

НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К АКТИВИЗАЦИИ МЕХАНИЗМОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АНАЛОГИ КАТЕГОРИЙ СИНЕРГЕТИКИ

© 2016 г. Г.В. Жукова, А.И. Шихлярова, А.В. Солдатов*, Т.А. Баргенева, В.И. Петросян**, Т.Н. Гудцова, М.И. Брагина, О.Е. Положенцев*, Е.А. Шейко, Н.М. Мащенко, Е.А. Ширнина, Е.Ю. Златник, Т.А. Куркина

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения РФ, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

*Международный исследовательский центр «Интеллектуальные материалы» Южного федерального университета, 344000, Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 5;

**НПО «Телемак», 410040, Саратов, пр. 50 лет Октября, 101/1

E-mail: galya_57@mail.ru

Поступила в редакцию 02.12.15 г.

Представлен краткий обзор способов активизации механизмов противоопухолевой резистентности, разработанных на основе представлений о периодической системе общих неспецифических адаптационных реакций организма. Изложены принципы формирования эффективных воздействий с использованием электромагнитных излучений и биологически активных веществ. Показана аналогия между критериями и представлениями теории адаптационных реакций и некоторыми понятиями и категориями синергетики. Рассматриваются особенности динамики исследованных показателей при эффективных воздействиях. Показан антистрессорный характер системного действия наночастиц-ферритмагнетиков на организм животных с перививными опухолями. Обсуждаются возможные механизмы регрессии опухолей крупных размеров под влиянием двух разных факторов – модулированных электромагнитных излучений и наночастиц магнетита. Анализируются случаи смены параметра порядка при развитии состояний антистрессорной ареактивности и регрессии экспериментальных опухолей под влиянием комбинированного электромагнитного воздействия.

Ключевые слова: антистрессорные адаптационные реакции, противоопухолевая резистентность, регуляторные процессы, параметры порядка, электромагнитные излучения, наночастицы магнетита.

Поиск эффективных методов подавления злокачественного роста относится к числу остро актуальных медико-биологических проблем. Ее идеальным решением является создание технологий мобилизации естественных противоопухолевых механизмов, заблокированных вследствие регуляторных нарушений в организме и активизации собственных механизмов защиты опухоли. К сожалению, при разработке данной проблемы зачастую доминирует редуccionистский подход, ограничивающийся рассмотрением процессов на отдельных структурно-функциональных уровнях организма. Между тем указанная проблема, несомненно, требует целостного, холистического, подхода, предусмат-

ривающего выявление принципов управления неспецифической резистентностью организма. При этом под неспецифической резистентностью организма понимают *устойчивость организма к действию различных повреждающих факторов, обеспеченную эффективной работой его регуляторных систем*. В настоящее время такой подход в определенной мере может быть реализован в рамках активационной терапии – технологии, сформированной на основе теории общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР), разработанной в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте [1–3]. Основанием данной теории являются три открытия – открытие Г. Селье АР-стресса [4], открытие качественно отличных от стресса и друг от друга антистрессорных АР [5], а также открытие уровней реактивности организма, или периодической закономерности в реакции организма как целого

Сокращения: АР – адаптационная реакция, ЭМИ – электромагнитные излучения, ИНЧ – инфранизкочастотный, СВЧ – сверхвысокочастотный, КВЧ – крайне высокочастотный.

на изменение интенсивности действующего фактора любой природы в широком диапазоне [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытие антистрессорных адаптационных реакций и последующее развитие основных положений теории этих реакций было обеспечено результатами многолетней работы сотрудников Ростовского научно-исследовательского онкологического института под руководством Л.Х. Гаркави и Е.Б. Квакиной [1,2]. Экспериментальная часть исследований проведена на белых беспородных и линейных (Вистар) лабораторных крысах (несколько тысяч животных), полученных в питомнике «Рапполово» и Центральном питомнике лабораторных животных РАМН (пос. Андреевка), а также на животных местной разводки. При этом были использованы штаммы перевивных опухолей из Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, а также из банка клеточных линий Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАНУ. Перевивку опухолей осуществляли в соответствии с общепринятыми методами [7]. При проведении экспериментов соблюдали международные правила гуманного обращения с лабораторными животными [8]. Клинические исследования проводили у пациентов отделений РНИОИ, а также у больных различными хроническими заболеваниями неопухолевого генеза, проходивших лечение в больницах г. Ростова-на-Дону, Ростовской области и некоторых других регионов России, а также у сотрудников РНИОИ и ряда предприятий Ростова-на-Дону и Ростовской области.

Для осуществления активационной терапии были использованы низкоинтенсивные электромагнитные излучения (ЭМИ) различных частотных диапазонов – инфранизкочастотного (ИНЧ; аппараты серии «Полюс», «Спектр», «Градиент»), сверхвысокочастотного (СВЧ; аппарат «Акватон»), крайне высокочастотного (КВЧ; аппарат «Явь-1» с дополнительным ферритовым вентилем, модернизированный генератор Гб-37) и оптического (аппарат «Спектр-ЛЦ»). Кроме того, применяли динамическую нейростимулирующую терапию в варианте СКЭНАР-терапии (аппарат «СКЭНАР-97.1» с выносным электродом-расческой, СКЭНАР – самоконтролируемый энергонеироадаптивный регулятор). При этом в случае клинических исследований использовали только сертифицированную аппаратуру, получившую разрешение к применению Министерства здравоохранения России (ранее – СССР). Кроме того, проводили экспериментальное изучение системных и локальных (на опухоль) эффектов наночастиц-

ферритмагнетиков (магнетита с примесью маггемита, 10 ± 2 нм) в форме магнитной жидкости на водной основе «АМ-01» с олеиновой кислотой в качестве сурфактанта. При этом разведенную физиологическим раствором до нужной концентрации (3–12 мг/мл) магнитную жидкость вводили перитуморально.

Изменения на разных структурно-функциональных уровнях организма людей и животных изучали с помощью современных методов клинической лабораторной диагностики, гистологии, гистохимии (в том числе флуоресцентной гистохимии), световой и электронной микроскопии, цитологии и цитохимии, полярографии, иммунологии, электрофизиологии, экспериментальной физиологии, а также радиоизотопных методов.

ОСНОВНЫЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Представления о периодической системе общих неспецифических адаптационных реакций организма. Созданная в результате анализа и обобщения результатов экспериментальных и клинических исследований теория адаптационных реакций включает ряд представлений о структуре и закономерностях развития как об их структуре интегральных реакций организма [1,2]. Было показано, что, кроме АР-стресс, существуют по крайней мере три антистрессорные АР. Это реакция тренировки, вызываемая действием относительно слабых раздражителей, а также реакции спокойной и повышенной активации, вызываемые действием раздражителей «средней» силы (при интенсивности воздействия в случае повышенной активации несколько более высокой, чем в случае развития спокойной активации). Каждой из антистрессорных АР так же, как и АР-стресс, соответствует особый комплекс характерных изменений в нейроэндокринной и иммунной системах, а также на уровне клеточной энергетики (рис. 1). Таким образом, адаптационная реакция может влиять на состояние неспецифической резистентности организма. Особенно значительное повышение уровня неспецифической резистентности, как правило, наблюдается в случае развития АР повышенной активации. Следует отметить, что при заметном сходстве АР спокойной и повышенной активации эти реакции все же имеют системное различие на уровне активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проявляющееся в разном соотношении уровней глюко- и минералокортикоидных гормонов при рассматриваемых адаптационных реакциях, что определяет различие во влиянии этих реакций на острые и хронические воспалительные процессы [1,2]. Дополнительная характеристика системных регуляторных процес-

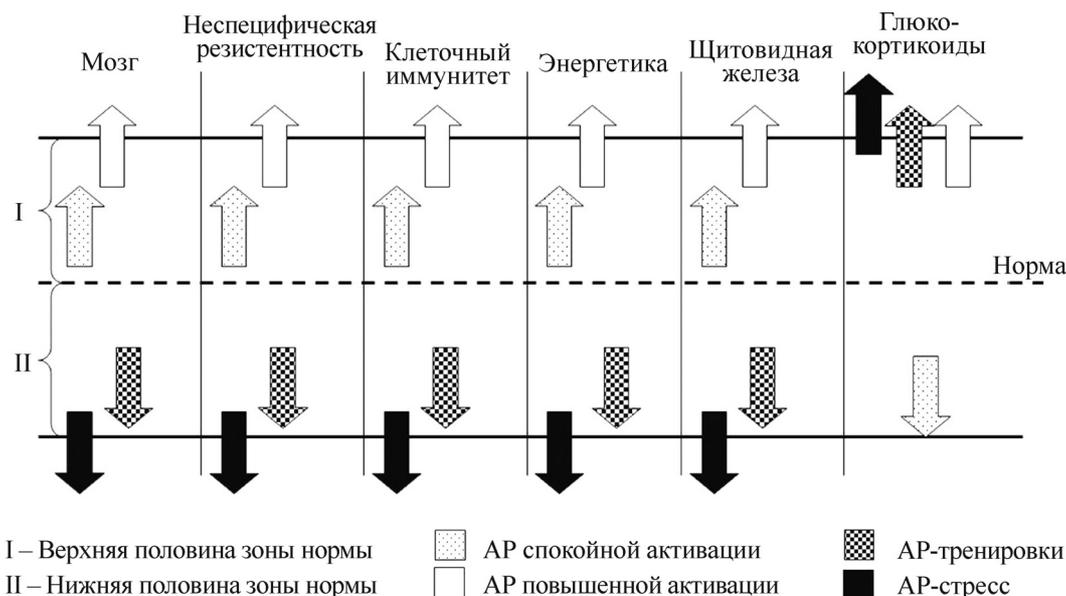


Рис. 1. Комплексные изменения в регуляторных системах разного уровня при развитии общих неспецифических адаптивных реакций организма (АР).

сов при развитии различных АР была получена в результате исследований уровня биогенных аминов в крови и некоторых структурах нейроэндокринной системы [9]. При этом также были показаны отличительные особенности АР спокойной и повышенной активации, обусловленные более высокой активностью секреторных и синтетических процессов в моноаминергических структурах и более выраженным сдвигом соотношения активности процессов синтеза и секреции моноаминов в сторону их синтеза в случае развития адаптивной реакции повышенной активации.

Другое важное положение теории АР связано с представлениями об уровнях реактивности организма, на которых могут развиваться АР-стресс и антистрессорные АР [1,2,6]. Воздействия, вызывающие различные адаптивные реакции, характеризуются определенными энергетическими, силовыми соотношениями. Величина коэффициента, отражающего соотношение интенсивности воздействий, вызывающих «соседние» АР в тетраде «АР тренировки – АР спокойной активации – АР повышенной активации – стресс-АР», составляет 1,1–1,3. По мере снижения или увеличения интенсивности действующего фактора тетрады АР закономерно повторяются. Таким образом, интенсивность воздействия «оценивается» организмом как в относительных «единицах» (характер АР), так и в абсолютных (уровень реактивности). При этом одноименные АР разных уровней реактивности, наряду со сходством в направленности изменений в иммунной и нейроэндокринной системах имеют различия, выраженность кото-

рых зависит от того, насколько сильно отличаются их уровни реактивности.

Так, антистрессорные АР высоких уровней реактивности (соответствующих слабым воздействиям) наиболее благоприятны для организма, поскольку их развитие характеризуется сбалансированностью (гармоничностью) регуляторных и энергетических процессов и способствует наиболее выраженному повышению неспецифической резистентности, особенно значительно в случае развития АР повышенной активации. Крайняя противоположность этим антистрессорным АР – АР-стресс низких уровней реактивности, вызываемая чрезвычайными по силе факторами. Эта АР наиболее тяжела для организма, и при продолжительном действии вызвавших ее факторов происходит истощение энергетических и функциональных резервов, развивается полиорганная недостаточность, что неизбежно приводит к гибели организма. АР-стресс высоких уровней реактивности гораздо мягче по своим проявлениям по сравнению с АР-стрессом низких уровней реактивности, но от этого данная АР не перестает быть стрессом и ее нельзя рассматривать как антистрессорную адаптивную реакцию, как некий «эустресс» (в более поздней терминологии Г. Селье). Направленность гормональных изменений, иммунодепрессия, преобладание катаболических процессов и нарушения регуляторных процессов, характерные для АР-стресса, сохраняются в определенной степени и на высоких уровнях реактивности. Антистрессорные АР низких уровней реактивности характеризуются признаками напряженности в функционировании ре-

T ₁	CA ₁	PA ₁	C ₁	Li	Be	B	C	N	O	F	Ne
T ₂	CA ₂	PA ₂	C ₂	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar
T ₃	CA ₃	PA ₃	C ₃	K	Ca	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
...

Рис. 2. Периодическая система общих неспецифических адаптационных реакций организма. Обозначения: Т – АР-тренировки; СА – АР спокойной активации; ПА – АР повышенной активации; С – АР-стресс; 1, 2, 3... – уровни реактивности организма, на которых развиваются аналогичные АР (по мере нарастания интенсивности воздействий).

гуляторных систем и некоторым сдвигом метаболизма в сторону катаболических процессов, а также развитием отдельных функциональных нарушений при сохранении основных соотношений в активности органов иммунной и нейроэндокринной систем. Наличие различающихся адаптационных реакций и уровней реактивности, на которых могут развиваться эти реакции, позволяет говорить об аналогии между периодической системой АР и периодической системой химических элементов (рис. 2).

Показатели структуры адаптационных реакций. Параметр порядка. Принципы активационной терапии. Большое значение имеет вопрос о показателях структуры АР. Было установлено, что сигнальным показателем характера АР может служить относительное число лимфоцитов в периферической крови человека и животных. Значения этого показателя сначала были определены для АР-стресс [4,10], а затем и для антистрессорных АР [1,2]. На рис. 3 показаны диапазоны значений относительного содержания лимфоцитов периферической крови, соответствующие разным АР у людей. Для животных (белых лабораторных крыс) установлены несколько иные соотношения между рассматриваемым показателем и характером АР, поскольку их лейкоцитарная формула отличается от лейкоцитарной формулы человека преобладанием лимфоцитов над нейтрофилами [1]. Следует заметить, что соответствие определенных значений процентного числа лимфоцитов характеру АР было установлено эмпирически и в настоящее время не имеет исчерпывающего теоретического объяснения. Границы диапазонов этого показателя, соответствующие разным АР, условны. Они могут немного (на 10–15%) сдвигаться в ту или иную сторону у некоторых людей и животных. В случае пограничных значений относительного числа лимфоцитов характер АР у экспериментальных животных может быть уточнен результатами гистологического анализа состояния органов иммунной и эндокринной системы. Таким образом, процент-

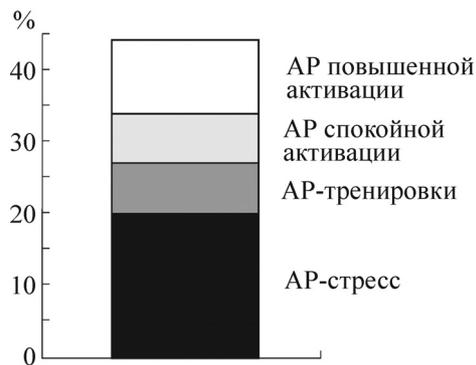


Рис. 3. Относительное число лимфоцитов периферической крови – сигнальный показатель характера адаптационных реакций – параметр порядка 1.

ное содержание лимфоцитов периферической крови отражает характер АР как определенный вариант нейроэндокринных взаимоотношений в организме и может рассматриваться в качестве обобщенной характеристики текущего функционального состояния. Как известно, такие интегральные показатели состояния сложных нелинейных диссипативных систем называют *параметрами порядка* [11,12].

Гематологические показатели могут в определенной мере охарактеризовать также и уровень реактивности, на котором развиваются АР. Так, была показана связь между напряженностью АР и отклонениями от нормальных значений процентного числа клеток лейкоцитарного ряда, за исключением лимфоцитов, а также общего содержания лейкоцитов и других форменных элементов крови и гемоглобина [2,13]. Таким образом, лейкоцитарная формула крови, подсчитанная на 200 клетках, в совокупности с рядом других широко используемых гематологических показателей позволяет оценить структуру АР и динамику адаптационного статуса в условиях физиологической нормы и при развитии патологических процессов в организме.

В настоящее время ведется поиск интегральных показателей адаптационного статуса, которые могли бы быть получены с помощью неинвазивных методов экспресс-диагностики. Ритмический и квазиритмический характер процессов, происходящих на различных структурно-функциональных уровнях, появление новых методов анализа гемодинамических процессов и выявление высокоинформативных диагностических критериев [14–16] позволяют говорить о перспективности спектральных и фазовых кардио- и пульсометрических характеристик для оценки структуры АР.

На основе представлений о многоуровневой системе АР были сформулированы принципы активационной терапии, позволяющие усили-

вать активизирующее влияние действующих факторов на неспецифическую резистентность организма людей и животных [2]. Среди них можно выделить наиболее общие, универсальные, принципы, которые включают:

- 1) целенаправленный вызов нужной антистрессорной АР;
- 2) воздействие на центральные регуляторные структуры;
- 3) минимизацию интенсивности воздействий (слабые воздействия, малые дозы);
- 4) изменение экспозиции (дозы) по алгоритмам активационной терапии;
- 5) сочетание центрального и локального (местного) воздействия;
- 6) комплексное использование различных (в том числе разномодальных) факторов.

Некоторые важные принципы отражают конкретную природу действующего фактора, химическую или физическую. Они предусматривают:

- использование электромагнитных излучений, имеющих биоэффективные частоты;
- формирование поличастотных воздействий;
- применение эффективных режимов модуляции;
- использование различных биологически активных веществ, имеющих множественные мишени;
- применение растворов биологически активных веществ и биологических жидкостей, модифицированных слабыми ЭМИ.

Факторы активационной терапии. Активационная терапия при злокачественном процессе в клинике и эксперименте. Наиболее часто в качестве факторов активационной терапии успешно используют слабые электромагнитные излучения инфранизкочастотного, сверхвысокочастотного, крайне высокочастотного и оптического диапазонов [17,18], а также биологически активные вещества, включающие адаптогены, гормоны, нейромедиаторы и регуляторные пептиды, субстраты процессов клеточной энергетики и другие средства метаболической терапии [2,3,19], биологические жидкости [20] и прочее. Указанные факторы активационной терапии могут использоваться как самостоятельно, так и в разных сочетаниях. Отдельного обсуждения требуют системные эффекты наночастиц оксидов железа, также связанные с развитием антистрессорных АР [21]. Низкоинтенсивные ЭМИ и биологически активные вещества применялись в качестве средств сопровождающей терапии при лечении онкологических заболеваний [2,3]. При этом достигалось повышение эффективности лекарственного и лучевого противоопухолевого лечения при значи-

тельном смягчении их токсического действия, а также снижалась частота развития послеоперационных осложнений.

Так, дополнение химиолучевой терапии глиом мозга магнитотерапией с локализацией воздействия на область гипоталамуса и зону операции оказывало выраженное антистрессорное действие, что способствовало улучшению динамики неврологического статуса, повышению непосредственного клинического эффекта и снижению частоты прогрессирования злокачественных глиом в ранние сроки (более трех раз). При этом наблюдалось значительное (более двух раз) увеличение двухлетней общей и безрецидивной выживаемости [22]. В случае использования оптико-магнитного воздействия при стандартной полихимиотерапии и аутогемохимиотерапии пациенток, страдавших метастазированным раком молочной железы стадии IIВ – IIIВ, развитие антистрессорных АР сопровождалось выраженными признаками активации метаболизма лимфоцитов крови и увеличения их энергетического обеспечения, а также повышением активности антиоксидантных систем. Использование комплексного электромагнитного воздействия приводило к достоверному увеличению общего регрессионного эффекта и снижению случаев прогрессирования процесса (не менее чем в 1,5 раза), а также повышению на 30% общей и бессобытийной выживаемости [23]. Аналогичные результаты были получены в случае применения активационной магнитотерапии при лечении больных раком легкого, а также пациентов с онкоурологическими заболеваниями [24,25]. Использование ЭМИ КВЧ с низкочастотной модуляцией сигналами биоэффективных частот у пациентов со злокачественными опухолями молочной железы, органов желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, а также применение у онкологических больных сочетанного воздействия ЭМИ КВЧ- и ИНЧ-диапазонов также способствовало повышению эффективности комплексного противоопухолевого лечения [26]. Это проявлялось в регрессии аксиллярных метастазов при раке молочной железы, стабилизации распространенного процесса при раке желудка, а также в значительном смягчении симптомов сопутствующих заболеваний, несмотря на проведение лучевой терапии.

В экспериментах на крысах с перевивными опухолями некоторые из перечисленных выше ЭМИ, а также их сочетания были использованы в качестве самостоятельных противоопухолевых факторов. В частности, сочетанное действие ЭМИ КВЧ и ЭМИ ИНЧ на голову животных без применения специальных противоопухолевых средств приводило к выраженному противоопухолевому эффекту более чем у половины крыс. Эффект заключался в торможе-

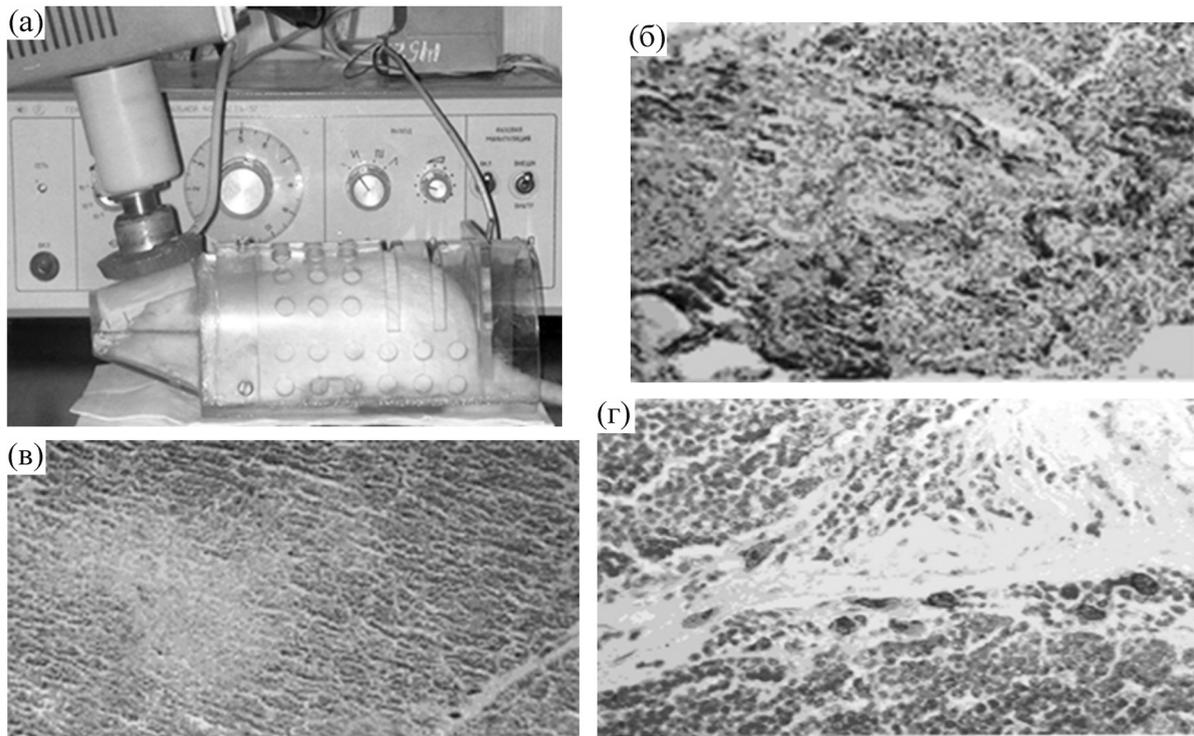


Рис. 4. Изменение состояния центрального органа иммунитета при эффективном сочетанном действии низкоинтенсивных ЭМИ крайне высокочастотного и инфранизкочастотного диапазонов на крыс с перевивной саркомой 45. (а) – Установка для осуществления сочетанного электромагнитного воздействия. Соосное расположение индукционной катушки и волновода аппарата для КВЧ-терапии «Явь-1». (б) – Контрольная группа. Гипоплазия лимфоидной ткани в виде очаговой дегенерации клеточных элементов на поздних этапах развития опухоли. Окрашивание по методу Браше. (в) – Сочетанное электромагнитное воздействие. Выраженная лимфопролиферативная активность в тимусе животного с регрессировавшей опухолью. Окрашивание по методу Браше. (г) – Сочетанное электромагнитное воздействие. Активизация межклеточных взаимодействий в тимусе животного с регрессировавшей опухолью: обилие тканевых базофилов в междольковой соединительной ткани, их контакты с тимоцитами. Окрашивание по методу Браше.

нии роста опухоли в два–четыре раза или ее регрессии, в том числе в полной регрессии опухоли в 17–40% случаев [27]. При этом имело место четкое соответствие между выраженностью антистрессорного и противоопухолевого влияния использованных факторов, что, в частности, можно продемонстрировать на примере структурно-функциональных сдвигов в центральном органе иммунитета и некоторых других системных изменений.

Так, на рис. 4 представлены изменения в тимусе белых беспородных крыс-самцов с перевивной саркомой 45 при регрессии опухоли под влиянием сочетанного электромагнитного воздействия. Следует заметить, что в рассматриваемом эксперименте были реализованы сразу четыре принципа активационной терапии, включавшие наличие слабого центрального воздействия (на голову ограниченного в движениях животного, рис. 4а), использование биоэффективных частот и модуляции высокочастотного сигнала, а также комплексное применение ЭМИ разных частотных диапазонов. При этом у крыс

контрольной группы изменения в тимусе соответствовали микрокартине органа при хроническом стрессе низких уровней реактивности, отличавшейся значительной гипоплазией лимфоидной ткани и выраженными признаками деструктивных изменений в клетках (рис. 4б), что типично для поздних стадий опухолевого роста. В результате проведения курса активационной электромагнитотерапии было достигнуто значительное повышение лимфопролиферативной активности в тимусе, а также были выявлены признаки усиления межклеточных взаимодействий тучных клеток и тимоцитов, что свидетельствовало об активизации иммунных процессов и соответствовало микрокартине тимуса, характерной для АР повышенной активации (рис. 4в,г). Системные изменения аналогичной, антистрессорной, направленности были отмечены при использовании так называемого резонансного излучения, относящегося к СВЧ-диапазону и имеющего биоэффективную частоту, соответствующую частоте собственных ЭМИ водосодержащих сред [28]. Сдвиги исследованных показателей свидетельствовали о со-

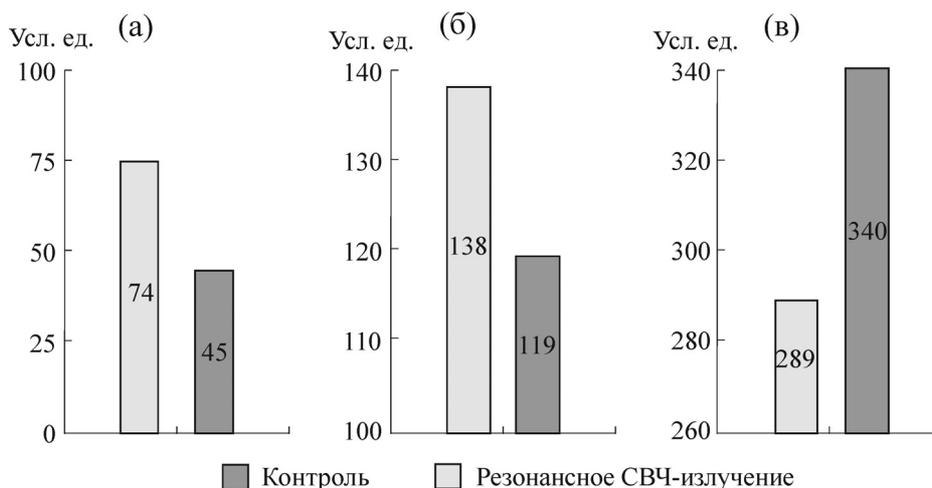


Рис. 5. Изменение некоторых биохимических системных показателей при эффективном воздействии резонансного излучения СВЧ-диапазона на крыс с саркомой 45, $p < 0,05$. (а) – Повышение уровня гемоглобина (антигипоксический эффект); (б) – повышение активности каталазы эритроцитов (антиоксидантный эффект); (в) – снижение уровня средномолекулярных пептидов (детоксикационный эффект).

четании противоопухолевого действия рассматриваемого фактора с выраженными антигипоксическим, антиоксидантным и детоксикационным эффектами (рис. 5).

Таким образом, в общем случае изменения в состоянии регуляторных систем организма лабораторных животных, вызванные активационной терапией и связанные с характером и напряженностью АР, четко коррелировали с микрокартиной ткани перевивных опухолей животных. При этом были отмечены противоопухолевые эффекты разной степени выраженности, вплоть до полной регрессии опухолей без последующего возобновления ее роста в случае преобладания АР повышенной активации (рис. 6).

Как уже упоминалось, одним из универсальных принципов активационной терапии является сочетание общего и локального (местного) воздействия на зону патологического процесса. На рис. 7 представлены данные, демонстрирующие более высокую эффективность «двойного» воздействия резонансного излучения – на голову и перитуморальную зону – по сравнению с результатом только центрального действия этого ЭМИ. Как видно из диаграммы, при сочетании центрального и локального воздействия резонансного излучения случаи частичной и полной регрессии опухоли встречались значительно чаще, чем при действии рассматриваемого ЭМИ только на голову животного. При этом такая разница в противоопухолевом эффекте также коррелировала с различиями в частоте развития антистрессорных АР под влиянием «двойного» и центрального воздействия. В первом случае развитие АР спокойной и повышенной активации было отме-

чено в 1,3 раза чаще, чем при воздействии только на голову ($p < 0,05$).

Регрессия опухолей крупных размеров под влиянием наночастиц магнетита, низкоинтенсивных модулированных ЭМИ КВЧ. Изменения в центральном и эффекторном звеньях иммунной системы. «Режимы с обострением»? Признание преимущества центрального воздействия как эффективного способа формирования интегральной реакции не означает отрицания возможности развития АР в ответ на воздействие с локализацией только на периферические зоны. При этом системные изменения, вызванные периферическим воздействием, в свою очередь, могут влиять на эффекты данного воздействия в зоне его локализации. К явлениям такого рода, по нашему мнению, относятся эффекты наночастиц магнетита у крыс с перевивными опухолями саркомой 45 и лимфосаркомой Плисса. Как уже было отмечено, наночастицы магнетита (с примесью маггемита) использовали в форме магнитной жидкости на водной основе, которую после разведения до нужной концентрации вводили перитуморально, на небольшом расстоянии от границ опухоли. Наблюдалось четкое соответствие выраженности противоопухолевого эффекта антистрессорному влиянию рассматриваемого фактора, которое оценивалось по лейкоцитарной формуле периферической крови и микрокартине органов иммунной системы. Случаи полной регрессии опухоли, как правило, были отмечены при доминировании АР повышенной активации (рис. 8а,б). При электронно-микроскопическом исследовании тканей регрессирующих опухолей были отмечены признаки разнообразных межклеточных взаимодействий, указывающие на

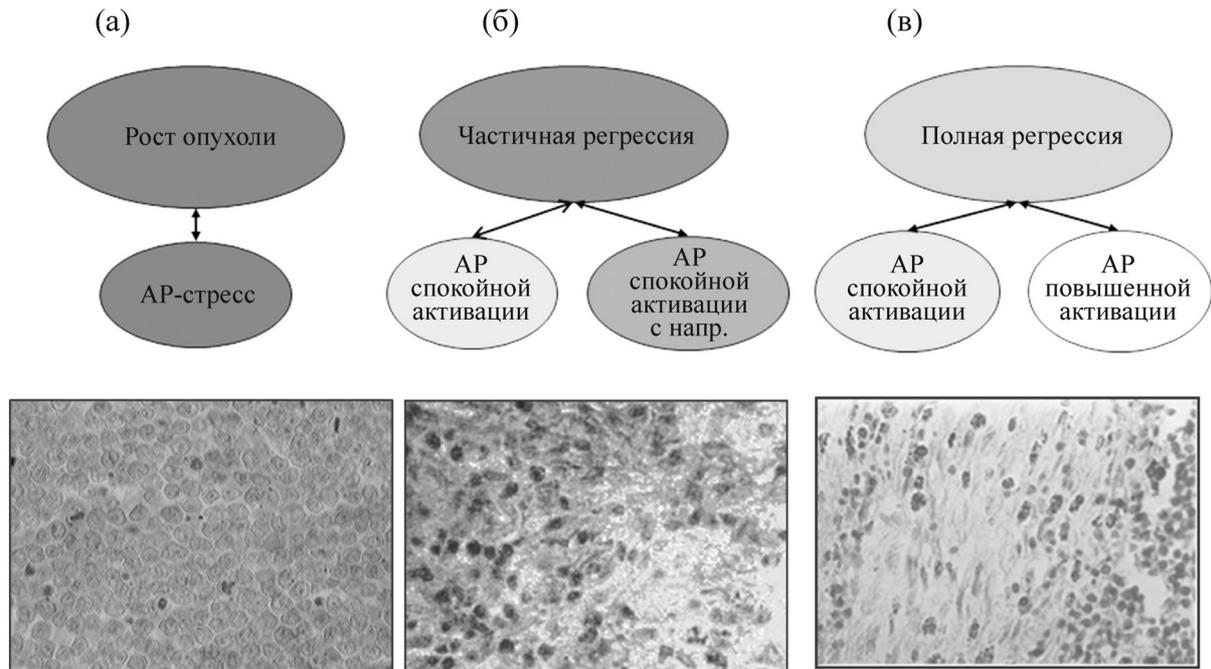


Рис. 6. Выраженность противоопухолевого эффекта активационной терапии и характер доминировавших адапционных реакций. Лимфосаркома Плисса. Окрасивание по методу Браше. (а) – Рост опухоли. Плотное расположение клеток с многочисленными фигурами митоза. (б) – Частичная регрессия опухоли. Выраженная инфильтрация плазмочитами. (в) – Завершающие этапы полной регрессии опухоли. Замещение ткани опухоли соединительной тканью. Выраженная инфильтрация макрофагами, лимфоцитами и плазмочитами.

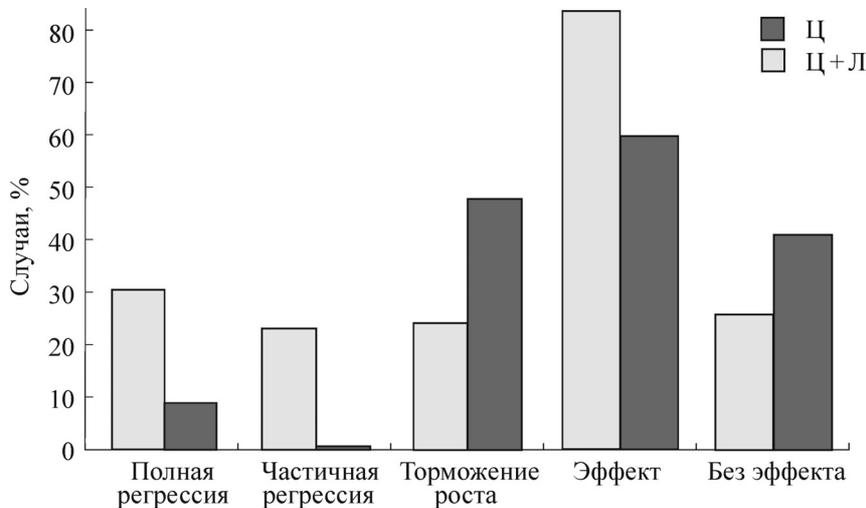


Рис. 7. Повышение эффективности резонансного излучения при воздействии на голову и перитуморальную зону у крыс с саркомой 45. Обозначения: Ц – центральное воздействие (на голову); Л – локальное воздействие (на перитуморальную зону); Ц+Л – воздействие на голову и перитуморальную зону.

активизацию эффекторного звена иммунной системы (рис. 9).

У некоторых крыс с лимфосаркомой Плисса в ряде случаев получали чрезвычайно выраженные противоопухолевые эффекты, заключающиеся в полной регрессии очень крупных опухолей – более 10 и даже более 20 см³. Инте-

ресная особенность динамики размеров лимфосаркомы Плисса у таких животных заключалась в том, что первоначально, несмотря на регулярное введение наночастиц магнетита, темпы роста опухоли не отличались от показателей у крыс контрольной группы, а затем, по достижении крупных размеров, опухоль полностью

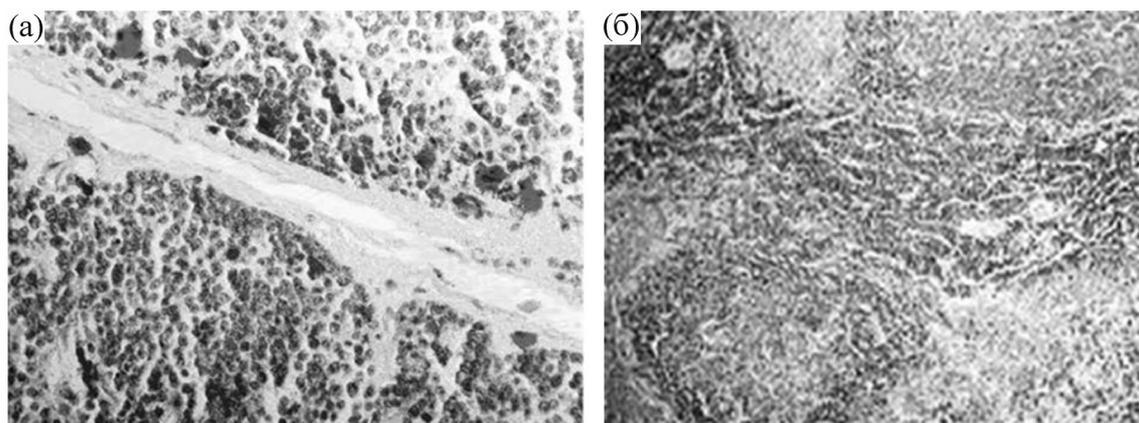


Рис. 8. Изменения в органах иммунной системы крыс при полной регрессии саркомы 45 под влиянием наночастиц магнетита. Окрашивание по методу Браше. (а) – Тимус. Плотное расположение тимоцитов (АР повышенной активации). Признаки контактов тканевых базофилов контакте с тимоцитами субкапсулярных зон долек тимуса. (б) – Селезенка. Высокая лимфопролиферативная активность (АР повышенной активации). Увеличение числа и размеров фолликул. Расширение тимус-зависимых зон.

регрессировала. При этом, несмотря на довольно короткие сроки регрессии (одна–две недели),

не было отмечено признаков интоксикации, наблюдаемых, например, при повреждении круп-

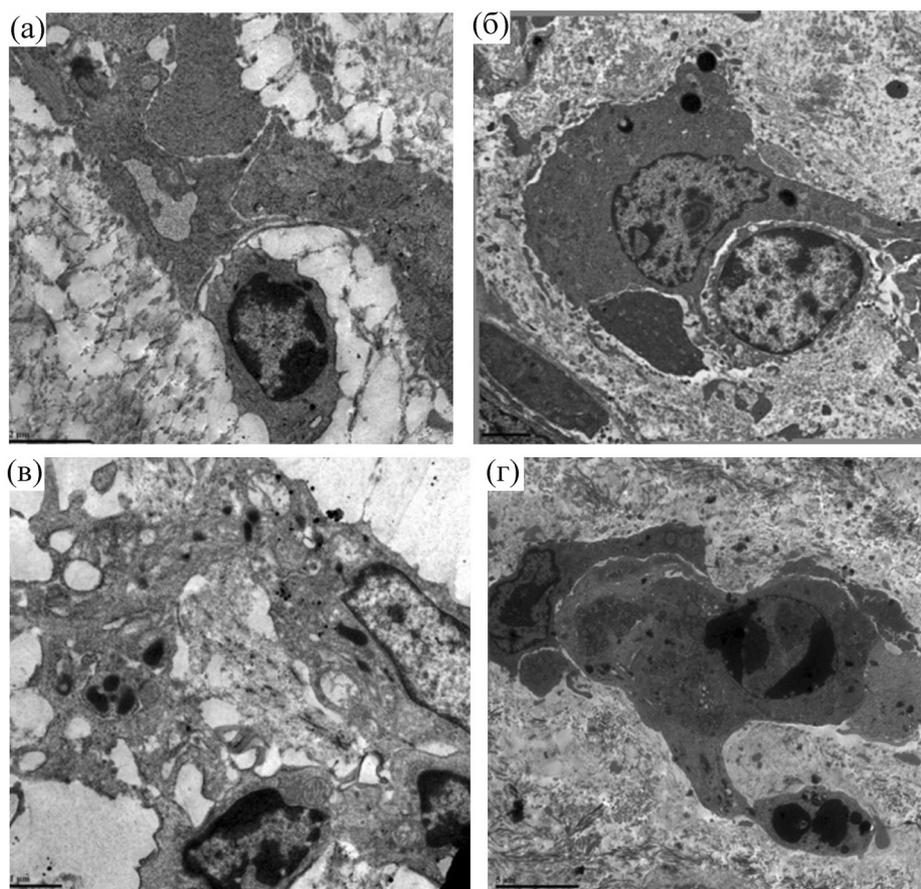


Рис. 9. Саркома 45. Электронномикроскопические изображения, демонстрирующие частичную регрессию под влиянием наночастиц магнетита и активизацию межклеточных взаимодействий в зоне опухоли. (а) – Контакт активированного лимфоцита с опухолевой клеткой. (б) – Фагоцитоз гранул тканевых базофилов макрофагом. (в) – Сложные контакты нейтрофилов и лимфоцитов. (г) – Клетка опухоли в состоянии апоптоза и взаимодействующий с ней макрофаг.



Рис. 10. Осмотр животного с полной регрессией лимфосаркомы Плисса объемом более 20 см³ через 8 месяцев после окончания эксперимента. Отсутствие признаков возобновления злокачественного роста.

ных опухолей специальными противоопухолевыми средствами и попадания в кровь токсичных продуктов некроза опухолевой ткани. Спустя месяцы после полной регрессии, животные выглядели совершенно здоровыми (рис. 10).

На основании полученных результатов и сведений литературы о роли железа и железосодержащих протеинов в процессах пролиферации, дифференцировки и регуляции клеточной гибели [29–31], их иммуномодулирующих эффектах [32–34] и связи с функциональным профилем макрофагов [35] можно предположить, что происходившие при этом события в организме и опухоли могли развиваться в соответствии с известными из синергетики режимами с обострением, для которых обязательным условием является наличие положительной обратной связи [36]. На рис. 11 представлена схема возможных процессов в нейроэндокринной и иммунной системах, способствующих формированию условий для регрессии крупных опухолей. Введение наночастиц магнетита могло вызвать выраженные цитокиновые и магнетохимические реакции со стороны лейкоцитов и фибробластов перитуморальной зоны, усиливающиеся под влиянием гуморальных факторов, поступающих из структур нейроэндокринной системы, вследствие активизации этих структур сигналами с периферии, а также из центров вегетативной регуляции в результате развития антистрессорных АР. В итоге это могло привести к изменению функциональной активности эффекторных иммунокомпетентных клеток, в частности, к перепрофилированию опухолеассоциированных макрофагов [37,38] и/или трансформации моноцитов и макрофагов в дендритные клетки [39], развитию процессов антиген-презентации, приводящих к антиген-

специфическому киллингу клеток опухоли путем индукции апоптоза.

Предположение о том, что процессы, определяющие регрессию лимфосаркомы Плисса крупных размеров под влиянием наночастиц магнетита, имеют также и центральный генез, связанный с развитием АР спокойной и повышенной активации, косвенно подтверждается также и тем, что ранее аналогичные результаты были получены в эксперименте с использованием методов активационной электромагнитотерапии [40]. В рассматриваемом исследовании воздействие низкоинтенсивным модулированным ЭМИ КВЧ с локализацией на голову животных начинали за три дня до перевивки опухоли (саркомы 45). То обстоятельство, что начало курса воздействий предшествовало формированию опухоли, имело принципиальное значение, поскольку ранее не было отмечено заметного противоопухолевого эффекта ЭМИ КВЧ в случае начала воздействия уже после формирования опухолей. В данном случае, при начале активационной электромагнитотерапии до перевивки саркомы 45, у части животных (более 30%) так же, как и при использовании наночастиц магнетита, наблюдалась отсроченная реакция – регрессия опухолей объемом 5–13 см³, активно развивавшихся в течение 1,0–1,5 недель. При этом в случаях полной регрессии лимфосаркомы Плисса так же, как и при аналогичном эффекте наночастиц магнетита, в ходе гистологического исследования тканей из зоны локализации регрессировавших опухолей не было выявлено признаков присутствия опухолевых клеток (рис. 12), а в дальнейшем у этих животных не наблюдалось возобновления опухолевого процесса.

Повышение противоопухолевой резистентности при развитии состояния антистрессорной ареактивности. Смена параметра порядка. Интересные результаты были получены при комплексном электромагнитном воздействии, включавшем низкоинтенсивное ЭМИ КВЧ-диапазона и СКЭНАР-терапию [41]. При СКЭНАР-терапии импульсное электрическое воздействие имело множественную центральную и периферическую локализацию – голова, зоны проекции позвоночника, опухоли и печени. Комбинация СКЭНАР-терапии с воздействием ЭМИ КВЧ на голову в соответствии со стратегиями активационной терапии увеличило центральную компоненту комплексного воздействия, обеспечило дополнительную модальность и увеличило число каналов поступления волновой информации. Это позволило заметно повысить эффективность воздействия у крыс-опухолоносителей по сравнению со случаями применения только СКЭНАР-терапии (рис. 13). Если противоопухолевое влияние СКЭНАР-терапии было отмечено примерно у половины животных

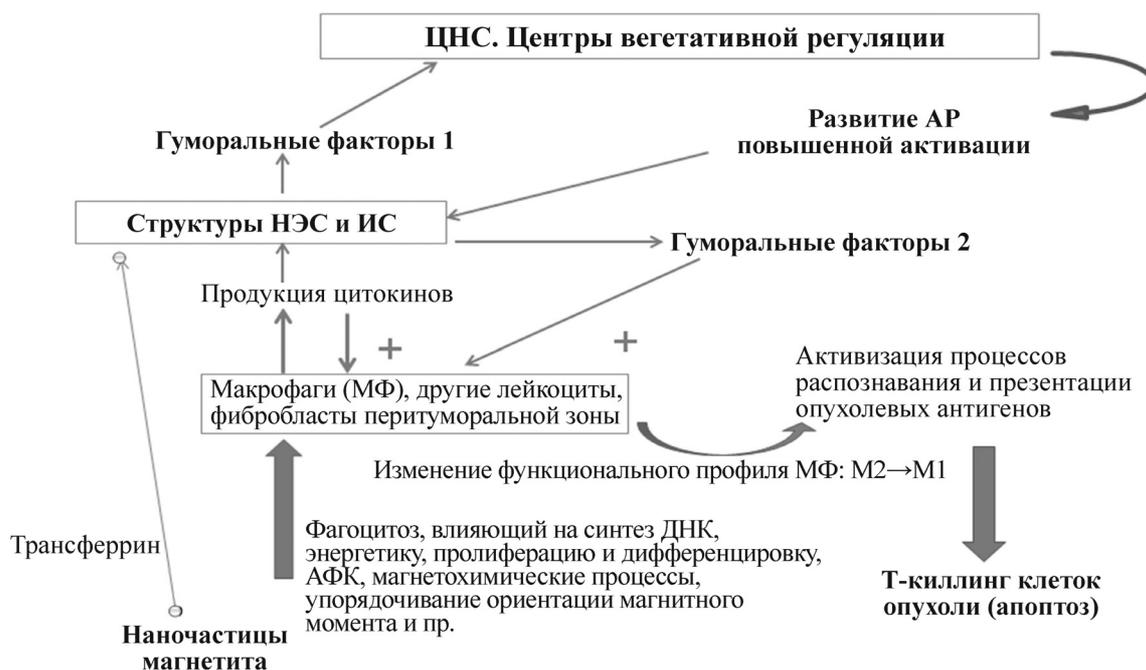


Рис. 11. Предполагаемые процессы, обусловившие полную регрессию лимфосаркомы Плисса больших размеров (10–20 см³ и выше) под влиянием наночастиц магнетита. Режим с обострением? Обозначения: НЭС – нейро-эндокринная система, ИС – иммунная система, М1 и М2 – известные основные функциональные профили макрофагов.

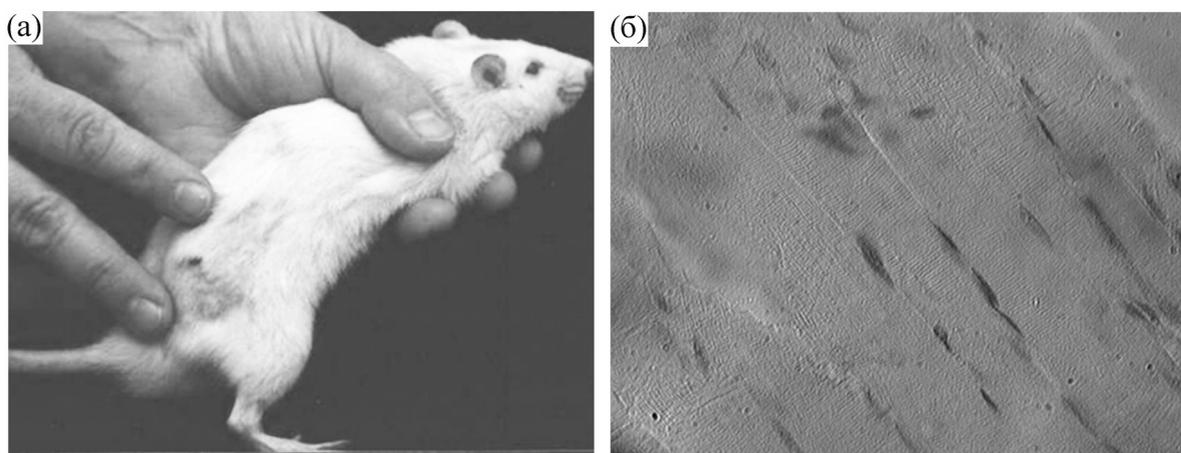


Рис. 12. Регрессия лимфосаркомы Плисса крупных размеров под влиянием модулированных ЭМИ КВЧ при начале воздействия до перевивки опухолей. Режим с обострением? (а) – Осмотр животного с полной регрессией опухоли в конце эксперимента. (б) – Микрокартина ткани из зоны локализации регрессировавшей опухоли роста через две недели после окончания экспериментов. Отсутствие признаков опухоли, видны только клетки мышечной ткани. Окрашивание по методу Браше.

(53%), то в случае применения комплексного электромагнитного воздействия эффект разной степени выраженности был получен практически у всех экспериментальных животных. Он заключался в торможении роста опухоли (в 3,5 раза) и ее регрессии. В конце эксперимента средние размеры опухоли в группе с комбинированным воздействием были в 3,0 раза меньше

(рис. 13а), а случаи полной регрессии были отмечены в 1,9 раза чаще (рис. 13б), чем при использовании только СКЭНАР-терапии. При этом антистрессорный эффект комбинированного электромагнитного воздействия также был более выражен, чем при СКЭНАР-терапии – чаще отмечались случаи развития АР повышенной активации (рис. 13б).

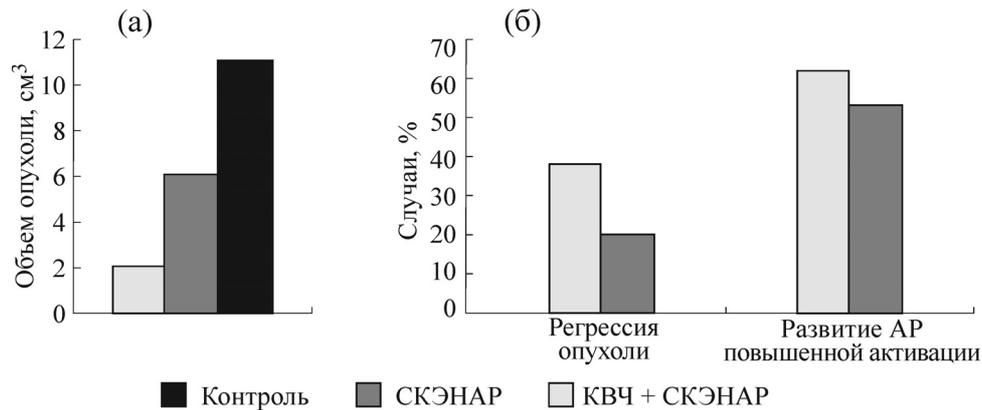


Рис. 13. Противоопухолевый и антистрессорный эффекты при комбинированном воздействии ЭМИ КВЧ и СКЭНАР-терапии. (а) – Размеры саркомы 45 в конце эксперимента; (б) – случаи регрессии опухоли и частота развития АР повышенной активации.

Одной из особенностей эффективного комбинированного электромагнитного воздействия явилось развитие у части животных стойких антистрессорных АР спокойной и повышенной активации. При этом наблюдались весьма интересные сдвиги в соотношении уровня тиреоидных гормонов в крови, позволившие сделать предположение о характере многоуровневых регуляторных перестроек и развитии у этих животных особого функционального состояния – антистрессорной ареактивности. Согласно теории АР, состояния ареактивности развиваются при длительном поддержании в организме той или иной АР одного или близких уровней реактивности [42]. Эти состояния характеризуются особой стойкостью и при сходстве в направленности изменений с соответствующей АР отличаются от последней более сбалансированными и, следовательно, менее энергоемкими метаболическими процессами и более благоприятным состоянием различных регуляторных структур, в том числе более высоким уровнем неспецифической резистентности организма. С позиций нелинейной динамики фазовый портрет таких состояний, очевидно, можно охарактеризовать как устойчивый предельный цикл [12,41].

У крыс с регрессией саркомы 45 под влиянием комбинированного воздействия отношение уровня основного калоригенного тиреоидного гормона трийодтиронина (Т3) в крови к уровню тироксина (Т4) было в два раза ниже, чем при эффективной СКЭНАР-терапии (рис. 14а). При этом данное соотношение практически не менялось – коэффициент его вариации был чрезвычайно низким (4%) по сравнению с вариабельностью уровней каждого из гормонов (рис. 14б), а также с соответствующими показателями вариабельности рассматриваемого отношения в контрольной группе и (особенно) при эффективной СКЭНАР-терапии

(рис. 14). По нашему мнению, более высокая противоопухолевая эффективность комбинированного воздействия и при этом чрезвычайно низкая вариабельность рассматриваемого соотношения содержания тиреоидных гормонов в крови были связаны с развитием состояния активационной ареактивности у крыс под влиянием комбинированного действия ЭМИ КВЧ и СКЭНАР-терапии. При этом практическое постоянство значения отношения уровня Т3 к уровню Т4 (Т3/Т4) позволяет сделать предположение об этом показателе как о новом параметре порядка, являющимся интегральным показателем состояния ареактивности [43].

В случае справедливости данного предположения прежний параметр порядка – относительное (процентное) число лимфоцитов в периферической крови – должен утратить свое значение. И действительно, среди животных с выраженным эффектом комбинированного воздействия можно было выделить подгруппу крыс с особым соотношением показателей характера АР. У этих животных относительное число лимфоцитов в крови к концу эксперимента соответствовало верхней границе диапазона значений, характерного для АР-стресс. При этом состояние органов иммунной системы, тимуса и селезенки, напротив, соответствовало АР повышенной активации. Более того, количественные показатели лимфопролиферативной активности в тимусе и селезенке этих животных, а также показатели фагоцитарной активности макрофагов и активность митохондриальной сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови были даже выше соответствующих значений у крыс с формулой крови, характерной для АР спокойной и повышенной активации (рис. 15а,б). Анализируя всю картину отмеченных изменений, можно предположить, что физиологический смысл уменьшения относительного числа лимфоцитов в периферической крови при раз-

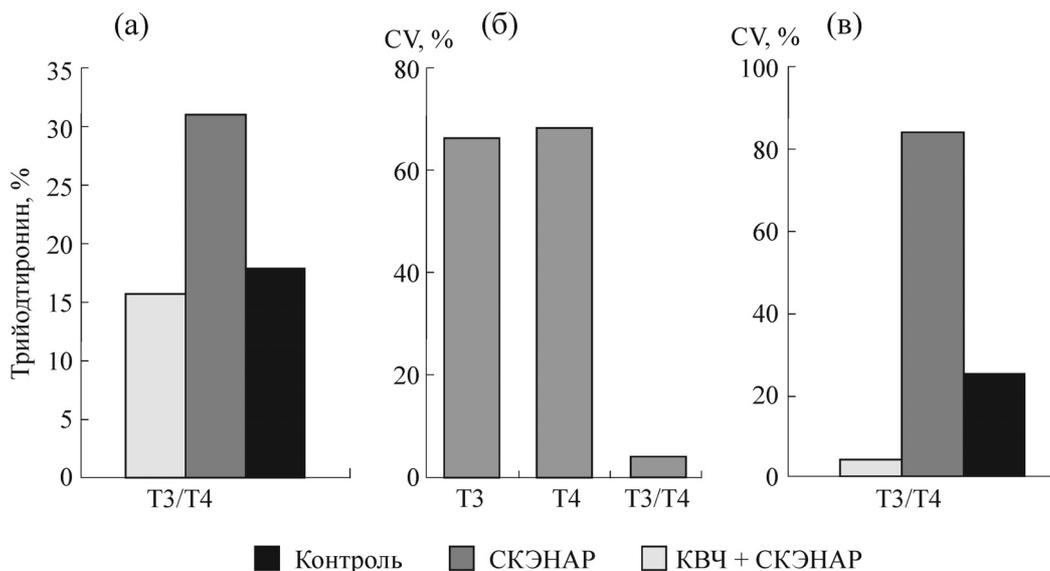


Рис. 14. Соотношение уровня тиреоидных гормонов в крови животных при эффективном комбинированном воздействии ЭМИ КВЧ и СКЭНАР-терапии. *Параметр порядка 2?* Обозначения: Т3 – уровень трийодтиронина, Т4 – уровень тироксина, CV,% – коэффициент вариации. (а) – Снижение содержания трийодтиронина относительно содержания тироксина при комбинированном электромагнитном воздействии; (б) – вариабельность уровней тиреоидных гормонов и их соотношения при комбинированном электромагнитном воздействии, (в) – низкая вариабельность соотношения уровней тиреоидных гормонов при комбинированном электромагнитном воздействии.

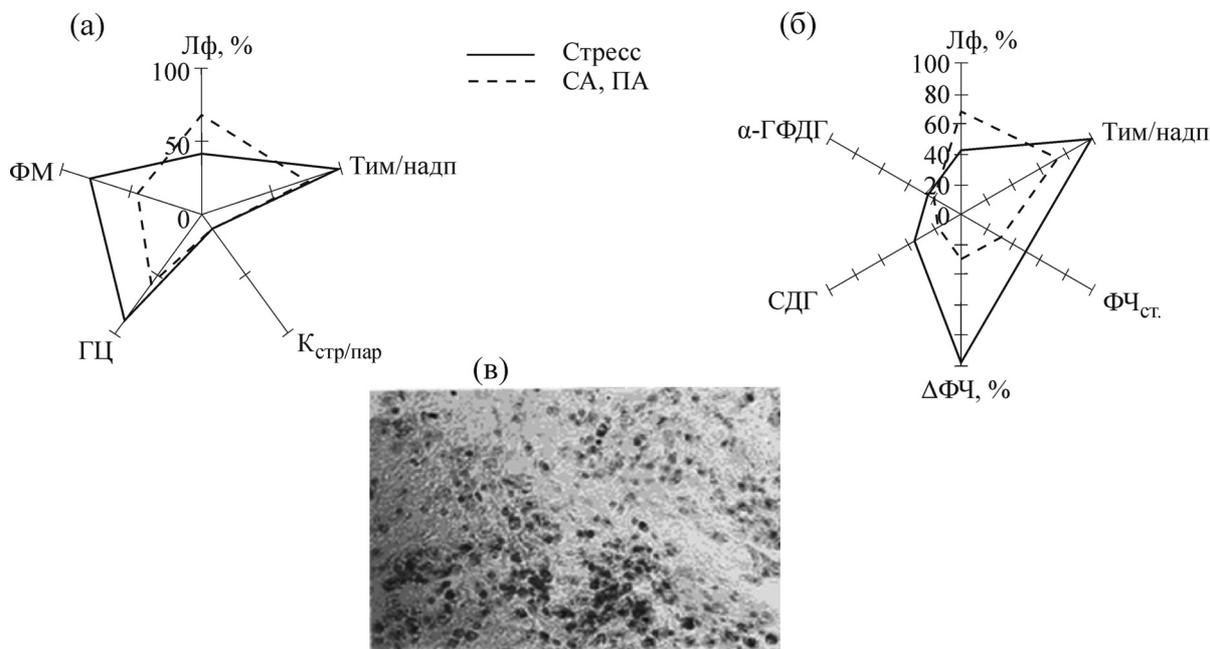


Рис. 15. Состояние антистрессорной ареактивности при эффективном комбинированном воздействии ЭМИ КВЧ и СКЭНАР-терапии. Исследованные показатели при разном относительном числе лимфоцитов в крови (Лф,%), соответствующем АР-стресс («стресс») или АР спокойной и повышенной активации (СА, ПА). (а) – Лимфо-пролиферативная активность в тимусе и селезенке. Обозначения: $K_{стр/пар}$ – стромально-паренхиматозный коэффициент в тимусе, ГЦ – количество герминативных центров в селезенке, ФМ – число фигур митоза в герминативных центрах селезенки. (б) – Активность лейкоцитов крови. Обозначения: $ФЧ_{ст}$ – фагоцитарное число нейтрофилов при стимуляции фазоцитоза зимозаном; $\Delta ФЧ\%$ – относительное изменение фагоцитарного числа нейтрофилов при стимуляции зимозаном по сравнению со спонтанным фагоцитозом; СДГ, α -ГФДГ – показатели активности ключевых ферментов цикла Кребса в лимфоцитах, соответственно, митохондриальной сукцинат-дегидрогеназы и цитоплазматической α -глицерофосфат-дегидрогеназы. (в) – Обильная инфильтрация плазмочитами регрессирующей опухоли у животных со «стрессорной» лейкоцитарной формулой. Окрасивание по методу Браше.

витии активационной ареактивности связан с перемещением этих клеток из кровяного русла и повышением их активности в тканях. Интересно, что именно у животных со сниженным процентным числом лимфоцитов была отмечена особенно обильная инфильтрация ткани регрессирующих опухолей лимфоидными элементами (рис. 15в).

Таким образом, комплексное использование факторов электромагнитной природы в соответствии с алгоритмами активационной терапии способствует оптимизации регуляторных взаимоотношений в организме, обеспечивающей развитие особых устойчивых энергоэкономных состояний организма, характеризующихся высоким уровнем неспецифической противоопухолевой резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Теория периодической системы общих неспецифических адаптационных реакций организма может рассматриваться в качестве синергетической парадигмы основных регуляторных феноменов системного и организменного уровня. Практические следствия данной теории позволяют предложить целый ряд принципов формирования эффективных воздействий, способствующих активизации механизмов неспецифической резистентности, которые составляют основу лечебной технологии – активационной терапии. Использование алгоритмов активационной терапии позволяет оптимизировать медико-биологические эффекты факторов физической и химической природы, повышать неспецифическую противоопухолевую резистентность организма за счет восстановления нарушенных регуляторных взаимоотношений на разных структурно-функциональных уровнях.

Полученные результаты также позволяют определить некоторые перспективные направления усиления противоопухолевых эффектов наночастиц-ферритмагнетиков. Наличие антистрессорного компонента влияния этих факторов на организм при развитии злокачественного процесса, а также вовлечение в формирование той или иной АР многоуровневых процессов указывают на целесообразность сочетания действия наночастиц-ферритмагнетиков с различными системными воздействиями в режимах активационной терапии.

Поддержание в организме антистрессорных адаптационных реакций спокойной и повышенной активации является необходимым условием развития состояний, при которых в ряде случаев удается преодолевать механизмы защиты злокачественной опухоли от иммунного надзора и активизировать процессы эффективной элиминации крупных опухолей, не вызывая токсических

реакций. Стойкие антистрессорные адаптационные реакции являются необходимым условием развития состояния антистрессорной ареактивности, отличающегося формированием эффективного режима многоуровневой регуляции при оптимизации энергетических процессов.

Данная статья подготовлена по материалам доклада на V Съезде биофизиков России (Ростов-на-Дону, 2015).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-35-00051).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина и М. А. Уколова, *Адаптационные реакции и резистентность организма* (Изд-во Ростовского ун-та, Ростов-на-Дону, 1990).
2. Л. Х. Гаркави, *Активационная терапия* (Изд-во Ростовского ун-та, Ростов-на-Дону, 2006).
3. O. I. Kit, A. I. Shikhlyarova, G. V. Zhukova, et al, *Cardiometry* **7**, 22 (2015).
4. H. Selye, *Brit. J. Exp. Path.* **17**, 234 (1936)
5. Л. Х. Гаркави, М. А. Уколова и Е. Б. Квакина, *Открытия в СССР*, № 3, 56 (1975).
6. Л. Х. Гаркави, *Диплом на открытие № 367* (2008).
7. В. П. Коноплев, в: *Модели и методы экспериментальной онкологии*, под ред. А.Д. Тимофеевского (Медгиз, М., 1960), сс. 144–162.
8. European Treaty Series, No. 123 (European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, 1986).
9. G. V. Zhukova, A. I. Shikhlyarova, N. M. Maschenko, et al., *Cardiometry* **7**, 30 (2015).
10. Г. Селье, *Очерки об адаптационном синдроме* (Медгиз, М., 1960).
11. Г. Хакен, *Синергетика. Иерархия неустойчивости в самоорганизующихся системах и устройствах* (Мир, М., 1985).
12. Л. Гласс и М. Мэки, *От часов к хаосу: Ритмы жизни* (Мир, М., 1991).
13. Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина и Т. С. Кузьменко, *Антистрессорные реакции и активационная терапия* (ИМЕДИС, М., 1998).
14. Н. Ю. Михайлов, Гаркави, Машенко и Г. В. Жукова, *Биофизика* **57** (1), 99 (2012).
15. M. Y. Rudenko, O. K. Voronova, V. A. Zernov, et al., *Cardiometry* **1**, 7 (2012).
16. M. Y. Rudenko and G. Krstacic, *Cardiometry* **4**, 16 (2014).
17. L. Kh. Garkavi, E. B. Kvakina, A. I. Shikhlyarova, et al., *Biofizika* **41** (4), 898 (1996).
18. A. I. Shikhlyarova, G. Y. Maryanovskaya, L. P. Barsukova, et al., *Cardiometry* **7**, 42 (2015).
19. Г. В. Жукова, Л. Х. Гаркави и О. Ф. Евстратова, *Изв. вузов. Северо-Кавказский регион. Сер. Естественные науки* **6**, 30 (2006).

20. L. N. Garkavi, G. V. Zhukova, A. I. Shikhliarova, et al., *Biophysics* **59** (6), 944 (2014).
21. G. V. Zhukova, L. N. Garkavi, O. I. Kit, et al., *J. Clin. Oncol.* **32** (15 suppl), e14015 (2014).
22. Ю. С. Сидоренко, А. И. Шихлярова, Г. К. Максимов и др., *Вестн. ЮНЦ* **4** (1), 68 (2008).
23. А. И. Шихлярова, С. М. Кечеджиева, Г. Я. Марьяновская и др., *Паллиативная медицина и реабилитация* **1**, 64 (2010).
24. Ю. С. Сидоренко, Г. К. Максимов и А. И. Шихлярова, *Вестн. ЮНЦ* **9**, 90 (2013).
25. А. Н. Шевченко, А. И. Шихлярова, Е. В. Филатова и др., *Урология* **1**, 54 (2015).
26. Л. Х. Гаркави, Г. В. Жукова, Н. В. Николаева и др., *Изв. вузов. Северо-Кавказский регион. Сер. Естественные науки* **6**, 23 (2006).
27. Г. В. Жукова, Л. Х. Гаркави, А. И. Шихлярова и др., *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника* **1-2**, 10 (2005).
28. V. I. Petrosyan, *JETP Lett.* **31** (23), 29 (2005).
29. J. A. Gibbons, R. K. Kanwar, and J. R. Kanwar, *Front Biosci. (Schol Ed.)* **3**, 1080 (2011).
30. H. Bassiony, S. Sabet, T. A. Salah El-Din, et al., *PLOS One* **9** (11), e111960 (2014).
31. A. Muchowicz, M. Firczuk, M. Wachowska, et al., *Biochem. Pharm.* **93** (4), 418 (2015).
32. B. A. Chen, N. Jin, J. Wang, et al., *Int. J. Nanomedicine* **5**, 593 (2010).
33. Yu. Zhang, C. F. Lima, and L. R. Rodrigues, *Nutrition Rev.* **72** (12), 763 (2014).
34. T. Ganz and E. Nemeth, *Nature Rev. Immunol.* **15** (8), 500 (2015).
35. G. Cairo, M. Locati, and A. Mantovani, *Haematologica* **95** (11), 1 (2010).
36. С. П. Курдюмов, *Режимы с обострением* (Физматлит, М., 2006).
37. A. Laskar, J. Eilertsen, W. Li, and X. M. Yuan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **441** (4), 737 (2013).
38. D. Cervia, M. Buldorini, C. Perrotta, and E. Clementi, *FASEB J. Suppl.* **715**, 6 (2012).
39. H. Onishi, H. Kuroki, K. Matsumoto, et al., *Cancer Immunology, Immunotherapy* **53** (12), 1093 (2004).
40. Г. В. Жукова, Л. Х. Гаркави, Е. Ю. Златник и др., *Миллиметровые волны в биологии и медицине* **4**, 3 (2005).
41. Г. В. Жукова, Л. Х. Гаркави, Л. П. Барсукова и др., *Биомед. радиоэлектроника* **6**, 3 (2005).
42. Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко и А. И. Шихлярова, *Антистрессорные реакции и активационная терапия* (Филантроп, Екатеринбург, 2002).
43. Г. В. Жукова, Л. Х. Гаркави, Т. И. Кучерова и др., *Изв. вузов. Северо-кавказский регион. Сер. Естественные науки* **6**, 34 (2006).

Some Approaches to Activation of Antitumor Resistance Mechanisms and Functional Analogs in Categories of Synergetics

G.V. Zhukova*, A.I. Shikhliarova*, A.V. Soldatov**, T.A. Barteneva*, V.I. Petrosian***, T.N. Gudtskova*, M.I. Bragina*, O.E. Polozhentsev**, E.A. Sheiko*, N.M. Maschenko*, E.A. Shirnina*, E.Yu. Zlatnik*, and T.A. Kurkina*

*Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. 14-ya liniya 63, Rostov-on-Don, 344037 Russia

**International Research Center "Smart Materials", Southern Federal University,
ul. Zorge 5, Rostov-on-Don, 344000 Russia

***Scientific Production Association «Telemachus», prosp. 50 let Otyabrya, 101/1, Saratov, 410040 Russia

This paper briefly reviews the ways of activation of the antitumor resistance mechanisms developed on the basis of the concept of the periodic system of general nonspecific adaptational reactions of the body. The principles of the formation of effective influences by electromagnetic radiation using biologically active substances are described. A comparison of the criteria and conceptions of the theory of adaptational reactions to some concepts and categories of synergetics is made. The features of dynamics of the studied parameters upon effective influences are considered. Antistress nature of the systemic effects of ferromagnetic nanoparticles on tumor bearing animals is shown. The possible mechanisms of regression of large tumor under the influence of two different factors – modulated electromagnetic radiation and magnetite nanoparticles – are discussed. The cases of a change of the order parameter in connection with the development of antistress areactivity and regression of experimental tumors under the influence of the combined electromagnetic impact are analyzed.

Key words: antistress adaptational reactions, antitumor resistance, regulatory processes, order parameters, electromagnetic radiation, magnetite nanoparticles