

Для цитирования: Аниканова Е.В., Генс Г.П., Колонтарев К.Б., Муслев С.А. Метод электрохимического лизиса в онкологической практике (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 124–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-124-133

For citation: Anikanova E.V., Guens G.P., Kolontarev K.B., Muslov S.A. Electrochemical lysis in oncology: literature review. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 124–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-124-133

## МЕТОД ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ЛИЗИСА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.В. Аниканова<sup>1</sup>, Г.П. Генс<sup>2</sup>, К.Б. Колонтарев<sup>2</sup>, С.А. Муслев<sup>2</sup>

ЧУЗ ЦКБ № 2 «РЖД-Медицина», г. Москва, Россия<sup>1</sup>

Россия, 129128, г. Москва, ул. Будаевская, 2. E-mail: anikanova1801@gmail.com<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический государственный университет

им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>2</sup>

Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1<sup>2</sup>

### Аннотация

В онкологической практике все более востребованными становятся методы малоинвазивного лечения, основанные на применении различных физических факторов, к которым, в том числе, относят электрохимический лизис, вызывающий разрушение опухолевых клеток в результате местного воздействия постоянным электрическим током низкого напряжения. **Цель исследования** – представить результаты применения метода электрохимического лизиса в терапии различных новообразований, сведения о механизме противоопухолевого действия, способах доставки электрического тока к опухоли, параметрах воздействия и позиционирования электродов. **Материал и методы.** Поиск проводили в базах данных Medline, EMBASE, Web of Science, Scopus, РИНЦ, опубликованных до декабря 2019 г. В обзор включали работы, посвященные применению электрохимического лизиса *in vitro*, *in vivo*, а также клинические наблюдения и исследования, в которых метод был использован как в качестве самостоятельной терапии, так и в комбинации с другими методами лечения с момента появления первой публикации в 1984 г. **Результаты.** Представлены современные знания о механизмах повреждающего действия электрохимического лизиса, методологии планирования и распределения дозы электровоздействия и позиционирования электродов. В клинических исследованиях оценены осложнения и онкологические результаты. Анализ литературы показал, что метод электрохимического лизиса является безопасным, эффективным и относительно неинвазивным методом противоопухолевого лечения различных новообразований с обнадеживающими краткосрочными онкологическими и функциональными результатами. **Заключение.** Метод электрохимического лизиса является перспективным вариантом малоинвазивного лечения, который может быть использован при различных новообразованиях. Однако отсутствие проспективных клинических исследований с хорошей доказательной базой пока не позволяет включить его в рекомендации по лечению злокачественных опухолей и применять в широкой клинической практике.

**Ключевые слова:** малоинвазивные методы лечения, злокачественные новообразования, электрохимический лизис, деструкция опухоли, планирование дозы.

## ELECTROCHEMICAL LYSIS IN ONCOLOGY: LITERATURE REVIEW

E.V. Anikanova<sup>1</sup>, G.P. Guens<sup>2</sup>, K.B. Kolontarev<sup>2</sup>, S.A. Muslov<sup>2</sup>

Central clinical hospital «Russian Railways-Medicine», Moscow, Russia<sup>1</sup>

2, Budayskaya Street, 129128, Moscow, Russia. E-mail: anikanova1801@gmail.com<sup>1</sup>

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia<sup>2</sup>

20/1, Delegatskaya Street, 127473, Moscow, Russia<sup>2</sup>

## Abstract

Recently, minimally invasive treatment modalities based on the application of various physical factors have been widely used in anticancer therapy. Electrochemical lysis is a method in which tumor cells are destroyed by local exposure to a constant low voltage electric current. **Purpose:** to present the current results of using electrochemical lysis in the treatment of various tumors, to describe the mechanism of tumor destruction and methods of delivering electric current to the tumor, as well as to evaluate the electrical parameters and positioning of the electrodes. **Material and Methods.** A literature search included the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), the Excerpta Medica data BASE (EMBASE), Web of Science, Scopus, Russian citation index. All articles were published before December 2019. The review included studies on the investigation electrochemical lysis *in vitro*, *in vivo*, as well as clinical observations and clinical studies in which electrochemical lysis has been used as an independent treatment, or in combination with other methods of anticancer treatment since 1984. **Results.** This review provides information regarding the electrochemical mechanisms of tumor destruction, anti-tumoral effects of electrochemical therapy, methodology for planning and distributing the dose of electrical lysis and positioning of electrodes. We have evaluated complications and oncological results. Electrochemical lysis is a safe, simple, effective, and relatively non-invasive method of antitumor treatment. **Conclusion.** The electrochemical lysis is a promising minimally invasive method which can be used for the treatment of tumors. However, long-term data are needed to validate this treatment before it can be included into clinical recommendation for the treatment of cancer patients.

**Key words:** minimally invasive methods of treatment, malignant tumors, electrochemical therapy, tumor destruction, dose planning.

## Введение

На протяжении многих лет электрический ток используют в различных областях медицины. В экспериментальных исследованиях было установлено, что низкочастотный переменный ток оказывает ингибирующее действие на клетки глиобластом [1] и рака предстательной железы у лабораторных животных [2]. Однако существенным недостатком его применения являются термические изменения тканей.

При воздействии на опухоль короткими импульсами постоянного тока высокого напряжения гибель опухолевых клеток происходит в результате образования нанопор в клеточных мембранах, без развития теплового эффекта [3]. Метод получил название необратимой электропорации [4]. Кроме того, в онкологии применяется длительное воздействие электрическим током низкого напряжения (<15 В) посредством электродов, располагающихся в опухоли или в непосредственной близости от нее [5]. Гибель опухолевых клеток происходит вследствие химических реакций электролиза, поэтому метод получил название электрохимический лизис (электролизис, электрохимическая терапия, электротерапия, окислительно-восстановительная электротерапия). Во время электролиза электрическая энергия преобразуется в химическую энергию посредством электрохимических реакций на электродах. На аноде образуются ионы хлора и кислорода, а на катоде происходит образование ионов водорода [6].

Первые сообщения о противоопухолевом эффекте постоянного низкоинтенсивного тока датированы концом XIX в. [7]. Однако интерес к применению электричества с противоопухолевой целью возник в середине XX в., в 1959 г. С.Е. Humphrey et al. сообщили, что электрический ток низкого напряжения

тормозит рост экспериментальной саркомы мягких тканей [8]. В 1991 г. В. W. Watson et al. представили первый обзор применения электрохимического лизиса в онкологической практике [9].

**Цель исследования** – представить результаты применения метода электрохимического лизиса (ЭХЛ) в терапии новообразований различных локализаций, сведения о механизме противоопухолевого действия, способах доставки электрического тока к опухоли, параметрах электровоздействия и позиционирования электродов.

Основоположником метода ЭХЛ считают шведского радиолога В. Nordenström, который в середине 1960-х гг., изучая в эксперименте физико-химические свойства опухолевых клеток, пришел к выводу, что электрохимические изменения в клетках опухолей возникают вследствие движения ионов. На основании полученных данных была разработана теория «Биологических замкнутых электрических цепей» (Biologically Closed Electric Circuits – BCEC), согласно которой опухоль рассматривалась как биологически замкнутая саморегулирующаяся цепь, в которой непрерывно циркулирует электрический ток. Пока ток течет из-за наличия положительного заряда опухолевого узла, другие электрически зависимые функции опухолевых клеток будут изменяться под влиянием этого электрического поля [10]. В итоге В. Nordenström разработал метод разрушения опухолевых клеток, основанный на применении постоянного электрического тока, который назвал электрохимической терапией, или электрохимическим лизисом. Он впервые описал возможные механизмы разрушения опухоли во время электрохимического воздействия, среди которых основную роль отводил изменению pH тканей вблизи электродов, изменению электроосмотического

транспорта воды и непосредственному влиянию электрического тока на трансмембранный ионный транспорт. Кроме того, автор представил первую модель позиционирования электродов в опухоли, согласно которой анод необходимо располагать внутри опухолевого узла, а катод – по периферии опухолевого узла, при этом число электродов (анодов и катодов) должно быть одинаковым.

Впервые ЭХЛ В. Nordenström применил для лечения 20 больных раком легкого. Воздействие током силой 50 и 70 мА осуществлял в течение 120 мин с помощью двух игольчатых электродов. Анод располагал в центре опухоли, катод – на её периферии. Напряжение электрического тока между электродами составляло 10 В, средняя величина заряда, прошедшего через опухоль за время процедуры, составила 80 Кл на 1 см диаметра опухоли. Автор сообщил о полной регрессии опухолевого узла у 12 пациентов без признаков прогрессирования в течение 5 лет. Летальных исходов не было. Кроме того, было установлено, что опухоли диаметром более 3 см в меньшей степени подвергались лизису [10].

Начиная с конца 1980-х г. исследования в этом направлении были продолжены в Европе, Северной Америке и Японии, авторы изучали эффективность электрохимического лизиса *in vivo* и *in vitro*, применяя различные параметры электровоздействия, формы и конфигурации электродов, а также методики обработки опухоли.

В одном из первых экспериментальных исследований М.В. Schauble et al. осуществляли ЭХЛ меланомы у хомяков с различной силой тока – 3, 0,5 и 0,001 мА. Один игольчатый электрод из нержавеющей стали располагали в центре опухоли, другой – на ее границе с неизменной кожей. Проводилось по 4 процедуры, длительностью 60 мин. Авторы сообщили о развитии некроза меланомы у всех экспериментальных животных. При макроскопической оценке опухоли после воздействия выраженность изменений была больше у анода. При микроскопическом исследовании наблюдались признаки коагуляционного некроза обработанных тканей [11].

В исследовании *in vitro* Y. Yen et al. исследовали эффективность разрушения опухолевых клеточных культур млекопитающих. Отмечалась задержка роста опухолевых клеток при достижении величины заряда 0,3 Кл на 1 мл субстрата опухолевых клеток (1,5 Кл на 5 мл клеточного опухолевого субстрата при воздействии током силой 400 мкА в течение 62,5 мин и напряжении тока 3 В). Установлено, что увеличение величины заряда снижало выживаемость опухолевых клеток. При одинаковой величине заряда 0,6 Кл на 1 мл клеточного субстрата (3 Кл в 5 мл клеточного субстрата) использование тока большей силы при меньшем времени воздействия сопровождалось лучшей выживаемостью опухолевых клеток. Авторы заключают, что время

воздействия, наряду с зарядом, является одним из основных факторов, определяющих его эффективность [12].

О регрессии опухолевого роста опухоли лейкозных клеточных линий человека в результате воздействия током низкой интенсивности (0,03, 0,2, 0,5, 2, 4 и 5 мА) в течение 90 мин сообщили М. Kurokawa et al., которые установили, что гибель клеток происходит за счет процесса апоптоза, проявляющегося фрагментацией ядерной ДНК [13]. Е. Nilson et al. (2000) в обзоре литературы дают анализ исследований, авторы которых в целях ЭХЛ применяли электрический ток силой от 0,001 мА до 40 мА при различных опухолях. Кроме того, Е. Nilson et al. представили современные данные о механизме повреждающего действия ЭХЛ. К параметрам, определяющим эффективность лечения, отнесены количество электричества, прошедшее через единицу линейного размера опухоли за время воздействия, плотность тока, время воздействия, геометрия электродов и их конфигурация. Низкая плотность тока на поверхности металла, из которого выполнен анод, определяет большее количество образующихся ионов хлора и кислорода в тканях вокруг электрода, что обеспечивает образование кислой среды в тканях вокруг электрода. Плотность тока также определяет напряженность электрического поля и тем самым влияет на перенос ионов вокруг электродов [14].

Н. von Euler на модели опухолевых клетках карциномы молочной железы *in vitro* показал, что гибель клеток определяется значениями рН тканей вокруг электродов, изменения которых вызывают подавление пролиферации и жизнеспособности клеточных структур. Наиболее выраженные повреждения наблюдались при значениях рН 3,5, 10 и 11 ( $p < 0,01$ ). При морфологической оценке клетки опухоли при рН 3,5 и 5 уменьшились, имели округлую форму и конденсированный хроматин, тогда как при рН 9 и 10 отмечалось их заметное набухание и расширение ядер. При рН 11 отмечали цитоллиз. Гибель клеток при кислых значениях рН может быть реализована как за счет апоптоза, так и некроза, в то время как при значениях рН 10–11 – только за счет некроза. На экспериментальной модели рака печени *in vivo* установлено, что объем разрушения ткани укладывается в логарифмическую кривую «доза-эффект» и зависит от величины заряда, прошедшего через опухоль за время воздействия, и конфигурации электрода. При гистологической оценке изменений у анода наблюдали гомогенный однородный некроз, в то время как у катода участки повреждения были неоднородными, с сохраняющейся опухолевой жизнеспособной тканью. Тип некротических изменений у электродов различался и имел коагуляционные признаки у анода и колликвационные признаки у катода. Ткани на границе макроскопи-

ческого повреждения при гистологической оценке имели нормальное гистологическое строение. Н. von Euler также высказал предположение, что отсроченная гибель клеток, пребывающих в состоянии гипоксии, происходит именно за счет процессов апоптоза [15, 16].

М. Wojcicki et al. опубликовали результаты лечения 16 пациентов с неоперабельным раком пищевода, осложненным стенозом. Проводили сеанс ЭХЛ током силой 60–90 мА и напряжением 5–6,5 В, игольчатый электрод под рентгенологическим контролем имплантировали в опухоль на уровне стеноза. Величина заряда, прошедшего через опухоль за время процедуры лечения, составляла 300–560 Кл на 1 см диаметра опухоли. У всех пациентов отмечалось снижение степени дисфагии, в среднем на 2 балла, в том числе и у 6 пациентов, имевших дисфагии IV степени с полным стенозом. Рецидив стеноза в среднем развился через 10 мес, за исключением 1 пациента, что потребовало проведения повторных сеансов ЭХЛ. У 2 пациентов диагностирован терминальный стеноз, последующие сеансы ЭХЛ оказались неэффективными [17].

Т.Т. Vogl et al. в проспективном исследовании оценивали эффективность и безопасность ЭХЛ у 44 больных раком предстательной железы. Воздействие осуществляли с помощью игольчатых электродов, которые имплантировали промежностным доступом непосредственно в очаг под МР-наведением. Каждому пациенту было проведено 3 сеанса ЭХЛ с интервалом в 1 нед. Ориентируясь на целевые значения заряда, равные 100 Кл на 1 см диаметра опухоли, проводили воздействие током силой от 10 до 30 мА и напряжением от 5 до 10 В. Величина заряда, прошедшего через опухоль за 1 сеанс ЭХЛ, составляла от 80 до 150 Кл на 1 см диаметра опухоли (максимально допустимым значением авторы считали 150 Кл), а величина суммарного заряда, прошедшего через опухоль за все сеансы электрохимического воздействия, равнялась в среднем 350 Кл на 1 см диаметра опухоли. Пациенты хорошо переносили процедуру ЭХЛ. При МРТ-контроле средний объем опухолевых очагов уменьшался с 1,90 до 1,12 см<sup>3</sup> ( $p < 0,01$ ), в среднем – на 41 %. У 1 (2 %) пациента отмечена полная регрессия, у 18 (41 %) – частичная регрессия при сроках наблюдения 12 мес. У 23 (52 %) пациентов наблюдалась стабилизация, у 2 (5 %) – прогрессирование опухолевого процесса. Среднее значение ПСА сыворотки крови снижалось с 7,05 до 2,4 нг/мл (66 %,  $p < 0,01$ ) в течение 12 мес наблюдения [18].

Р. Czutek et al. на биологической модели печени исследовали морфологические изменения, возникающие в тканях вследствие электрохимического воздействия, а также зависимость объема некроза ткани от величины заряда. Воздействие на печень осуществляли с помощью платиновых электродов

(1 и 2 пары) током силой 50 мА и напряжением 25 В с разным временем для обеспечения величины приложенного заряда в заданном участке 50, 100, 200, 400 и 600 Кл. При морфологической оценке тканей, подвергнутых электрохимическому воздействию, наблюдали очерченные участки некроза вокруг электродов с признаками коагуляционного некроза вокруг анода и колликативного – вокруг катода. Сравнение зон некроза показало, что объем поврежденных тканей вокруг анода меньше, чем вокруг катода, однако степень выраженности повреждений – больше, что соответствовало данным, представленным ранее М.В. Schauble et al. [11]. Было установлено, что чем больше была величина приложенного заряда, тем больше очаг некроза. При величине заряда не более 200 Кл, объем некроза увеличивался линейно, в то время как при значении заряда, превышающем 200 Кл, объем некроза увеличивался логарифмически. При величине заряда свыше 600 Кл требовалось увеличение времени воздействия, при этом не наблюдалось значимого увеличения объема некротизированной ткани. Установлена прямая зависимость между объемом некротизированной ткани и расстоянием между электродами. Увеличение расстояния между электродами от 1 до 4 см приводило к увеличению объема поврежденной ткани. Однако увеличение расстояния между электродами >4 см сопровождалось развитием неоднородных зон некроза, чередующихся с участками неизмененных тканей, на основании чего авторы заключили о невозможности увеличения объема некроза путем бесконечного увеличения дозы заряда. Абляция больших очагов требует введения дополнительных электродов [19].

F.L. Cury et al. проводили ЭХЛ экспериментальной аденокарциномы простаты у мышей. В попытке определить оптимальные параметры воздействия для количественной оценки величины (дозы) электричества была выбрана плотность электрического тока, которая в отличие от заряда учитывает напряженность электрического поля и площадь контакта электродов. Определяющими параметрами воздействия выступали плотность тока на электродах, их материал и конфигурация. В 1-й группе ( $n=40$ ) использовали 2 игольчатых электрода из нержавеющей стали, во 2-й группе ( $n=40$ ) – 4 платин-иридиевых электрода, которые имплантировали в опухоль на расстоянии 1 см друг от друга (от 1 до 2,2 см). Группы дополнительно разделили на 3 подгруппы для сравнения плотностей тока – 10–15, 25–30 и 30–35 мА/см<sup>2</sup> и длительности электрохимического лизиса 30 и 60 мин. Эффективность электрохимического воздействия оценивали при морфологическом исследовании тканей и при анализе динамики ПСА в сыворотке крови. В зоне электродов с помощью специальных датчиков измеряли значение pH и температуру тканей. Исследование температуры

во время процедуры в опухоли, а также на границе повреждения и здоровой ткани не выявило различий, что позволило сделать вывод об отсутствии термически-опосредованного эффекта повреждения тканей. На границе электрод-опухоль сразу от момента начала процедуры регистрировали изменения рН тканей с развитием дегидратации и кислой среды у анода (рН 2–3) и отека и щелочной среды у катода (рН 10–12), что сопровождалось вспениванием и газообразованием. Морфологические изменения, оцениваемые через 24 ч после воздействия, были необратимыми: клетки опухоли в зоне анода были повреждены, деформированы и имели конденсированное ядро вместе с интенсивно эозинофильной цитоплазмой; в зоне катода – увеличены и вакуолизированы. Гибель опухолевых клеток сопровождалась снижением уровня общей фракции ПСА сыворотки крови на 50 % к концу воздействия и практически не определялась через 24 ч и 1 нед после ЭХЛ. Деструкция опухоли при морфометрии зависела от плотности тока и времени воздействия: до 70 % разрушения опухоли наблюдали в конце 60-й мин воздействия и плотности тока 25–30 мА/см<sup>2</sup> в сравнении с 30 % поврежденной ткани при той же продолжительности воздействия и плотности тока 10–15 мА/см<sup>2</sup>. Через 6 ч после воздействия объем разрушенной ткани увеличивался до 80 % и к 4-м сут достигал 100 % (25–30 мА/см<sup>2</sup> в течение 60 мин). Установлено, что 60-минутный режим ЭХЛ лизиса был связан с более низким риском рецидива по сравнению с 30-минутным режимом (ОР – 0,36; 95 % ДИ 0,14–0,93,  $p=0,035$ ), а плотность тока 25–30 мА/см<sup>2</sup> была связана с большей безрецидивной выживаемостью по сравнению с более низкими значениями плотности тока (ОР – 0,32; 95 % ДИ 0,12–0,84,  $p=0,020$ ). Использование 4 платин-иридиевых электродов значимо увеличило безрецидивную выживаемость с 59 до 155 дней ( $p=0,034$ ) по сравнению с применением 2 электродов из нержавеющей стали [20].

В 2019 г. Y.H. Gu et al. [21] в эксперименте изучили клеточный противоопухолевый механизм ЭХЛ. В зависимости от времени воздействия животные были разделены на 3 группы: в 1-й группе сеанс воздействия составил 150 сек, во 2-й – 300 сек, в 3-й – 600 сек. Использовали постоянный ток силой 10 мА. В контрольной группе никакого воздействия не проводили. Уставлена значимая разница средних значений скорости ингибирования опухолевого роста, а также средней массы некротизированной опухолевой ткани во всех экспериментальных группах, независимо от времени воздействия по сравнению с контролем ( $p<0,05$  и  $p<0,01$  соответственно). Доказана прямая зависимость изменения средних значений массы поврежденной опухоли и скорости ингибирования опухоли от времени воздействия, эти показатели были значимо ниже при режиме ЭХЛ

150 сек в сравнении с воздействием в течение 300 ( $p<0,05$ ) и 600 сек ( $p<0,001$ ). Установлены различия значений рН ткани вокруг электродов в зависимости от времени воздействия. У животных, которым проводили воздействие в течение 150 сек, рН среды тканей вокруг анода в среднем составляло 4,20, у катода – 12,31; при воздействии 300 сек рН – 3,4 и 11,37; при воздействии в течение 600 сек значения рН были 1,8 и 13,15 соответственно. При увеличении времени воздействия изменения градиента рН более значимы и приводят к выраженным деструктивным изменениям в тканях. Обнаружено изменение внутриклеточного содержания ионов  $Ca^{2+}$  в клетках опухоли, со сдвигом внутриклеточного рН в щелочную сторону. Избыток ионов  $Ca^{2+}$  внутри клетки приводит к нарушению внутриклеточного гомеостаза и внутриклеточному образованию токсических продуктов, вызывающих гибель клетки. Изменение градиента рН в тканях вокруг электродов, а также внутри опухолевых клеток является основным механизмом противоопухолевого действия ЭХЛ.

Методика ЭХЛ внедрена в клиническую практику в Китае в рамках государственных программ [22, 23]. Первый ретроспективный анализ клинического применения ЭХЛ представили Y. Song et al. Метод применяли у 2516 больных при различных новообразованиях, из которых рак легкого был у 593, рак кожи – у 401, метастазы колоректального рака в печень – у 388, рак молочной железы – у 228 больных. После процедуры ЭХЛ полная резорбция опухоли получена в 78,1 % случаев. При этом одногодичная выживаемость составила 84,3 %, 3-летняя – 63,5 %, 5-летняя – 46,6 %. Авторы заключили, что метод ЭХЛ может быть рекомендован к применению при невозможности выполнения стандартного лечения [24].

В пилотном исследовании Y.L. Xin et al. электрохимический лизис применяли у 386 больных раком легкого, из них II стадия была у 103, IIIA стадия – у 89, IIIB стадия – у 122, IV стадия – у 72 больных. При периферическом раке легкого игольчатые платиновые электроды вводили в опухоль чрескожно под рентгенологическим контролем. При центральном – электроды имплантировали в опухоль во время операции. Параметры электрохимического воздействия: напряжение между электродами составляло 6–8 В, сила тока 40–100 мА, величина заряда 100 Кл на 1 см диаметра опухоли. Поскольку диаметр повреждения опухоли вокруг электрода в среднем составлял 3 см, число электродов зависело от исходного размера новообразования. Через 6 мес после ЭХЛ полный ответ в виде резорбции опухоли достигнут у 25,6 %, частичный ответ – у 46,4 % больных. В 15,3 % отмечена стабилизация, в 12,7 % – дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса. Общая эффективность ЭХЛ составила 72 %, по-

казатели общей 1-, 3- и 5-летней выживаемости – 86,3, 58,8 и 29,5 % соответственно. Среди наиболее частых осложнений был травматический пневмоторакс – 14,8 %. Авторы заключают, что метод ЭХЛ позволяет проводить эффективное и безопасное лечение рака легкого при невозможности стандартной противоопухолевой терапии [25].

J.H. Li et al. опубликовали результаты лечения 36 пациентов с лингвальными гемангиомами. Особенностью исследования являлось позиционирование электродов, которые располагали на границе образования и здоровой ткани. Визуальным критерием эффективно проведенной процедуры считали уменьшение опухоли в размерах и увеличение ее плотности при пальпации. Получен положительный терапевтический эффект во всех случаях, через 6 мес размеры образования уменьшались до I степени у 29 (80,6 %) пациентов, до II степени – у 7 (19,4 %). Функция языка была восстановлена у всех пациентов. Авторы считают, что ЭХЛ обеспечивает щадящее и эффективное лечение лингвальных гемангиом, позволяя восстановить функцию органа и избежать хирургического лечения [26].

В 2013 г. J.H. Li et al. опубликовали систематический обзор, в котором проанализировали опыт применения ЭХЛ в Китае за 20 лет. Анализу подвергнуты результаты лечения 10 000 пациентов с различной опухолевой патологией [27]. При краткосрочном наблюдении эффективность метода достигала 100 % при опухолях наружных локализаций (рак кожи, полости рта, околоушных слюнных желез), при новообразованиях внутренних органов (рак пищевода, легкого, метастатическое поражение печени) эффективность лечения не превышала 70 %. При оценке отдаленных результатов установлено, что общая 5-летняя выживаемость при новообразованиях наружных локализаций составляла 5–80 %, при этом самый низкий показатель был у больных с меланомой кожи и рабдомиосаркомы, а у пациентов с базалиомой кожи он достигал 80%. Общая 5-летняя выживаемость при опухолях внутренних органов составляла 13–67 %. Различия в эффективности метода объясняются тем, что буферная емкость поверхностных опухолей ниже, чем у висцеральных новообразований. Продукты реакции электролиза, образующиеся на электродах в поверхностно расположенных опухолях, ограничены внешними границами (кожа и подкожно-жировая клетчатка) и не выделяются в окружающую ткань, из-за чего их действие выше внутри опухолевой массы.

В нашей стране первые работы, посвященные применению ЭХЛ, появились в начале 2000-х г. В 2005 г. А.В. Борсуков с соавт. представили результаты ЭХЛ метастазов печени у 43 пациентов [28]. Игольчатые электроды имплантировали в опухоль трансдермально под УЗ-контролем. Проводили от 1 до 5 процедур электровоздействия током силой 80–100 мА в течение 20–45 мин. Через 1 мес после

лечения у 14 (33,6 %) пациентов зафиксирована полная резорбция метастазов, размер которых не превышал 4 см. Уменьшение размеров опухолевых очагов наблюдали у 12 (26,4 %), стабилизацию – у 8 (18,2 %), прогрессирование – у 9 (20,1 %) больных. Медиана наблюдения –  $12,6 \pm 2,4$  мес. Общая 1-годичная выживаемость у больных с метастазами колоректального рака – 85,5 %, с метастазами рака других новообразований – 67 %, 2-летняя общая выживаемость – 23,2 и 5,4 % соответственно. Возникшие осложнения протекали доброкачественно и купированы консервативно. По мнению авторов, метод ЭХЛ может применяться при паллиативном лечении метастатического поражения печени. Необходимо осуществлять воздействие током силой 100 мА в течение 30–40 мин, размер метастазов не должен превышать 4 см.

В 2009 г. этим же научным коллективом опубликованы первые экспериментальные результаты ЭХЛ узловых образований щитовидной железы. На первом этапе *ex vivo* на операционном материале удаленных щитовидных желез были разработаны оптимальные режимы воздействия. Установлено, что при воздействии током силой 40 мА в зоне повреждения и по периферии остаются участки ткани исходного строения, которые могут являться источником рецидива. Режимы воздействия током силой >90 мА также неоправданны по причине выраженных деструктивных изменений на границе очага некроза и здоровой ткани, так как вызывают эффект «сожженной» ткани, что может ограничивать процессы регенерации тканей. Оптимальными являются режимы воздействия силой 60–80 мА в течение 15–30 мин. Время воздействия должно быть увеличено при увеличении размеров ткани, подлежащей электрохимическому воздействию. Во второй части эксперимента *in vivo* на щитовидной железе собак проведена морфологическая оценка. Морфологический анализ выполнялся в различные сроки после ЭХЛ, при этом наблюдали закономерный ход течения процесса альтерации: демаркационное воспаление, разрастание грануляционной и зрелой соединительной ткани с формированием соединительнотканного рубца в очаге повреждения. Через 2 нед на периферии очагов некроза отмечалась воспалительная инфильтрация, представленная лимфоидными клетками и макрофагами, с преобладанием фибробластов и фиброцитов. Через 1,5 мес в зоне воздействия определяли соединительную ткань [29]. Аналогичные результаты получены Ю.В. Ивановым с соавт., которые дополнительно установили, что для разрушения узлов диаметром до 2,0 см с преобладанием паренхиматозного компонента подходит «средние токи» силой 60–70 мА, а для узлов того же размера с преобладанием стромального компонента должны быть использованы токи силой 80 мА [30].

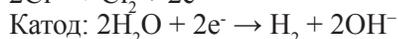
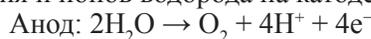
Первый опыт лечения 51 больного раком предстательной железы с клинической стадией

сТ1с–Т2с в нашей стране представил Л.З. Вельшер с соавт. [31]. Пациенты стратифицированы в 3 группы согласно критериям риска прогрессирования D'Amico. Применилась неинвазивная методика ЭХЛ, с помощью пластинчатых электродов, которые располагали на коже пациента в проекции простаты. Воздействовали током силой 35–40 мА в течение 120–180 мин. Напряжение тока между электродами составило 20 В. Через 3 мес оценивали эффективность лечения по значениям ПСА<sub>общ</sub>, в среднем его снижение у больных группы низкого риска составило 48 %, в группах промежуточного и высокого риска – 37 и 35 % соответственно. Сообщается об улучшении качества мочеиспускания и качества жизни, подтвержденном при инструментальном обследовании и с помощью валидированных опросников.

### Обсуждение

В последние годы в онкологической практике все большее внимание уделяют методам малоинвазивного лечения, основанным на применении различных физических факторов, к которым относится и метод электрохимического лизиса, также называемый электротерапией. Противоопухолевый эффект ЭХЛ реализуется в результате воздействия на опухоль постоянным низкоинтенсивным электрическим током, которое может приводить к большому разнообразию биохимических и физиологических реакций в клетках опухоли, вследствие чего нет единого мнения относительно механизма противоопухолевого действия метода.

Предложено несколько механизмов повреждающего действия низкоинтенсивного электрического тока, среди которых изменение рН тканей вокруг электродов и действие на клетки токсичных продуктов (соляной кислоты, щелочи), образующихся в результате реакции электролиза [6, 14, 20, 21, 34], индукция апоптоза [13, 16], изменение мембранного потенциала опухолевых клеток [32], стимуляция локального иммунного ответа [33]. На основании анализа работ, представленных в обзоре, механизм повреждающего действия постоянного электрического тока низкого напряжения, на наш взгляд, реализуется за счет изменения мембранного потенциала опухолевых клеток и процесса электролиза, что сопровождается изменением градиента рН тканей вокруг электродов. Это вызывает химические изменения в метаболизме опухоли и ее микроокружении. Электрические реакции и разрушение опухоли происходят в основном вблизи поверхности электродов. Реакция электролиза межклеточной воды сопровождается образованием ионов хлора, кислорода на аноде и гидроксида натрия и ионов водорода на катоде:



Ионы хлора (Cl<sup>-</sup>), накапливающиеся вокруг

анода, соединяются с ионами водорода (H<sup>+</sup>), образуя соляную кислоту (HCl). Ионы натрия (Na<sup>+</sup>), образующиеся после электролиза, устремляются к катоду, где соединяются с ионами гидроксила (OH<sup>-</sup>), образуя щелочь (NaOH). Образующиеся продукты электролиза (щелочь и соляная кислота) диффундируют в ткань опухоли лишь на незначительное расстояние от электродов и создают в тканях, окружающих анод, кислую среду (рН 1–2), а в тканях, окружающих катод, – щелочную среду (рН 10–11). Экстремальные значения рН вызывают денатурацию белков в клетках, в результате чего их структура разрушается и клетка погибает. Изменение рН в сочетании с выделяющимся газообразным хлором и свободными радикалами гидроксила приводят к развитию цитотоксических реакций и образованию токсических веществ в микроокружении опухоли, что индуцирует коагуляционный и колликативный некроз вокруг электродов. Преобладание коагуляционного некроза, являющегося специфическим признаком воздействия, – следствие ишемии, развивающейся из-за присутствия активных форм кислорода, индуцированных в опухоли электрохимическими реакциями [6, 10, 14, 20].

Повреждение клеток опухоли вследствие прямого цитотоксического действия постоянного электрического тока представляется нам не единственным механизмом, обеспечивающим эффект ЭХЛ. Многими авторами высказывалось предположение о возможности постоянного тока активировать локальный иммунный ответ и усилить токсическое действие иммунных клеток [14, 33]. Данный процесс может быть реализован тем, что тромбоциты и лейкоциты имеют на внешней поверхности мембраны отрицательный заряд и осаждаются вокруг анода. При этом тромбоциты вызывают микротромбозы в капиллярах и других кровеносных сосудах тканей. Это дополнительно создает ишемию в тканях вокруг электродов и обеспечивает отсроченную гибель клеток опухоли [14, 16, 33].

Представленные исследования показывают разнообразие точек зрения в отношении оптимальных параметров воздействия. Сообщается об использовании различных величин силы тока, времени воздействия и величины заряда, определяющих эффективность метода. Очевидно, что в начале разработки метода применяли малые токи [11–14]. Последующие исследования проведены при больших значениях силы тока, позволив получить результаты, сопоставимые с первоначальными экспериментальными данными. Однако установлено, что воздействие током силой 40 мА не позволяет достичь полного разрушения опухолевой ткани, а токи силой >90 мА неоправданны. Анализ показывает, что воздействие током силой от 50 до 90 мА является наиболее оптимальным [29].

Другим показателем, определяющих эффективность электрохимического воздействия, является

количество электричества, прошедшее через единицу линейного размера опухоли за время воздействия, характеризующее количество продуктов химических реакций, образующихся на электродах. Y. Yen et al. в эксперименте *in vitro* определили, что разрушение опухолевых клеток вследствие ЭХЛ в значительной степени подчиняется I закону Фарадея, т.е. количество химических веществ, образующихся вследствие реакции электролиза, пропорционально количеству электричества, прошедшему через единицу линейного размера опухоли за время процедуры воздействия [12].

Количество электричества, прошедшее через единицу линейного размера опухоли за время воздействия, является мерой количества продуктов химических реакций, образующихся на электродах. Таким образом, число кулонов соответствует количеству продуктов реакции, образующихся у электродов во время лечения, но не описывает их распределение в опухоли [34]. Большее значение величины заряда определяет более выраженную деструкцию опухолевой ткани, поскольку объем разрушенной ткани укладывается в логарифмическую кривую «доза-эффект» [14, 15, 19]. В то же время увеличение объема некротизированной ткани должно осуществляться не путем увеличения дозы заряда, а введением в опухоль дополнительных электродов [19].

Время воздействия также относят к основным факторам, определяющим эффективность электрохимического воздействия, однако единого мнения на этот счет нет. Установлено, что при одинаковой величине приложенного заряда в 100 Кл деструкция опухоли была более эффективной при воздействии током меньшей силы (40–60 мА) и более длительным времени (2,0–2,5 ч), чем при воздействии током большей силы (100–150 мА) и более коротким временем (1,0–1,5 ч) [25]. Аналогичные результаты получены Y. Yen et al., по данным которых при одинаковой величине заряда 0,6 Кл на 1 мл клеточного субстрата (3 Кл в 5 мл клеточного субстрата) использование тока большей силы при меньшем времени воздействия сопровождалось лучшей выживаемостью опухолевых клеток [12]. Увеличение времени воздействия достоверно снижает риск рецидива [20]. В других работах показано, что длительность ЭХЛ напрямую зависит от размеров опухоли.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kirson E.D., Dbalý V., Tovarys F., Vymazal J., Soustiel J.F., Itzhaki A., Mordechovich D., Steinberg-Shapira S., Gurvich Z., Schneiderman R., Wasserman Y., Salzberg M., Ryffel B., Goldsher D., Dekel E., Palti Y. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(24): 10152–7. doi: 10.1073/pnas.0702916104.
2. Koreckij T.D., Hill C., Azure L., Nguyen H., Kunz L.L., Azure A., Corey E., Lange P., Vessella R.L. Low dose, alternating electric current inhibits growth of prostate cancer. *Prostate*. 2010; 70(5): 529–39. doi: 10.1002/pros.21087.
3. Valerio M., Dickinson L., Ali A., Ramachandran N., Donaldson I., Freeman A., Ahmed H.U., Emberton M. A prospective development study

Следовательно, чем больше размер опухоли, тем более длительному воздействию она должна быть подвергнута [19, 29].

Обращает на себя внимание тот факт, что для поверхностно расположенных опухолей время воздействия было меньше [26, 27, 29], чем для висцеральных новообразований [25, 29, 39]. Как правило, для опухолей висцеральных органов среднее время воздействия составляло 30–40 мин [17, 25, 30, 35]. По нашему мнению, это объясняется различной буферной ёмкостью опухолей наружных и висцеральных локализаций, о чем ранее сообщил Y.H. Lao [35].

Для оптимального режима ЭХЛ необходимо учитывать число, расположение и конфигурацию электродов, что обеспечивает оптимальное распределение прикладываемого постоянного тока [14, 15, 34]. Предложены различные модели расположения электродов: анодно-катодная, когда все электроды, и анод и катод, располагают в опухоли [38]; анодная, когда анод располагают в центре опухоли, а катод – на ее периферии [10, 16]; катодная, когда катод располагают в центре опухоли, а анод – на ее периферии [39, 40]; пограничные, когда электроды располагают на границе опухоли и здоровой ткани [26]. Несмотря на то, что анодно-катодная схема расположения электродов показала свое преимущество [41], стандартизованная модель отсутствует. Это обстоятельство, на наш взгляд, объясняет разнообразие конфигураций используемых электродов, а, следовательно, и различия в получаемых результатах [16, 27]. Возможным решением представляется использование математического моделирования дозы, распределения электрического поля и плотности электрического тока в опухоли и окружающей ткани [34, 36, 37]. Существующие математические модели ЭХЛ в терапии опухолей применяются крайне редко и нуждаются в оптимизации.

Анализ проведенных исследований показывает, что интерес к применению ЭХЛ сохраняется на протяжении многих лет. Метод хорошо зарекомендовал себя для лечения пациентов с различными новообразованиями. Однако отсутствие проспективных клинических исследований с хорошей доказательной базой не позволяет применять ЭХЛ в широкой клинической практике. Представляется перспективным направлением дальнейшее изучение эффективности метода.

investigating focal irreversible electroporation in men with localised prostate cancer: Nanoknife Electroporation Ablation Trial (NEAT). *Contemp Clin Trials*. 2014 Sep; 39(1): 57–65. doi: 10.1016/j.cct.2014.07.006.

4. Rubinsky J., Onik G., Mikus P., Rubinsky B. Optimal parameters for the destruction of prostate cancer using irreversible electroporation. *J Urol*. 2008 Dec; 180(6): 2668–74. doi: 10.1016/j.juro.2008.08.003.

5. Finch J.G., Fosh B., Anthony A., Slimani E., Texter M., Berry D.P., Dennison A.R., Maddern G.J. Liver electrolysis: pH can reliably monitor the extent of hepatic ablation in pigs. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Apr; 102(4): 389–95.

6. Vijn A.K. Electrochemical field effects in biological materials: electro-osmotic dewatering of cancerous tissue as the mechanistic proposal

for the electrochemical treatment of tumors. *J Mater Sci Mater Med.* 1999 Jul; 10(7): 419–23. doi: 10.1023/a:1008927114924.

7. *Martin F.H.* Electrolysis in gynaecology; with a report of three cases of fibroid tumour successfully treated by the method. *J Am Med Assoc.* 1886; 7: 61–68; 85–90.

8. *Humphrey C.E., Seal E.H.* Biophysical approach toward tumor regression in mice. *Science.* 1959; 130(3372): 388–90. doi: 10.1126/science.130.3372.388.

9. *Watson B.W.* The treatment of tumors with direct electric current. *Med Sci Res.* 1991; 19: 103–105.

10. *Nordstrom B.E.W.* Biologically Closed Electrical Circuits: Clinical, Experimental and Theoretical Evidence for an Additional Circulatory System, Nordic Medical Publications. Stockholm, 1983. 358 p.

11. *Schauble M.K., Habal M.B., Gullick H.D.* Inhibition of experimental tumor growth in hamsters by small direct currents. *Arch Pathol Lab Med.* 1977 Jun; 101(6): 294–7.

12. *Yen Y., Li J.R., Zhou B.S., Rojas F., Yu J., Chou C.K.* Electrochemical treatment of human KB cells in vitro. *Bioelectromagnetics.* 1999; 20(1): 34–41. doi: 10.1002/(sici)1521-186x(1999)20:1<34::aid-bem5>3.0.co;2-r.

13. *Kurokawa M., Sakagami H., Kokubu F., Noda H., Takeda M., Adachi M.* Induction of apoptotic cell death by direct-current treatment in human leukemic cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997; 123(7): 370–6. doi: 10.1007/BF01240119.

14. *Nilsson E., von Euler H., Berendson J., Thörne A., Wersäll P., Näslund I., Lagerstedt A.S., Narfström K., Olsson J.M.* Electrochemical treatment of tumours. *Bioelectrochemistry.* 2000; 51(1): 1–11. doi: 10.1016/s0302-4598(99)00073-2.

15. *Von Euler H.* Electrochemical treatment of tumours. *Uppsala.* 2002. 32 p.

16. *von Euler H., Strähle K., Thörne A., Yongqing G.* Cell proliferation and apoptosis in rat mammary cancer after electrochemical treatment (EChT). *Bioelectrochemistry.* 2004; 62(1): 57–65. doi: 10.1016/j.bioelechem.2003.10.008.

17. *Wojcicki M., Kostyrka R., Kaczmarek B., Kordowski J., Romanowski M., Kaminski M., Klonek J., Zielinski S.* Electrochemical therapy in palliative treatment of malignant dysphagia: a pilot study. *Hepato-gastroenterology.* 1999 Jan-Feb; 46(25): 278–84.

18. *Vogl T.J., Mayer H.P., Zangos S., Selby J.B.Jr., Ackermann H., Mayer F.B.* Prostate cancer: MR imaging-guided galvanotherapy—technical development and first clinical results. *Radiology.* 2007 Dec; 245(3): 895–902. doi: 10.1148/radiol.2453061623.

19. *Czymbek R., Dinter D., Löffler S., Gebhard M., Laubert T., Lubinski A., Bruch H.P., Schmidt A.* Electrochemical treatment: An investigation of dose-response relationships using an isolated liver perfusion model. *Saudi J Gastroenterol.* 2011 Sep-Oct; 17(5): 335–42. doi: 10.4103/1319-3767.84491.

20. *Cury F.L., Bhindi B., Rocha J., Scarlata E., ElJurdi K., Ladouceur M., Beauregard S., Vijn A.K., Taguchi Y., Chevalier S.* Electrochemical red-ox therapy of prostate cancer in nude mice. *Bioelectrochemistry.* 2015 Aug; 104: 1–9. doi: 10.1016/j.bioelechem.2014.12.004.

21. *Gu Y.H., Yamashita T., Inoue T., Song J.H., Kang K.M.* Cellular and Molecular Level Mechanisms against Electrochemical Cancer Therapy. *J Pathol.* 2019 Apr 14; 2019: 3431674. doi: 10.1155/2019/3431674.

22. *Xin Y.L.* Organisation and spread of electrochemical therapy (ECT) in China. *Eur J Surg Suppl.* 1994; (574): 25–9.

23. *Xin Y.L.* The clinical advance in application of EChT within the past ten years. Preprints from the 2nd International Symposium on Electrochemical Treatment of Cancer. Beijing, 1998; 27–30 Sept: 81–92.

24. *Song Y., Li C., Li Y., Song Q., Chang B., Song L., Liu C., Wang T.* Electrochemical therapy in the treatment of malignant tumours on the body surface. *Eur J Surg Suppl.* 1994; (574): 41–3.

25. *Xin Y., Xue F., Ge B., Zhao F., Shi B., Zhang W.* Electrochemical treatment of lung cancer. *Bioelectromagnetics.* 1997; 18(1): 8–13.

26. *Li J.H., Xin Y.L., Zhang W., Liu J.T., Quan K.H.* Effect of electroacupuncture in treating patients with lingual hemangioma. *Chin J Integr Med.* 2006 Jun; 12(2): 146–9. doi: 10.1007/BF02857363.

27. *Li J.H., Xin Y.L.* Electrochemical therapy of tumors. *Oncothermia J.* 2013; 7: 133–144. doi: 10.1155/2013/858319.

28. *Борсуков А.В., Бельков А.В., Власов А.Н., Алибегов Р.А., Барчук О.Д., Соловьев В.И., Андреева О.В., Лемешко З.А., Момджан Б.К.* Электрохимический лизис единичных метастазов в печени: результаты двухлетнего клинического наблюдения 43 больных. *Анналы хирургической гепатологии.* 2005; 10(2): 21–29. [Borsukov A.V., Belkov A.V., Vlasov A.N., Alibegov R.A., Varchuk O.D., Solovjov V.L., Andreeva O.V., Lemeshko Z.A., Momdzhan B.K. Electrochemical lyses of the liver solitary metastases: 2 years experience in 43 patients. *Annals of HPB Surgery.* 2005; 10(2): 21–29. (in Russian)].

29. *Борсуков А.В., Иванов Ю.В., Косова А.А., Андреева О.В., Амиров А.Х., Соловьев Н.А.* Первые результаты экспериментального электрохимического лизиса в хирургической эндокринологии. *Медицинский вестник МВД.* 2009; 3(40): 6–11. [Borsukov A., Ivanov Yu., Kosova A., Andreeva O., Amirov A., Solovjev N. First results of experimental lysis in surgical endocrinology. *MIA Medical Bulletin.* 2009; 3(40): 6–11. (in Russian)].

30. *Иванов Ю.В., Попов Д.В., Соловьев Н.А., Злобин А.И.* Первые результаты применения в эксперименте методики электрохимического лизиса в хирургической эндокринологии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2010; 5(2): 18–23. [Ivanov Yu.V., Popov D.V., Solov'ev N.A., Zlobin A.I. The first results of an electrochemical lysis technique in experiment in surgical endocrinology. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2010; 5(2): 18–23. (in Russian)].

31. *Вельшер Л.З., Стаханов М.Л., Пушкарь Д.Ю., Горчак Ю.Ю., Аниканова Е.В., Ишевский Г.Б., Фирсов К.А., Гайнединов С.М.* Применение метода электрохимического лизиса в лечении больных раком предстательной железы. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2016; 4: 16–24. [Velsher L.Z., Stakhanov M.L., Pushkar D.Yu., Gorchak Yu.Yu., Anikanova E.V., Ishevsky G.B., Firsov K.A., Gainetdinov S.M. Application of the method of electrochemical lysis in the treatment of patients with prostate cancer. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2016; 4: 16–24. (in Russian)].

32. *Kotnik T., Miklavcic D.* Theoretical evaluation of voltage inducement on internal membranes of biological cells exposed to electric fields. *Biophys J.* 2006 Jan 15; 90(2): 480–91. doi: 10.1529/biophysj.105.070771.

33. *Bergues L.C.* Electrotherapy: a therapeutic alternative to tumor treatment. *Rev Cuba Med.* 2003; 42(6) nov.-dic.

34. *Nilsson E., Berendson J., Fontes E.* Electrochemical treatment of tumours: a simplified mathematical model. *J Electroanal Chem.* 1999; 460: 88–99.

35. *Lao Y.H., Ge T.G., Zheng X.L., Zhang J.Z., Hua Y.W., Mao S.M., Feng X.* Electrochemical therapy for intermediate and advanced liver cancer: a report of 50 cases. *Eur J Surg Suppl.* 1994; (574): 51–3.

36. *Olaiz N., Maglietti F., Suárez C., Molina F.V., Miklavcic D., Mir L., Marshall G.* Electrochemical treatment of tumors using a one-probe two-electrode device. *Electrochimica Acta.* 2010; 55: 6010–4. doi:10.1016/j.electacta.2010.05.057.

37. *Soba A., Suarez C., M. Gonzalez M., Cabrales L., Pupo A., Reyes J., Tasse J.* Integrated analysis of the potential, electric field, temperature, pH and tissue damage generated by different electrode arrays in a tumor under electrochemical treatment. *Mathem Comput Simulation.* 2018; 146: 160–176. doi: 10.1016/j.matcom.2017.11.006.

38. *Ciria H.C., Quevedo M.S., Cabrales L.B., Bruzón R.P., Salas M.F., Pena O.G., González T.R., López D.S., Flores J.M.* Antitumor effectiveness of different amounts of electrical charge in Ehrlich and fibrosarcoma Sa-37 tumors. *BMC Cancer.* 2004 Nov 26; 4: 87. doi: 10.1186/1471-2407-4-87.

39. *Griffin D.T., Dodd N.J., Moore J.V., Pullan B.R., Taylor T.V.* The effects of low-level direct current therapy on a preclinical mammary carcinoma: tumour regression and systemic biochemical sequelae. *Br J Cancer.* 1994 May; 69(5): 875–8. doi: 10.1038/bjc.1994.169.

40. *Griffin D.T., Dodd N.J., Zhao S., Pullan B.R., Moore J.V.* Low-level direct electrical current therapy for hepatic metastases. I. Preclinical studies on normal liver. *Br J Cancer.* 1995 Jul; 72(1): 31–4. doi: 10.1038/bjc.1995.272.

41. *Chou C.K., McDougall J.A., Ahn C., Vora N.* Electrochemical treatment of mouse and rat fibrosarcomas with direct current. *Bioelectromagnetics.* 1997; 18(1): 14–24.

Поступила/Received 10.03.2020  
Принята в печать/Accepted 25.12.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Аниканова Екатерина Владимировна**, врач онколог-уролог, ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», отделение онкологии (урологии) (г. Москва, Россия). E-mail: anikanova1801@gmail.com. SPIN-код: 6826-7877. AuthorID (РИНЦ): 856575. ORCID: 0000-0001-8524-129X.

**Гелена Петровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3867-9491. AuthorID (РИНЦ): 731350. Author ID (Scopus): 55378413900. ORCID: 0000-0001-8708-2712.

**Колонтарев Константин Борисович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (г. Москва, Россия). SPIN-код 2352-1103. AuthorID (РИНЦ): 711843. Author ID (Scopus): 24780767600. ORCID: 0000-0003-4511-5998.

**Муслов Сергей Александрович**, доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, профессор кафедры нормальной физиологии и медицинской физики, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7213-2852. AuthorID (РИНЦ): 185513. ORCID: 0000-0002-9752-6804.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Аниканова Екатерина Владимировна**: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала, составление черновика рукописи.

**Гелена Петровна**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Колонтарев Константин Борисович**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Муслов Сергей Александрович**: анализ научной работы.

#### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Ekaterina V. Anikanova**, MD, Urology Department, Central Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine» (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8524-129X.

**Gelena P. Guens**, MD, DSc, Professor, Head of Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 55378413900. ORCID: 0000-0001-8708-2712.

**Konstantin B. Kolontarev**, MD, DSc, Professor of Urology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 24780767600. ORCID: 0000-0003-4511-5998.

**Sergey A. Muslov**, PhD, DSc, Professor, Department of Normal Physiology and Medical Physics, Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9752-6804.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Ekaterina V. Anikanova**: study conception, data analysis, drafting of the manuscript.

**Gelena P. Guens**: study conception, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

**Konstantin B. Kolontarev**: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

**Sergey A. Muslov**: study analysis.

#### **Funding**

*This study required no additional funding.*

#### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*