

УДК 616.083-089

Н. Р. Баязитов, *д-р мед. наук, проф.*,
Д. Н. Баязитов,
А. Б. Бузиновский,
А. В. Ляшенко

ТЕХНОЛОГИЯ NANOKNIFE В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Одесский национальный медицинский университет

Общие сведения. NanoKnife в хирургической практике

В 2009 г. медицинской обществу был представлен новый операционный метод — необратимая электропорация, или NanoKnife (NanoKnife® System, AngioDynamics, Latham, NY, США). В основе работы NanoKnife лежит избирательное разрушение клеток с помощью воздействия сильных локализованных электрических полей [9; 28; 29].

NanoKnife в том виде, в котором был разрешен 24 октября 2011 г. к применению FDA для удаления опухолей мягких тканей [38], представляет собой низкоэнергетический (нетепловой) метод воздействия импульсами постоянного тока. Электрические поля в несколько тысяч вольт воздействуют на клеточные мембраны, образуя в них поры, что приводит к апоптозной гибели клеток. При этом нет иных показаний к его применению [4].

Метод допущен к применению в клинической практике, но является инновационным, так как используются новейшие достижения в области применения абляций в лечении рака.

Поэтому в мире найдется не так много клиник, где применяется эта инновационная методика. В Германии подобное лечение проводится в клиниках во Франкфурте-на-Майне, Бонне, Мюнхене. На данный момент наиболее часто NanoKnife используется в урологических центрах для лечения заболеваний простаты. В США основным пользователем данной технологии являются медицинские баптистские центры, представляющие сегодня наиболее совершенный в технологическом отношении сегмент здравоохранения в стране (175 центров).

Основным достоинством этого нового метода является тот факт, что воздействие оказывается только на патологический клеточный материал, неклеточные составляющие мягких тканей не повреждаются. Таким образом, матрица тканей, которая состоит из волокон коллагена и эластина, протеогликанов и т. д., сохраняется. Полностью самовосстанавливаются кровеносные и лимфатические сосуды, уретра, состоящие не только из клеточной структуры, но и матрицы тканей: на месте разрушенных злокачественных клеток внутри матрицы образуются новые здоровые клетки.

Процедура необратимой электропорации предстательной железы проводится под общим наркозом и занимает от 30 мин до нескольких часов в зависимости от диагноза и тяжести заболевания. Во время операции в предстательную железу вводятся электроды и осуществляется воздействие электрических полей на патологические клетки под визуализационным ультразвуковым контролем. Если позволяет самочувствие, после операции при раке простаты можно находиться дома и проходить амбулаторное наблюдение. Однако для безопасности рекомендуется остаться на несколько дней в стационаре. Процесс восстановления длится в общей сложности около 14 дней.

На данный момент нет статистических наблюдений относительно долгосрочного эффекта, поздних осложнений и процента рецидивов. Однако у большинства пациентов, которые прошли лечение опухолевых заболеваний простаты NanoKnife, не наблюдается импотенции или недержания мочи. Среди возможных осложнений — повреждения окружающих тканей, вызванные введе-

нием электродов и катетера, нарушение оттока мочи. Во время проведения вмешательства требуется тщательный кардиологический контроль: воздействие электрических полей может привести к нежелательным нарушениям проведения возбуждения к сердцу.

Сегодня показания для лечения NanoKnife полностью не изучены, поэтому этот операционный метод может выступать альтернативой для тех пациентов, которым по тем или иным причинам традиционные методы лечения не подходят.

На данный момент рекомендуется экспериментальная терапия NanoKnife при следующих показаниях [18]:

— ограниченные капсулой простаты опухоли мягких тканей небольшого размера (до 4 см в диаметре);

— рецидив рака простаты после простатэктомии, лучевой терапии или высокоэнергетического сфокусированного ультразвукового воздействия;

— опухоль, проросшая в семенные пузырьки и тазовое дно.

Биофизические основы применения NanoKnife

Способность формировать поры, заполненные водным раствором ионов, при воздействии на мембрану клетки электрического поля высокой напряженности известна давно [8; 13; 27; 33–36]. Данный феномен впервые был описан на мембране билипидных мембран планарий [12] и в последующем был обозначен как электропермеабилитация, или электропорация [37]. Данный феномен сегодня приобрел широкое применение, так как позволяет получить эффект трансмембранного проникновения небольших по размеру молекул [32]. Электропорация представляет

собой рутинную технологию в молекулярной биологии, а также является биотехнологией, которая в последнее время нашла широкое применение в медицинской практике [3; 14].

Электропорация ранее использовалась для следующих целей:

а) введения плазмид с ДНК в живую клетку;

б) формирования гетерокариотических клеток, гибридов, гибридных эмбрионов и др.;

в) встраивания белков в структуры мембраны клетки;

г) улучшения проникновения лекарственных веществ в клетку и эффективности химиотерапии опухолей;

д) создания модельных клеточных систем путем слияния клеток человека и животного;

е) активирования мембранных транспортных протеинов и энзимов;

ж) изменения экспрессии генов в живых клетках.

Электропорация мембраны — формирование временных водных пространств (водных «дырок») в мембране клетки наблюдается, когда трансмембранный потенциал клетки достигает нескольких сотен милливольт [7; 40]. При этом порог развития электропорации зависит от состава бислоя мембраны клетки. Причем данный состав может быть модифицирован путем включения амфифильных поверхностно-активных соединений. Так, например, включение полакосмера, представляющего собой трехблочную анионную кополимерную структуру, увеличивает порог электропорации и облегчает развитие эффекта закрытия образующихся водных отверстий, что в итоге уменьшает выраженность травмы, наносимой электротоком [31]. В противоположность этому,

включение в структуру мембраны клетки полиоксиэтилена снижает порог формирования электропорации. Данный эффект может иметь важное практическое значение в качестве биотехнологии трансдермального введения лекарственных веществ и уменьшения термической травмы поверхности кожи при применении токов высокой интенсивности [21]. Свойства липидной мембраны, ее структурные особенности могут оказывать существенное влияние на порог электропорации. Так, в то время как наличие в структуре мембраны значительных количеств молекул холестерина увеличивает порог электропорации [25], включение липофосфатидилохолина обеспечивает противоположный эффект увеличения числа формируемых водных каналов в мембране [27]. Протеиновые молекулы мембраны также могут оказывать влияние на ее стабильность при воздействии на мембрану экстремальных электрических полей. Так, в отношении грамицидина установлена его способность увеличивать закрытие водных каналов после их формирования [33].

Однако следует подчеркнуть, что и сегодня механизмы развития эффекта электропорации плохо изучены. Молекулярное моделирование динамических процессов электропроводимости веществ через клеточную мембрану показали, что при наномиллисекундном воздействии электрического поля напряжением 0,5 В/нм и выше отмечается формирование пор в бислое также в наносекундном диапазоне [7; 24]. При более детальном исследовании было обнаружено, что размер формируемых пор составляет около 10 нм [35]. Следует

напомнить, что диаметр ионных натриевых каналов не превышает полнанометра, а калиевых — одного нанометра.

Моделирование процесса формирования пор показало, что электропорация развивается в две фазы. В течение первой фазы молекулы воды перестраиваются в единую продолговатую иглоподобную структуру, которая прокалывает гидрофобные образования клеточной мембраны. В этом случае происходит пенетрация воды внутрь клетки. Причем данный эффект реализуется в участках дефектных по структуре головок липидных мономеров мембраны. После пенетрации структуры молекулы воды становятся более длинными и проникают через созданные поры внутрь клетки. Подобные поры стабилизируются липидными группами головок мономеров, которые перемещаются с поверхности мембран в середину бислоя липидов. Такая последовательность событий свидетельствует в пользу того, что формирование продолговатых структур воды как прекурсора электропорации обеспечивается локальными градиентами электрического поля и взаимодействием липидных структур и воды [7; 24].

По данным исследований [35], формирование пор не зависит от природы липидных компонентов головок мономеров. Так, согласно данным молекулярного моделирования авторов, формирование пор происходит даже в случае отсутствия поляризованных головок липидных мономеров, но при наличии некоего октанового числа слоев липидных мономеров, находящихся между слоями воды. Эти представления находятся в соответствии с экспериментальными данными, полу-

ченными на мембранах планарий, которые содержали фосфатидилхолин и фосфатидилсериновые липиды [10]. Результаты экспериментов показывают, что кинетика формирования разрыва мембраны, наблюдаемая при изменении ее заряда, не зависит от величины заряда, которую несут головки липидных мономеров. В обоих исследованиях также было установлено, что процесс электропорации не зависит от ионного окружения раствора, прилегающего к поверхности мембраны.

При размещении мембраны в электрическом поле реориентация молекул растворителя (воды), происходящая возле поверхности липидного бислоя, осуществляется в течение пикосекунд [7; 24]. Это, в свою очередь, приводит к реориентации диполей головок липидных мономеров, что, по-видимому, представляет собой ключевой момент в развитии порации мембраны и полной ее реструктуризации. При этом предположительно происходит транслокация некоторого числа липидных головок внутрь гидрофобной мембраны. Подобный механизм описан путем компьютерного моделирования данного процесса [35]. На разработанной модели авторы показали, что выключение действия электрического поля уже в течение нескольких наносекунд приводит к полному восстановлению структуры мембраны, т. е. к закрытию пор. Однако следует подчеркнуть, что в этом исследовании не учитывали появления ионов в просвете сформированной поры как фактора, который может уменьшить скорость восстановления целостности мембраны и приводить к значительному увеличению времени релаксации. Так, с уче-

том данного фактора период существования пор оценивается в диапазоне от 100 мс [39] до 100 с [20]. Результаты этих авторов в обоих случаях интерпретируют как эффект памяти, который состоит в том, что после прекращения действия электрического поля поры трансформируются в нанопроводящие метастабильные структуры с продолжительным периодом релаксации. Однако для окончательного вывода по данному вопросу необходимы исследования с изучением значения ионного состава раствора, окружающего поры, а также размера сформированной поры.

Анализ поверхностного натяжения мембраны при ее помещении в электрическое поле показывает, как происходит разрыв мембраны, то есть в развитии эффекта порации важным является поверхностное натяжение мембраны клетки [10]. В зависимости от липидного состава мембраны ее целостность можно нарушить, прикладывая горизонтальное (параллельное поверхности мембраны) усилие величиной от 1 до 25 мН/м [6; 26]. С другой стороны, в последнее время было высказано мнение, что электрическое поле вызывает «боковое» растяжение мембраны, прямо обеспечивающее ее механический разрыв [23]. Компьютерное моделирование бокового растяжения мембраны, на которую перпендикулярно действует электрическое поле, показало, что в этой ситуации при характеристиках поля 0,5 и 1,0 В/нм величина горизонтально направленного усилия разрыва мембраны составила 1 и 2 нН/м, что вполне соответствует условиям возникновения пор в мембране.

Таким образом, одним из важнейших вопросов, которые

сегодня могут быть обозначены в качестве ключевых, определяющих эффективность электропорации при уничтожении опухолевых клеток, является вопрос обратимости процесса порации мембраны. Данный вопрос принципиальный, так как технология NanoKnife позиционируется как метод «необратимой электропорации» [28; 29].

Результаты применения NanoKnife в эксперименте и клинической практике

В настоящее время проводятся как экспериментальные, так и клинические исследования эффективности применения NanoKnife. Так, в работе [16] на модель гепатоцеллюлярной карциномы печени у 30 крыс Sprague-Dawley воздействовали импульсами постоянного тока (всего восемь импульсов по 100 мс каждый при напряжении электрического поля 2500 В). В группах контроля и опытной через 15 сут. с момента воздействия осуществляли магнитно-ядерную томографию. В опытной группе наблюдалось уменьшение объема опухоли — на треть и вдвое в сравнении с исходными показателями, в то время как в контрольной — объем опухоли увеличивался на треть. В указанные сроки (7–15 сут. после воздействия) у 9 из 10 крыс после применения технологии NanoKnife отмечался выраженный некроз опухоли и ее регресс [16].

Также импульсами постоянного тока высокого напряжения воздействовали на ткань легких 9 интактных свиней [11]. Всего было 15 транскутанеальных воздействий (6 биполярных и 3 — с применением 3–4 монополярных электродов) в условиях общей анестезии, при контроле синхронизации воздействия импульсами

и сердечной деятельности. На КТ к этому периоду определялись фокальные образования диаметром 1,1–2,2 см. Гистологический контроль, проведенный через 2 и 4 нед. с момента воздействия, показал наличие фокального фиброза и воспалительного инфильтрата, при этом данные изменения наблюдались до 2 нед. с момента воздействия. Авторы сделали вывод о том, что применяемое воздействие не оказывает повреждающего действия на бронхиолы и кровеносные сосуды.

В исследовании, проведенном на 11 йоркширских свиньях, изучали эффекты необратимой электропорации, выполненной перкутанно с помощью двух электродов, на ткань печени. Авторы провели КТ, а также морфологические исследования в различные сроки с момента воздействия (до 8 нед.). Было установлено отсутствие повреждения рядом расположенных сосудов печени, тромбообразования, сужения сосудов в отдаленном периоде [21; 22].

Подобные исследования были проведены при использовании необратимой электропорации (NanoKnife) у пациентов с опухолями печени. Так, корейские хирурги применили данную технологию у 65 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой с трансюгулярным внутрипеченочным портосистемным шунтом [16; 19]. Авторы отметили эффективность данной технологии при периваскулярных формах опухолевого роста.

В ходе клинической апробации NanoKnife применяли импульсы постоянного тока (20–50 А, 500–3000 В) при лечении метастатических опухолей и первичных опухолей печени,

почек, легких [5]. При этом введение игл контролировали с помощью КТ или ультразвуковой визуализации под общей анестезией. В исследование был включен 21 пациент. Полученные результаты показали, что воздействие импульсным током сопровождалось генерализованными судорожными сокращениями мышц, что потребовало применения блокаторов нервно-мышечных синапсов. У 2 пациентов отмечалось развитие невропатии, у большей части — преходящей тахикардии. У 3 пациентов наблюдалось развитие пневмоторакса в результате введения игл. Авторы пришли к выводу, что при всех видах локализации леченых опухолей необходимо применять общую анестезию, а для предотвращения нарушений ритма сердца — синхронизацию импульсов и фаз сердечного цикла. Важным моментом являются максимальные локализации игл для предотвращения повреждения нервных сплетений, в частности плечевого сплетения.

У 6 пациентов, которым удаление карциномы почки проводили с применением технологии NanoKnife, необратимую электропорацию осуществляли под общей анестезией, сразу после хирургической резекции и в условиях синхронизации с ЭКГ [16]. Исследования биохимических показателей крови, а также ЭКГ показали отсутствие неблагоприятных последствий применения NanoKnife. Только у одного пациента была отмечена суправентрикулярная экстрасистолия. Неблагоприятные изменения при гистологических исследованиях удаленных тканей не были отмечены. По мнению авторов, NanoKnife представляет собой весьма приемлемую технологию лечения опухолей, которая в принципе

может быть более перспективной в сравнении с термическими абляционными методами.

В одноцентровом проспективном нерандомизированном исследовании изучали безопасность применения NanoKnife при лечении опухолей у 38 пациентов [15]. Все вмешательства проводили под общей анестезией. У пациентов были опухоли печени, почек или легких в поздней стадии развития (всего 69 различных опухолевых поражений), которые были резистентны к традиционной химиотерапии. Клинические исследования, биохимические данные и КТ были проведены до начала лечения, сразу по его завершении и через 1 и 3 мес. с момента его прекращения. Авторы сообщают об отсутствии смертности в течение 30 сут. после прекращения лечения, отмечают наличие проходящей аритмии у 4 пациентов, для 30 пациентов позже применили синхронизацию ЭКГ и воздействий импульсным током. Однако у 2 пациентов наблюдалась суправентрикулярная и мерцательная аритмия. У одного пациента произошло поражение надпочечника с развитием тяжелой артериальной гипертензии.

Нет свидетельств наличия повреждений окружающих опухолей тканей в результате электропорации. У 2 пациентов отмечалась проходящая невропатия как результат раздражения плечевого нервного сплетения, у 3 пациентов — коагулятивный некроз в зоне воздействия импульсами тока. При этом авторы указывают на то, что, по данным КТ, абляция опухоли в результате применения NanoKnife наблюдалась у 46 (66 %) из 69 новообразований, и в большинстве случаев слабо выраженный аблятивный

эффект или его отсутствие отмечались при опухолевых поражениях почек и легких. Авторы пришли к выводу, что применение технологии NanoKnife безопасно в условиях контроля синхронизации импульсных воздействий и фаз сердечного цикла. Актуальным является проведение сравнительных исследований эффективности данной технологии с другими методами абляции опухолей.

В работе [2], выполняемой с 1 января по 2 ноября 2011 г., проведено лечение 28 пациентов, у которых воздействия были направлены в общей сложности на 65 зон опухолевого роста. При этом у 22 пациентов воздействия были интраоперационными, а у 6 — транскутанальными. Средний размер опухоли составил 1 см (с колебаниями от 0,5 до 5,0 см). Кроме того, 25 опухолей размером менее 1 см вовлекали большую печеночную вену и 16 (также менее 1 см) — порталную вену. Осложнения после воздействия (аритмия сердца) отмечены у одного пациента и еще у одного — тромбоз порталной вены. В целом послеоперационные осложнения зарегистрированы у 3 % пациентов, отсутствовала связанная с вмешательством летальность больных. Через полгода улучшения не было у 1 (1,9 %) пациента, у 3 (5,7 %) отмечался локальный рецидив опухолевого роста.

Таким образом, авторы указывают на то, что необратимая электропорация обеспечивает хороший эффект и является безопасной при периваскулярных формах опухолевого роста, хотя требуется анализ эффективности при более продолжительном наблюдении пациентов.

В исследовании необратимую электропорацию провели

44 пациентам (всего осуществлено 48 процедур), страдающих гепатоцеллюлярным раком (14 пациентов), колоректальными метастатическими поражениями печени (20 пациентов) и 10 пациентов — с другими формами метастатического рака [30]. Результаты раннего периода наблюдения показали положительный эффект у всех больных. У 5 пациентов в течение первого месяца отмечались осложнения, которые удалось полностью устранить. Кумулятивные показатели восстановления нормальной структуры тканей в зоне абляции, определяемые по методике Каплана — Мейера, через полгода и год составили соответственно 94,6 и 59,5 %. Авторы отметили большую частоту восстановления роста опухолей диаметром более 4 см.

В работе [18] изучалось воздействие необратимой электропорации на локальные формы злокачественных новообразований поджелудочной железы. Авторы проводили данные исследования с декабря 2009 г. по март 2011 г. и определяли в течение 90 сут. после вмешательства состояние пациентов. Наблюдалось 27 пациентов (13 женщин и 14 мужчин), средний возраст 61 год (от 45 до 80 лет). У 8 пациентов, кроме воздействия электропорацией, также выполнялись резекционные вмешательства, в то время как у 19 — проводилась только необратимая электропорация. В течение 90 сут. умер один пациент, уровень амилазы и липазы крови, который увеличивался через 48 ч с момента воздействия, возвращался к норме через 72 ч. Ни у одного пациента не было признаков панкреатита или формирования фистул. К окончанию наблюдения успешная абляция опухоли зарегистриро-

вана у всех без исключения пациентов. Авторы пришли к выводу о безопасности и перспективности применения данной технологии у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы.

Таким образом, в настоящее время доказана принципиальная эффективность и безопасность метода при лечении паренхиматозных органов, таких как печень, почки, легкие, поджелудочная железа, предстательная железа [15–18; 28; 29].

Первый опыт использования NanoKnife представлен авторами [1], которые применяли электропорацию метастазов печени системой NanoKnife под интраоперационным ультразвуковым наведением для лечения метастатического поражения печени при колоректальном раке у 48-летней пациентки. Использовались четыре монополярных электрода, расположенных на расстоянии 2 см друг от друга, активная часть электродов находилась на глубине 2 см в пределах паренхимы печени. Время воздействия — не менее 9 мин на каждый очаг (до 3 см в диаметре). От абляции мелких метастатических очагов было решено воздержаться. Важной отличительной чертой методики является то, что при заданных параметрах опухоли режим влияния определяется автоматически с учетом количества электродов.

Через 10 нед. после вмешательства при контрольном обследовании была выполнена чрескожная биопсия участков, подвергавшихся воздействию, под УЗ-контролем. При окраске гематоксилином и эозином выявлены деформированные клеточные элементы метастаза среди некротических масс. Фрагменты структурированной опухолевой ткани, клетки, ее

составляющие, частично сохраняли межклеточные контакты, хотя в их цитоплазме определяются начальные элементы цитолиза. В их непосредственной близости фиксировались фрагменты разрастания соединительной ткани с выраженным интерстициальным отеком, разволокнением составляющих ее коллагеновых и эластических волокон с умеренно выраженной дезорганизацией основного вещества. Также наблюдались фрагменты дезинтегрированной ткани опухолевого узла. Большинство клеток имели структуру «клеток-теней» с плохо определяемыми границами ядерных и цитоплазматических мембран. Среди клеток с явлениями выраженной белковой дистрофии, о чем свидетельствует преобладание в их цитоплазме процессов циторексиса и цитолиза, а в ядре — кариолизиса, определяются единичные разрозненные атипические клетки метастаза опухоли с гиперхромными ядрами, лишенные межклеточных контактов.

Следует отметить, что при окрашивании пикрофуксином по Ван Гизону, определялись зоны некроза, представленные гомогенной бесструктурной массой бурого цвета, в которой было невозможно различить границы клеточных элементов. В глубине некроза выявлялись единичные опухолевые клетки на различных стадиях дистрофических изменений.

Несмотря на некоторые противоречия, а также отсутствие достаточного числа данных относительно отдаленного периода лечения, методика необратимой электропорации привлекает к себе значительное внимание. Подобный интерес объясняется, прежде всего, возможностью сохранения структуры сосудов, матрицы тканей, вклю-

чающих волокна коллагена и эластина, протеогликаны, а также атравматичностью в отношении кровеносных, лимфатических сосудов, желчных протоков, уретры. Кроме того, в зоне воздействия нервы также остаются интактными, что, вероятнее всего, связано с изоляцией миелиновой оболочкой и малым поперечным диаметром аксонов.

NanoKnife можно использовать для абляции больших объемов опухолевой ткани, при этом процесс остается управляемым и образуется четкая граница между пораженной и интактной тканями. Требуется дальнейшая отработка показаний к применению данной технологии при различных видах опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Необратимая* электропорация метастазов колоректального рака в печень с использованием системы “NanoKnife” / Д. Н. Панченков, Ю. В. Иванов, Д. Ю. Пикунев [и др.] // Клиническая практика. — № 1. — 2013. — С. 37–42.
2. *Ablation of Perivascular Hepatic Malignant Tumors with Irreversible Electroporation* / T. P. Kingham, A. M. Karakar, M. I. D’Angelica [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 2012, Sep. — Vol. 215 (3). — P. 379–387.
3. *Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation* / E. W. Lee, C. Chen, V. E. Prieto [et al.] // Radiology. — 2010. — Vol. 255. — P. 426–433.
4. *AngioDynamics. NanoKnife System* [Electronic resource]. — Latham, N. Y. : AngioDynamics, 2011. — Access mode : <http://www.angiodynamics.com/products/nanoknife>
5. *Ball C. Irreversible electroporation: A new challenge in ‘out of operating theater’ anesthesia* / C. Ball, K. R. Thomson, H. Kavnoudias // Anesth Analg. — 2010. — Vol. 110 (5). — P. 1305–1309.
6. *Bloom M. Physical properties of the fluid bilayer component of cell membranes* / M. Bloom, E. Evans, O. G. Mouristen // Q. Rev. Biophys. — 1991. — Vol. 24. — P. 293–397.

7. *Breton M.* Microsecond and nanosecond electric pulses in cancer treatments / *M. Breton, L. M. Mir* // *Bioelectromagnetics.* – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 106–123.
8. *Crowley J. M.* Electrical breakdown of biomolecular lipid membranes as an electromechanical instability / *J. M. Crowley* // *Biophys. J.* – 1973. – Vol. 13. – P. 711–724.
9. *Davalos R. V.* Tissue ablation with irreversible electroporation / *R. V. Davalos, I. L. Mir, B. Rubinsky* // *Ann Biomed Eng.* – 2005, Feb. – Vol. 33 (2). – P. 223–231.
10. *Diederich A.* Influence of surface charges on the rupture of black lipid films / *A. Diederich, G. Bahr, M. Winterhalter* // *Phys. Rev. E.* – 1998. – Vol. 58. – P. 4883–4889.
11. *Dupuy D. E.* Irreversible electroporation in a Swine lung model / *D. E. Dupuy, B. Aswad, T. Ng* // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2011. – Vol. 34. – P. 391–395.
12. *Electrical breakdown of BLM: main experimental facts and their qualitative discussion* / *I. G. Abidor, V. B. Arakelyan, L. V. Chernomordik [et al.]* // *Bioelectrochem. Bioenerg.* – 1979. – Vol. 6. – P. 37–52.
13. *Electroporation of mammalian skin: a mechanism to enhance transdermal drug delivery* / *M. R. Prausnitz, V. G. Bose, R. Langer, J. C. Weaver* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90. – P. 10504–10508.
14. *Golzio M.* Direct visualization at the single-cell level of electrically mediated gene delivery / *M. Golzio, J. Teissie, M. P. Rols* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 1292–1297.
15. *Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans* / *K. R. Thomson, W. Cheung, S. J. Ellis [et al.]* // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2011. – Vol. 22 (5). – P. 611–621.
16. *Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma* / *Y. Guo, Y. Zhang, R. Klein [et al.]* // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70. – P. 1555–1563.
17. *Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: A first-in-man phase I clinical study* / *M. Pech, A. Janitzky, J. J. Wandler [et al.]* // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2011. – Vol. 34 (1). – P. 132–138.
18. *Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma* / *R. C. Martin 2nd, R. McFarland, S. Ellis, V. Velanovich* // *J. Am. Coll. Surg.* – 2012, Sep. – Vol. 215 (3). – P. 361–369.
19. *Irreversible electroporation in porcine liver: acute computed tomography appearance of ablation zone with histopathologic correlation* / *Y. J. Lee, D. S. Lu, F. Osuagwu, C. J. Lassman* // *Comput Assist Tomogr.* – 2013, Mar-Apr. – Vol. 37 (2). – P. 154–158.
20. *Koronkiewicz S.* Programmable chronopotentiometry as a tool for the study of electroporation and resealing of pores in bilayer lipid membranes / *S. Koronkiewicz, S. Kalinowski, K. Bryl* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – Vol. 1561. – P. 222–229.
21. *Lee R. C.* Electrical injury mechanisms: dynamics of the thermal response / *R. C. Lee, M. S. Kolodney* // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1987. – Vol. 80. – P. 663–671.
22. *Lee E. W.* Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy / *E. W. Lee, S. Thai, S. T. Kee* // *Gut Liver.* – 2010. – Vol. 4 (suppl. 1). – P. S99–S104.
23. *Lewis T. J.* A model for bilayer membrane electroporation based on resultant electromechanical stress / *T. J. Lewis* // *IEEE Trans. Dielec. Elec. Insul.* – 2003. – Vol. 10. – P. 769–777.
24. *Molecular dynamics simulation of pore formation in phospholipid bilayers by mechanical force and electric fields* / *D. P. Tieleman, H. Leontiadou, A. E. Mark, S. J. Marrink* // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 6382–6383.
25. *Needham D.* Electro-mechanical permeabilization of lipid vesicles / *D. Needham, R. M. Hochmuth* // *Biophys. J.* – 1989. – Vol. 55. – P. 1001–1009.
26. *Osmotic properties of large unilamellar vesicles prepared by extrusion* / *B. L. S. Mui, P. R. Cullis, E. A. Evans, T. D. Madden* // *Biophys. J.* – 1993. – Vol. 64. – P. 443–453.
27. *Reversible electrical breakdown of lipid bilayers: formation and evolution of pores* / *R. W. Glaser, S. L. Leiken, L. V. Chernomordik [et al.]* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1988. – Vol. 940. – P. 275–287.
28. *Rubinsky B.* Irreversible electroporation in medicine / *B. Rubinsky* // *Technol. Cancer. Res. Treat.* – 2007. – Vol. 6 (4). – P. 255–260.
29. *Rubinsky B.* Irreversible electroporation: a new ablation modality clinical implications / *B. Rubinsky, G. Onik, P. Mikus* // *Technol Cancer Res Treat.* – 2007. – Vol. 6. – P. 37–48.
30. *Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures* / *R. Cannon, S. Ellis, D. Hayes [et al.]* // *J. surg. Oncol.* – 2013, Apr. – Vol. 107 (5). – P. 544–549. doi: 10.1002/jso.23280. Epub 2012 Oct 22.
31. *Schmolka I. R.* Physical basis for polaxamer interactions / *I. R. Schmolka* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 720. – P. 92–97.
32. *Teissie J.* In vivo gene expression: combining hydrodynamic based transfection and electrotransfer / *J. Teissie* // *Trends Biotechnol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 487–488.
33. *The effects of gramicidin on the electroporation of lipid bilayers* / *G. C. Troiano, K. J. Stebe, R. M. Raphael, L. Tung* // *Biophys. J.* – 1999. – Vol. 76. – P. 3150–3157.
34. *The electrical breakdown of cell and lipid membranes: the similarity of phenomenologies* / *L. V. Chernomordik, S. I. Sukharev, S. V. Popov [et al.]* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1987. – Vol. 902. – P. 360–373.
35. *Tieleman D. P.* The molecular basis of electroporation / *D. P. Tieleman* // *BMC Biochem.* – 2004. – Vol. 5. – P. 10.
36. *Tsong T. Y.* Voltage modulation of membrane permeability and energy utilization in cells / *T. Y. Tsong* // *Biosci. Rep.* – 1983. – Vol. 3. – P. 487–505.
37. *Tsong T. Y.* Electroporation of cell membranes / *T. Y. Tsong* // *Bophys. J.* – 1991. – Vol. 60 (2). – P. 297–306.
38. *U. S. Food and Drug Administration (FDA). Nanoknife System. Low Energy Direct Current Thermal Ablation System. 510(k) No. K102329. Silver Spring, MD: FDA; October 24, 2011.*
39. *Voltage-induced nonconductive pre-pores and metastable single pores in unmodified planar lipid bilayer* / *K. C. Melikov, V. A. Frolov, A. Shcherbakov [et al.]* // *Biophys. J.* – 2001. – Vol. 80. – P. 1829–1836.
40. *Water permeability and mechanical strength of polyunsaturated phosphatidylcholine bilayers* / *K. Olbrich, W. Rawicz, D. Needham, E. Evans* // *Biophys. J.* – 2000. – Vol. 79. – P. 321–327.

УДК 616.083-089

Н. Р. Баязитов, Д. Н. Баязитов, А. Б. Бузиновский,
А. В. Ляшенко

ТЕХНОЛОГИЯ NANOKNIFE В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В обзоре данных литературы рассмотрена технология абляции злокачественных новообразований мягких тканей — NanoKnife. Приведены биофизические основы реализации данной технологии, описаны закономерности развития необратимой электропорации мембраны опухолевой клетки. Приведены результаты применения NanoKnife в эксперименте и в клинических условиях, показаны преимущества перед существующими абляционными технологиями, проанализированы показания к применению NanoKnife.

Ключевые слова: NanoKnife, необратимая электропорация, злокачественные опухоли мягких тканей.

UDC 616.083-089

N. R. Bayazitov, D. N. Bayazitov, A. B. Buzynovskii,
A. V. Liashenko

NANOKNIFE TECHNOLOGY IN THE TREATMENT OF TUMORS OF SOFT TISSUES

New technology of malignant tumors ablation which is known as NanoKnife is discussed in this review. The biophysical basis of the realization of such a technology along with the description of the irreversible membrane electroporation have been delivered. The results on the NanoKnife usage both under experimental and clinical conditions as well as advantages of this method and indications for the usage of NanoKnife have been also discussed.

Key words: NanoKnife, not-reversible electroporation, malignant tumors of soft tissues.

*Передплацуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї