;12(3):205–208.
 118. Ando K, Suzuki Y, Kaminuma T, et al. Hyperthermia-induced tumor-specific T-cell immunity and its role in the therapeutic efficacy of hyperthermia. *Thermal Med.* 2014;30. Suppl:144–150.
 119. Frey B, Weiss E-M, Rubner Y, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int. J. Hyperthermia.* 2012;28(6):528–542. doi:10.3109/02656736.2012.677933.
 120. Li D Y, Tang Y P, Zhao L Y, et al. Antitumor effect and immune response induced by local hyperthermia in B16 murine melanoma: Effect of thermal dose. *Oncol. Letters.* 2012;4:711–718. doi: 10.3892/ol.2012.804
 121. Pelz J O W, Vetterlein M, Grimmig T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia. *Ann. of Surg. Oncol.* 2013;20. № 4:1105–1113.
 122. Hu R, Ke X, Jiang H, et al. The effect of IL-2 treatment combined with magnetic fluid hyperthermia on lewis lung-cancer-bearing mice. *Eur. J. Cancer.* 2014;50. e17.
 123. Wang H, Zhang L, Shi Y, et al. Abscopal antitumor immune effects of magnet-mediated hyperthermia at a high therapeutic temperature on Walker-256 carcinosarcomas in rats. *Oncol. Lett.* 2014;7(3):764–770. doi: 10.3892/ol.2014.1803. PMID: 24311111

- PMC3919910.
124. Finkela P, Freyc B, Mayera F, et al. The dual role of NK cells in antitumor reactions triggered by ionizing radiation in combination with hyperthermia. *Oncoimmunology* 2016;5. NO. 6. e1101206 <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1101206>.
 125. Topçul M, Çetin İ. An innovative therapeutic approach in oncology: Hyperthermia. *Eur. Int. J. Sci. Technol.* 2013;2(9):73–80.
 126. Ba MC, Long H, Zhang X-L, et al. Thermal enhancement sensitises gastric cancer stem cells to chemotherapy through ROS-modulation-induced autophagic death. *Eur. J. Cancer.* 2014;50. Suppl. 4. e5 (OP0014).
 127. Mouratidis P, Rivens I, Ter Haar G. A study of thermal dose induced autophagy, apoptosis and necroptosis in colon cancer cells. *Int. J. Hyperthermia.* 2015;31(5):476–488. doi: 10.3109/02656736.2015.
 128. Dayanc BE, Beachy SH, Ostberg JR, Repasky EA. Dissecting the role of hyperthermia in natural killer cell mediated anti-tumor responses. *Int. J. Hyperthermia.* 2008;24(1):41–56.
 129. Lee C-T, Mace T, Repasky E. A. Hypoxia-driven immunosuppression: A new reason to use thermal therapy in the treatment of cancer?. *Int. J. Hyperthermia.* 2010;26(3):232–246. doi: 10.3109/02656731003601745.
 130. Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *Int. J. Hyperthermia.* 2014;30(8):531–539. doi:10.3109/02656736.2014.968640.
 131. Toraya-Brown S, Sheen M R, Zhang P et al. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8⁺ T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors. *Nanomedicine.* 2014;10(6):1273–1285. doi: 10.1016/j.nano.2014.01.011.
 132. Shevtsov MA, Khachatryan VA, Margulis BA. The use of heat shock proteins in clinical oncology. *Sovremennaya Onkologiya ('Modern Oncology')*. 2012(1):63–68. (In Russian)
 133. Noessner E. Thermal stress-related modulation of tumor cell physiology and immune responses. *Cancer Immunol. Immunother.* 2006;55(3):289–291.
 134. Srivastava PK, Das MR. The serologically unique cell surface antigen of Zajdela ascitic hepatoma is also its tumor-associated transplantation antigen. *Int. J. Cancer.* 1984;33(3):417–422.
 135. Baldueva IA, Novik AV, Moiseenko VM, et al. Clinical study of a vaccine based on autologous dendritic cells in patients with skin melanoma. *Onkologiya ('Oncology')*. 2012;58:212–221. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 136. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress & Chaperones.* 2005;10(2):86–103.
 137. Singh IS, Hasday JD. Fever, hyperthermia and the heat shock response. *Int. J. Hyperthermia.* 2013;9(5):423–435. doi: 10.3109/02656736.2013.808766.
 138. Sottile ML, Losinno AD, Fanelli MA, et al. Hyperthermia effects on Hsp27 and Hsp72 associations with mismatch repair (MMR) proteins and cisplatin toxicity in MMR-deficient/proficient colon cancer cell lines. *Int. J. Hyperthermia.* 2015;31(5):464–475.
 139. Terunuma H, Deng X, Toki A, et al. Effects of hyperthermia on the host immune system: from nk cell-based science to clinical application. *Therm. Med.* 2012;28(1):1–9.
 140. Ito Y, Kobayashi Y, Yatagawa A, et al. Effects of whole-body heat treatment on T cell-mediated immune response in cancer patients. *Therm. Med.* 2014;30. Suppl:171.
 141. Ito A, Matsuoka F, Honda H, Kobayashi T. Antitumor effects of combined therapy of recombinant heat shock protein 70 and hyperthermia using magnetic nanoparticulates in an experimental subcutaneous murine melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 2004;53:26–32.
 142. Knippertz I, Stein MF, Dorrie J, et al. Mild hyperthermia enhances human monocyte-derived dendritic cell functions and offers potential for applications in vaccination strategies. *Int. J. Hyperthermia.* 2012;27(6):591–603.
 143. Young RV. Mechanisms to improve chemotherapy effectiveness. *Cancer (Philad.)* 1990;65. № 3:814–818.
 144. Sergeeva NS, Storozhenko IV, Marshutina NV. Multiple drug resistance as one of the possible mechanisms of clinical chemoresistance of human tumors. *Rossiiskij Onkologicheskij Zhurnal ('Russian Journal of Oncology')*. 1996(3):51–55. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 145. Svirnovsky AI, Pasyukov VV. Molecular basis of the phenomenon of chemo- and radioresistance in tumor processes. *Meditsinskie Novosti ('Medical News')*. 2007(11):7–9. (In Russian)
 146. Stein U, Jürchott K, Schläfke M, Hohenberger P. Expression of multidrug resistance genes *myp*, *mdr1*, and *mrp1* determined sequentially before, during, and after hyperthermic isolated limb perfusion of soft tissue sarcoma and melanoma patients. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:3282–3292.
 147. Stavrovskaya AA, Gens GP. Some new aspects of investigating multiple drug resistance of tumor cells // *Uspekhi Molekulyarnoj Onkologii ('Success in molecular oncology')*. 2014;1(1):5–11. doi: 10.17650/2313-805X.2014.1.1.5-11 (In Russian. English abstracts. PubMed)
 148. Saxena M, Stephens MA, Pathak H, Rangarajan A. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters. *Cell Death Dif.* 2011;2. e179.
 149. Pinto CA, Widodo E, Waltham M, Thompson EW. Breast cancer stem cells and epithelial mesenchymal plasticity – Implications for chemoresistance. *Cancer Lett.* 2013. pii: S0304-3835(13)00453-9. doi:10.1016/j.canlet.2013.06.003. .
 150. Saprin AN, Kalinina EV, Babenko MD. Biochemical mechanisms of development and regulation of multiple drug resistance of cancer cells. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii ('Success in Biological Chemistry')*. 1996;36:213–265. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 151. Konovalova NP. Paradoxes of chemotherapy. *Voprosy Onkologii ('Problems in Oncology')*. 1992(10):1155–1163. (In Russian. English abstracts. PubMed)
 152. Van Bree C, Van der Maat B, Ceha H.M, et al. Inactivation of p53 and of pRb protects human colorectal carcinoma cells against hyperthermia-induced cytotoxicity and apoptosis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1999;125:549–555.
 153. Gasser M, Vetterlein M, Lazariotou M, et al. Hsp and MDR gene upregulation during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinosis. 2011 ASCO Annual Meeting. *J. Clin. Oncol.* 2011;29. Supplement. Abstract e21072.
 154. Huang C, Li Y, Cao P. et al. Synergistic effect of hyperthermia and neferine on reverse multidrug resistance in adriamycin-resistant SGC7901/ADM gastric cancer cells. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2011;31(4):488–496. doi: 10.1007/s11596-011-0478-0.
 155. Hettinga JVE, Lemstral W, Meijer C, et al. Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin-sensitive and -resistant tumour cells. *Brit. J. Cancer.* 1997;75(12):1735–1743.
 156. Keizer HG, Joenje H. Increased cytosolic pH in multidrug-resistant human lung tumor cells: effect of verapamil. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1989;81:706–709.
 157. Thiebaut F, Currier S.J, Whitaker J, et al. Activity of the multidrug transporter results in alkalinization of the cytosol: measurement of cytosolic pH by microinjection of a pH-sensitive dye. *J. Histochem. Cytochem.* 1990;38:685–690.
 158. Simon SM, Schindler M. Cell biological mechanisms of multidrug resistance in tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994;91:3497–3504.
 159. Heddeston J M, Li Z, Lathia J D, et al. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. *Brit. J. Cancer.* 2010;102(5):789–795. doi: 10.1038/sj.bjc.6605551.
 160. Stewart M H. Cancer drug discovery and development: stem cells and cancer. *Brit. J. Cancer.* 2010;102(4):783. doi: 10.1038/sj.bjc.6605525.
 161. Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, et al. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state. *Proceed. Nat. Acad. Sci. USA (PNAS).* 2011;108(19):7950–7955. doi: 10.1073/pnas.1102454108.
 162. Ablett MP, Singh JK, Clarke RB. Stem cells in breast tumours: Are they ready for the clinic?. *Eur. J. Cancer.* 2012;48(14):2104–2116.
 163. Conley SJ, Gheordunescu E, Kakarala P et al. Antiangiogenic agents increase breast cancer stem cells via the generation of tumor hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109(8):2784–2789. doi: 10.1073/pnas.1018866109.
 164. Giuseppe PP, Paola D, Roberto O. Heating cancer stem cells to reduce tumor relapse. *Breast Cancer Res.* 2011(13):305.
 165. Sadhukha T, Niu L, Wiedmann TS, Panyam J. Effective elimination of cancer stem cells by magnetic hyperthermia. *Mol. Pharm.* 2013;10. № 4:1432–1441. doi: 10.1021/mp400015b.
 166. Chen D-R, Lu D-Y, Lin H-Y, Yeh W-L. mesenchymal stem cell-induced doxorubicin resistance in triple negative breast cancer.

- BioMed Res. Int;2014. Article ID 532161. 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/532161>.
167. Lee H, Park H J, Park C-S, et al. Response of breast cancer cells and cancer stem cells to metformin and hyperthermia alone or combined. *PLoS ONE*. 2014;9(2). e87979. www.plosone.org. doi: 10.1371/journal.pone.0087979.
 168. Kobayashi T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles. *Biotechnol. J*. 2011;6:1342–1347.
 169. Alvarez-Berrios MP, Castillo A, Rinaldi C, Torres-Lugo M. Magnetic fluid hyperthermia enhances cytotoxicity of bortezomib in sensitive and resistant cancer cell lines. *Int. J. Nanomed*. 2014;9:145–153.
 170. Basel MT, Balivada S, Wang H, et al. Cell-delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia-mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model. *Int. J. Nanomed*. 2012. Vol. 7:297–306.
 171. Dey S, Maiti TK. Superparamagnetic nanoparticles and RNAi-mediated gene silencing: evolving class of cancer. *Diagn. Therap. J. Nanomaterials*;2012 (2012), Article ID 129107. 15 pp. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/129107>.
 172. Franke K, Kettering M, Lange K, et al. The exposure of cancer cells to hyperthermia, iron oxide nanoparticles, and mitomycin C influences membrane multidrug resistance protein expression levels. *Int. J. Nanomedicine*. 2013;8:351–363. doi: 10.2147/IJN.S37465.
 173. Huang HS, Hainfeld JF. Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia. *Int. J. Nanomedicine*. 2013;8(1):2521–2532.
 174. San BH, Moh SH, Kim KK. Investigation of the heating properties of platinum nanoparticles under a radiofrequency current. *Int. J. Hyperthermia*. 2013. Vol. 29(2):99–105. doi:10.3109/02656736.2012.760137.
 175. Miyagawa T, Saito H, Minamiya Y, et al. Inhibition of Hsp90 and 70 sensitizes melanoma cells to hyperthermia using ferromagnetic particles with a low Curie temperature. *Int. J. Clin. Oncol*. 2014;19(4):722–730.
 176. Perigo EA, Hemery G, Sandre O, et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia. *J. Phys. D: Applied Phys. Rev*. 2015;2. 041302.
 177. Dickson JA, Shah SA. Hyperthermia: the immune response and tumor metastases. *Natl. Cancer Inst. Monogr*. 1982;61:183–192.
 178. Shah SA, Jain BE, Finney PL. Enhanced metastasis formation by combined hyperthermia and hyperglycemia in rats bearing walker 256 carcinosarcoma. *Cancer Lett*. 1983;19(3):317–323.
 179. Nathanson SD, Haas GP, Bobzowski R, et al. Regional lymph and pulmonary metastases after local hyperthermia of melanomas in C57Bl/6 mice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1987;13(2):243–249.
 180. Hahn EW, Alferi AA, Kim JH. The significance of local tumor hyperthermia/radiation on the production of disseminated disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1979;5:819–823.
 181. Hill SA, Denekamp J. Does local tumor heating in mice influence metastatic spread?. *Brit. J. Radiol*. 1982;55:444–451.
 182. Ando E, Urano M, Kenton M, Kahn T. Effect of thermotherapy on the development of spontaneous lung metastases. *Int. J. Hyperthermia*. 1987;3(5):453–458.
 183. Bataille N, Valancien G, Chopin D. Antitumoral local effect and metastatic risk of focused extracorporeal pyrotherapy on Dunning R-3327 tumors. *Eur. Urol*. 1996;29:72–77.
 184. Dewhurst MW, Sim DA, Forsyth KS, et al. Local control and distant metastases in primary canine malignant melanomas treated with hyperthermia and/or radiotherapy. *Int. J. Hyperthermia*. 1985;1:219–234.
 185. McChesney-Gillette S, Dewhurst MW, Gillette EL, et al. Response of canine soft tissue sarcomas to radiation or radiation plus hyperthermia: A randomized phase II study. *Int. J. Hyperthermia*. 1992;8:309–320.
 186. Rethfeldt E, Becker M, Koldovsky P. Whole-body hyperthermia in the treatment of breast cancer. *Meet. Abstr. 23rd Congress Int. Assoc. Breast Cancer Res*. 2001;3. Suppl. 1. A38.
 187. Overgaard J, Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int. J. Hyperthermia*. 2009;25(5):323–334.
 188. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):561–570. www.thelancet.com/oncology. doi:10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
 189. Olofsson R, Mattsson J, Hafström L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities – Long-term follow-up of a randomised trial. *Int. J. Hyperthermia*. 2014;30(5):295–298. doi: 10.3109/02656736.2014.931601.
 190. Kang M, Liu WQ, Qin YT, et al. Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastasis. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2013. Vol. 14:7395–7400.
 191. Mitsumori M, Zhi-Fan Z, Oliynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multiinstitutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Int. J. Clin. Oncol*. 2007;12(3):192–198.
 192. Chekhun VF, Sherban SD. Quo vadis, metastasis?. *Onkologia ("Oncology") (Kiev)*. 2014;16(2):84–90. (In Russian)
 193. Valastyan S, Weinberg RA. Metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*. 2011;147(2):275–292.
 194. Sakurai H. Tumor targeting with hyperthermia. *Jpn. J. Hyperthermic Oncol*. 2006;22(2):61–69.
 195. Issels R, Kampmann E, Kanaar R, Lindner LH. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application. *Int. J. Hyperthermia*. 2016;32. № 1:89–95. doi:10.3109/02656736.2015.1119317
- For citation:** Kurpeshev OK, Zee J van der. Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(1):57–77. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227