

*О.И. Кит<sup>1</sup>, Е.М. Франциянц<sup>1</sup>, Л.С. Козлова<sup>1</sup>, А.Л. Терпугов<sup>2</sup>*

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРИПСИНОВЫХ ПРОТЕИНАЗ И КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ТКАНИ ПОЛИПОВ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА**

<sup>1</sup>ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону; <sup>2</sup>МЛПУЗ "Городская больница № 6", 344025, г. Ростов-на-Дону

*Изучали перифокальную ткань злокачественной опухоли и полипов нижних отделов толстого кишечника. Установлено, что трипсиноподобные протеиназы, умеренно активированные в перифокальной зоне полипов, могут выполнять функции санации и защиты этой области, препятствуя свободному проникновению метаболитов из головки полипа в окружающие ткани. Кининовая система в исследованных участках полипов активирована по физиологическому типу, с увеличением содержания прекалликреина и ростом активности карбоксипептидаз. Сделано заключение о том, что решающим моментом в изменении статуса новообразования может оказаться сохранение или нарушение равновесия взаимодействия трипсиноподобных протеиназ и кининовой системы со смежными системами регуляции гомеостаза органа. Предполагается, что нарушение физиологического баланса в активности кининовой системы и трипсиноподобных протеиназ перифокальной ткани полипов может повлечь за собой их озлокачествление.*

**Ключевые слова:** толстый кишечник, полипы, злокачественные опухоли, перифокальная ткань, кининовая система.

INTERACTION OF TRYPSIN PROTEINASES AND KININ SYSTEM IN PERIFOCAL TISSUE OF POLYPS AND MALIGNANT TUMORS OF THE COLON

*O.I. Kit<sup>1</sup>, Ye.M. Frantsiyants<sup>1</sup>, L.S. Kozlova<sup>1</sup>, A.L. Terpugov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Rostov scientific and research institute of oncology of the Ministry of Health of Russia, 344037, Rostov-on-Donu, Russian Federation; <sup>2</sup>City hospital №. 6, Rostov-on-Donu, Russian Federation

*Perifocal tissue of malign tumor and polyps of the colon lower part were studied. It has been determined that trypsin-like proteinases which are moderately activated in perifocal area of polyps can perform sanitation and protection functions for this area, preventing free penetration of metabolites from the polyp head into surrounding tissues. In the studied areas of polyps, kinin system is physiological type activated, with increased content of prekallikrein and growing activity of carboxypeptidases. The conclusion has been made that the turning point in change of neoplasm status may prove to be keeping or disturbing balance of the trypsin-like proteinases and kinin system interacting with the adjacent organ homeostasis regulation systems. Supposedly, disturbing the physiological balance in activity of kinin system and trypsin-like proteinases of perifocal tissue of polyps can entail malignization thereof.*

**Key words:** colon, polyps, malign tumors, perifocal tissue, kinin system.

Существуют различные теории этиологии и патогенеза полипов и полипоза желудочно-кишечного тракта, причем в пользу воспалительной теории приведено много экспериментальных данных и клинических наблюдений [1]. Однако единого мнения пока не сложилось. Не вызывает сомнений только то, что происходит это в связи с нарушением пластических процессов в стенке кишечника. При нарушении закономерностей роста эпителия (рост, отмирание, дальнейший рост и т. д.) возникают изменения, сначала на молекулярном уровне, а позже и на клеточном [2]. Единой теории этиологии и патогенеза полипов желудочно-кишечного тракта пока не существует. Чаще всего полипы растут бессимптомно, за исключением незначительного кровотечения, которое является обычно скрытым. При диффузном и тотальном полипозе установлены снижение протромбинового индекса, у некоторых больных до 60%, гипопротеинемия, метаболический ацидоз и общая интоксикация.

Для корреспонденции: *Козлова Лариса Степановна* — канд. биол. наук, доц., ст. науч. сотр. гормональной лаб.; 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, лабораторный корпус, e-mail: super.gormon@ya.ru.

Злокачественное перерождение полипа — одно из самых опасных осложнений полипоза. Процент малигнизации полипов, по данным различных авторов, неодинаков, о чем также свидетельствуют данные статистики. При диффузном полипозе толстой кишки частота возникновения рака заметно нарастает от слепой кишки к прямой [2]. Принято считать, что одной из причин рака толстой кишки является злокачественное перерождение полипов этого органа [3]. По данным разных авторов, озлокачествление полипов наблюдается до 56% случаев. Некоторые авторы устанавливают зависимость между числом полипов и их малигнизацией [4]. При озлокачествлении полипов отмечается увеличение тромбопластиновой активности, повышение свертываемости крови [2, 3]. Свертывающая система — одна из составляющих контактной системы, регулятором которой является калликреин-кининовая система (ККС), присутствующая, помимо крови, практически во всех тканях организма [5]. Определение высокоспецифичной кининогеназы — калликреина (КК) дает информацию не только о напряженности процессов кининообразования, но и об их влиянии на смежные системы и биологическом действии на клетки и ткани. Инактивация биополипептидов — кининов в организме осуществляется в

Таблица 1

## Кининовая система в ткани злокачественных опухолей и полипов толстого кишечника

Показатель, мкМ на 1 г ткани	Линия резекции опухоли	Линия резекции полипов	Перифокальная ткань опухоли	Перифокальная ткань полипов
АТП	142±6,8	159±9,4	392,0±17,8*	194±9,2*,**
Кк	38,8±2,0	57,8±3,1***	66,4±2,9*	67,6±3,6*( <i>p</i> =0,05)
ПКк	95,4±4,3	127±6,4***	84,6±4,5*( <i>p</i> =0,05)	134±6,1**
КПН	3,0±0,2	2,50±0,2***	1,46±0,1*	3,85±0,3*,**
<b>Коэффициенты баланса взаимосвязанных показателей</b>				
АТП/Кк	3,7±0,2	2,8±0,2***	5,9±0,3*	2,9±0,2**
ПКк/Кк	2,7±0,2	2,6±0,2	1,37±0,1*	2,2±0,1*,**
Кк/КПН	16,6±0,9	26,7±1,4***	79,7±4,1*	15,7±0,9*,**

Примечание. \* — различия достоверны по отношению к соответствующей ткани линии резекции (*p* < 0,01); \*\* — различия достоверны по отношению к данным перифокальной ткани опухоли (*p* < 0,01); \*\*\* — различия достоверны между образцами ткани линии резекции полипов и опухоли (*p* < 0,01).

течение нескольких десятков секунд благодаря наличию карбоксипептидаз невысокой специфичности. ККС как система адаптации и защиты является обязательным участником всех воспалительных процессов, от ее метаболизма зависят функции и эффекты фибринолиза, свертывания, цитокинов, факторов роста, комплемента и т.д. [5]. Мы надеемся, что результаты исследования помогут уточнить некоторые механизмы метаболических сдвигов в перифокальной ткани полипов и злокачественных опухолей нижних отделов толстого кишечника, поскольку именно эта область является зоной роста обоих видов новообразований.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния трипсиновых протеиназ и ККС в перифокальной ткани полипов и злокачественных опухолей нижних отделов толстого кишечника.

### Материал и методы

Проведено изучение ткани злокачественных опухолей и полипов сигмовидной и прямой кишки у 57 больных, оперированных в отделении хирургии и колопроктологии ростовской больницы № 6. Из указанного количества больных 29 имели диагноз: полипы сигмовидной или прямой кишки (15 мужчин и 14 женщин 39—70 лет), 28 были с диагнозом: злокачественная опухоль сигмовидной или прямой кишки (17 мужчин и 11 женщин 46—70 лет, T<sub>3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0-2</sub>). Для определения показателей ККС из хирургического материала удаленных полипов выделяли собственно полип, его перифокальную зону и условно-здоровую ткань (линию резекции). Хирургический материал опухоли, доставленный из операционной, разделялся на опухолевый очаг, перифокальную зону опухоли и условно-здоровую ткань — линию резекции. В выделенных образцах перифокальной ткани и линии резекции исследованы активность трипсиноподобных протеиназ (АТП), компонентов ККС: активность Кк, содержание прекалликреина (ПКк), активность карбоксипептидазы N (КПН) [6]. С целью корректной интерпретации полученных числовых значений для каждого образца ткани вычисляли коэффициенты балансa взаимосвязанных компонентов ККС и АТП. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании установлено, что актив-

ность трипсиновых протеиназ в перифокальной ткани и опухоли, а также в полипах отличалась от таковой в их линии резекции в 2,8 раза и на 22% соответственно (см. таблицу). В пределах обоих видов ткани линии резекции достоверных различий АТП не обнаружено. Активность Кк, напротив, в ткани линии резекции опухоли была на 49% ниже, чем в аналогичной ткани полипов. В образцах обоих видов перифокальной ткани активность Кк практически не различалась (см. таблицу).

Содержание ПКк и активность КПН имели достоверные различия во всех образцах исследованной ткани. Так, в ткани линии резекции опухоли количество профермента было на 33,1% ниже, чем в таковой полипов, как и в перифокальном материале злокачественной опухоли — на 58,4% ниже, чем в аналогичных образцах полипов. Активность КПН в линии резекции злокачественной опухоли была на 20% достоверно выше, чем в аналогичной ткани полипов, и наоборот, этот показатель в перифокальной ткани опухоли был ниже в 2,6 раза, чем в такой же ткани полипов (см. таблицу).

Результаты, полученные при исследовании образцов перифокальной ткани опухоли и перифокальной ткани полипов, свидетельствуют о глубоких различиях в степени активации трипсиноподобных протеиназ и типах активации ККС в указанном материале.

Застой животных белков и жиров приводит к образованию в кишечнике канцерогенных веществ, нарушающих обновление эпителиальных клеток слизистой и являющихся генотоксическими факторами [7]. Экспрессия онкогенов проявляется в увеличении синтеза онкобелков и/или в синтезе структурно-измененных белков [8]. Это оказывает влияние на состояние протеолитической активности, и особенно ККС, сначала слизистой, а позже и всех слоев стенки толстого кишечника. Активирующие факторы (токсические вещества, измененные белки и др.) непосредственно воздействуют на ККС, опосредованно превращают трипсиноген в трипсин, который сам становится активатором проферментов. Трипсин и вся группа других ферментов трипсинового типа переваривают клеточные мембраны, способствуют выходу лизосомальных гидролаз и углублению клеточных деструкций. Трипсиноподобные ферменты вызывают также протеолитический некробиоз клеток, что приводит к нарушению целостности стенок микрососудов, микрокровозлияниям и способствует распространению ферментного аутолиза [7, 9, 10].

В перифокальной зоне опухоли баланс АТП/Кк был повышен на 59,5%, относительно линии ее резекции (см. таблицу). Доля активного Кк в суммарной активно-

сти трипсиновых протеиназ перифокальной ткани злокачественной опухоли была на 61,5% ниже, чем в линии ее резекции. При сравнении степени увеличения активности Кк и остальных трипсиноподобных протеиназ в перифокальной ткани злокачественной опухоли становится очевидным значительное преимущество АТП. Следовательно, в наблюдаемых метаболических изменениях перифокальной зоны злокачественной опухоли приоритетна активность таких ферментов, как трипсин, плазмин, эластаза, коллагеназа, некоторых компонентов комплемента, имеющих такую же природу, и др. Указанные протеиназы принимают участие в разрыхлении межклеточного матрикса, деградации мембран, тем способствуя миграции клеток и прогрессированию злокачественного новообразования [7, 11–14]. Баланс ПКк/Кк в перифокальной ткани злокачественной опухоли ниже, чем в линии резекции, на 97,1%, что свидетельствует об истощении ПКк и нарушении его своевременного синтеза. С другой стороны, баланс Кк/КПН в указанном образце увеличился в 4,8 раза за счет существенного роста активности Кк и резкого снижения активности КПН. Результаты исследования ткани стенки толстой кишки, в которой развивалась злокачественная опухоль, свидетельствуют о значительном повышении активности трипсиноподобных протеиназ, истощении ККС и нерегулируемой продукции свободных кининов в ткани перифокальной зоны опухоли. Известно, что в молекуле кининов имеются участки, представляющие собой неактивный фактор некроза опухоли, активирующийся после освобождения кининов [5]. Молекулы всех тканевых Кк содержат факторы роста, поэтому несомненно участие Кк в регуляции пролиферации клеток и развитии опухолевого процесса [15].

Умеренная активность трипсиноподобных протеиназ, ограниченная перифокальной зоной полипов, вероятно, не наносила серьезного ущерба метаболизму этой области, обеспечивая активный обмен между взаимосвязанными участниками и элиминацию шлаков, что защищало и сам полип, и окружающие ткани. Кк в исследованных участках полипов активирован также умеренно с небольшим, но достоверным увеличением содержания ПКк и значительным ростом активности КПН (см. таблицу). Благодаря этому биологическая активность образующихся свободных кининов в участках ткани, полученной при резекции полипа, постоянно контролировалась карбоксипептидазами. Доказательством служат коэффициенты баланса взаимосвязанных компонентов ККС и АТП, представленные в таблице. Соотношение активности группы АТП и Кк (АТП/Кк) практически одинаково в условно-здоровой и перифокальной тканях, окружающих полип. Однако полипы не безобидны, при длительном существовании их клетки могут озлокачествляться. В среднем каждый пятый полип перерождается в рак [2, 7].

Сравнение данных перифокальной ткани полипов с перифокальной тканью злокачественной опухоли показало, что в последней увеличение АТП более выражено в 7,1 раза. Установлены достоверные различия между коэффициентами соотношения ПКк/Кк перифокальной ткани полипов выше на 60,6%, чем в соответствующей ткани злокачественных опухолей (см. таблицу). Доля активного Кк в АТП одинакова в перифокальной ткани полипов и их условно-здоровой ткани, чего не наблюдалось в перифокальной ткани злокачественной опухоли. Различия в активности КПН перифокальной зоны полипов и опухолей (см. таблицу) отразились и на коэффициентах ее баланса с Кк. Так, соотношение Кк/КПН

снижено в перифокальной ткани полипов на 70,1% относительно их линии резекции за счет высокой КПН. Напротив, в перифокальной ткани опухоли соотношение Кк/КПН увеличено в 4,8 раза относительно линии ее резекции в связи с резко пониженной КПН.

## Заключение

В настоящем исследовании трипсиноподобные протеиназы, умеренно активированные в перифокальной зоне полипов, могут выполнять, скорее всего, функции санации и защиты, создавая своеобразную буферную зону, препятствующую свободному проникновению метаболитов из головки полипа в окружающие ткани. Что касается ККС в исследованных участках полипов, то налицо физиологический тип ее активации с увеличением содержания ПКк и ростом активности КПН. Между тем биологическая активность образующихся свободных кининов в участках полипа, включая линию резекции, находилась под постоянным контролем, что, скорее всего, являлось одной из важнейших причин, сохраняющих "доброкачественность" полипов. В то же время это не исключает риска искажения процессов пролиферации и дифференцировки под влиянием генотоксических факторов, экспрессии онкогенов, освобождающихся фактора некроза опухоли и цитокинов при активации ККС, даже физиологической, что стимулирует экспрессию VEGF и ангиогенез. Возможно, решающим моментом окажется равновесие взаимодействия трипсиноподобных протеиназ и компонентов ККС между собой и со смежными системами регуляции гомеостаза. Допустимо предположение о том, что нарушение физиологического баланса в активности ККС и АТП тканей полипов может повлечь за собой и их озлокачествление.

Результаты изучения характера изменений ККС указывают на важную роль местных нарушений кининогена при новообразованиях и обосновывают необходимость его дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А.Ю. Эволюция взаимодействий клеток с внеклеточным матриксом в канцерогенезе. Биохимия. 2008; 73 (7): 915–24.
2. Юхтин В.И. Полипы ободочной кишки. Available at: [http://www.medchitalka.ru/polipy\\_zheludochno-kishechnogo\\_trakta/polipy\\_obodochnoy\\_kishki/19687.html](http://www.medchitalka.ru/polipy_zheludochno-kishechnogo_trakta/polipy_obodochnoy_kishki/19687.html) /2012/9.
3. Озлокачествление полипов толстой кишки. Available at: <http://medicalplanet.su/diagnostica/329.html> /2011/8.
4. Смолякова Р.М., Яськевич Л.С., Касьянова Т.С. Клинические, молекулярные и генетические аспекты рака ободочной кишки. РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, ГУО БелМАПО, г. Минск. Available at: [\\_html\\_www\\_journal\\_oj6\\_smolyakova](http://www_journal_oj6_smolyakova) /2010/9.
5. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор). Available at: [http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163\\_r.htm](http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm) /2008/6.
6. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Определение активности калликреина и калликреиногена в сыворотке крови человека / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина; 1977: 66–70.
7. Kondo V., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer. Cancer Metastas. Rev. 2004; 23: 29–39.
8. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
9. Ludwig T., Ossig R., Graessel S. et al. The electrical resistance breakdown assay determines the role of proteinases in tumor cell invasion. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2002; 283: 319–27.
10. McIntyre J.O., Matrisian L.M. Molecular imaging of proteolytic activity in cancer. J. Cell. Biochem. 2003; 90 (6): 1081–87.

11. Капустина И.Н., Сидорова И.С. Межклеточное взаимодействие в васкуляризации и прогрессии опухолей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2004; 2: 48—52.
12. Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Григоров С.В., Горбунова Т.А. Кининовая система перифокальной зоны злокачественной опухоли головного мозга. В кн.: Сидоренко Ю.С., ред. Современные возможности воздействия фармакотерапии на рост опухоли и процессы метастазирования. Ростов н/Д: ЗАО "Ростиздат"; 2011: 155—61.
13. Frohlich E. Proteasen in malignomen. Dtsch. Med. Wschr. 2004; 129 (8): 391—5.
14. Wolf K., Wu Yi L., Liu Yueying, Geiger J., Tam E., Overall Ch., Stack M. S., Friedl P. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. Nature Cell Biol. 2007; 9 (8): 893—904.
15. Боброва Т.С. Семейство калликреиновых генов человека: биология и роль в развитии рака яичников и других заболеваний. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006; 17 (4): 3—11.
6. Paskhina T.S. Determining the activity of kallikrein and kallikreinogen in human blood serum / T.S. Paskhina, A.V. Krinskaya. Ed. V.N. Orekhovich. M.: Meditsina. 1977: 66—70 (in Russian).
7. Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer. Cancer Metastasis Rev. 2004; 23: 29—39.
8. Kishkun A.A. Biological age and aging: possibilities of identification and ways for correction: a manual for doctors. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
9. Ludwig T., Ossig R., Graessel S. et al. The electrical resistance breakdown assay determines the role of proteinases in tumor cell invasion. Amer. J. physiol. Renal. Physiol. 2002; 283: 319—27.
10. McIntyre J. Oliver; Matrisian Lynn M. Molecular imaging of proteolytic activity in cancer. J. Cell. Biochem. 2003; 90 (6): 1081—7.
11. Kapustina I.N., Sidorova I.S. Cell-to-cell interaction in vascularization and proliferation of tumors. Issues of biol., med. and pharm. Chemistry. 2004; 2: 48—52 (in Russian).
12. Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Grigorov S.V., Gorbunova T.A. Kinin system of perifocal area of malign tumor of brain. Ed. Yu.S. Sidorenko State-of-the-art opportunities of effect of pharmacotherapy on the tumor growth and metastasing processes: collected works. Rostov-on-Don: ZAO "Rostizdat". 2011 (in Russian).
13. Frohlich E. Proteasen in Malignomen. DMW: Deutsche med. Wochenschr. 2004; 129 (8): 391—5.
14. Wolf Katarina, Wu Yi L., Liu Y., Geiger J., Tam E., Overall Ch., Stack M. Sharon, Friedl P. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. Nature Cell Biol. 2007; 9 (8): 893—904.
15. Bobrova T.S. Family of human kallikrein genes: biology and role in development of ovarian cancer and other diseases. Journal of N.N. Blokhin RONTs RAMS. 2006; 17 (4): 3—11 (in Russian).

## REFERENCES

1. Aleksandrova A. Yu. Evolution of interaction of cells with the extracellular matrix in carcinogenesis. Biochemistry. 2008; 73 (7): 915—24 (in Russian).
2. Yukhtin V.I. Colon polyps. Available at: [http://www.medchitalka.ru/polipy\\_zheludochno-kishechnogo\\_trakta/polipy\\_obodochnoy\\_kishki/19687.html](http://www.medchitalka.ru/polipy_zheludochno-kishechnogo_trakta/polipy_obodochnoy_kishki/19687.html) 2012/9 (in Russian).
3. Malignization of polyps of the large intestine. Available at: <http://medicalplanet.su/diagnostica/329.html> (in Russian).
4. Smolyakova R.M., Yas'kevich L.S., Kas'yanova T.S. Clinical, molecular and genetic aspects of colon cancer // N.N. Aleksandrov RNPTs OMR, GUO BelMAPO, Minsk. // Source: [http://www\\_journal\\_oj6\\_smolyakova](http://www_journal_oj6_smolyakova) 2010/9 (in Russian).
5. Yarovaya G.A. Kallikrein-kinin system: new facts and concepts (review). [http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163\\_r.htm](http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm) 2008/6 (in Russian).

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-006.6-089.87:615.832.98.015.2:615.832.7]-091.8

В.Х. Самедов<sup>1</sup>, Л.А. Налескина<sup>2</sup>, В.Д. Захарычев<sup>1</sup>**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КАРЦИНОМЕ ГЕРЕНА ПОСЛЕ КРИОДЕСТРУКЦИИ, ЛОКАЛЬНОЙ СВЧ-ГИПЕРТЕРМИИ И ИХ КОМБИНАЦИИ**

<sup>1</sup>НМАПО "Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика" Минздрава Украины, 04112, г. Киев, Украина; <sup>2</sup>"Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого" НАН Украины, 03022, г. Киев, Украина

*Проведены морфологические и морфометрические исследования карциномы Герена после ее криодеструкции, локальной СВЧ-гипертермии и их комбинации. Комбинированное воздействие проявлялось снижением адгезии опухолевых клеток, увеличением площади некротической ткани и более выраженным ангионекрозом по сравнению с самостоятельным применением криодеструкции или СВЧ-гипертермии. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной деструкции опухолевой ткани карциномы Герена при комбинированном использовании низких температур и СВЧ-гипертермии.*

Ключевые слова: криодеструкция, СВЧ-гипертермия, карцинома Герена, морфологические исследования.

MORPHOLOGICAL CHANGES DURING GEREN CARCINOMA AFTER CRYOABLATION, A LOCAL MICRO-WAVE HYPERTHERMIA AND THEIR COMBINATION

V.H. Samedov<sup>1</sup>, L.A. Naleskina<sup>2</sup>, V.D. Zakharychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk Ministry of Health of Ukraine, 04112, Kiev, Ukraine; <sup>2</sup>R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, 03022, Kiev, Ukraine