ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА И КОМПЛЕКСОВ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ У КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Г.В. Жукова^{1*}, А.И. Шихлярова¹, Л.Н. Логинова², Т.П. Протасова¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
2. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Усиление эффектов низкоинтенсивного модулированного электромагнитного излучения (ЭМИ) миллиметрового или крайне высокочастотного (КВЧ) диапазона на опухоль и адаптационный статус крыс-опухоленосителей старческого возраста с помощью комплексов незаменимых аминокислот, обогащенных витаминами и микроэлементами (АкВМ).

Материалы и методы. В экспериментах на 50 белых беспородных крысах-самцах старческого возраста с перевивной саркомой 45 изучали эффекты ЭМИ КВЧ и комбинированного воздействия ЭМИ КВЧ и АкВМ. Для воздействия ЭМИ КВЧ использовали медицинский аппарат «Явь-1». Применяли частотную модуляцию с центральной частотой 42,2 ГГц. Продолжительность воздействий — 4 недели. Изучали динамику размеров опухоли, адаптационного статуса (по гематологическим показателям характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организма), структурно-функциональные изменения в ткани опухоли, тимусе и печени. При статистическом анализе результатов использовали t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты. Было показано антистрессорное влияние ЭМИ КВЧ на организм старых крыс-опухоленосителей, сопровождавшееся временным торможением роста саркомы 45. При комбинированном использовании ЭМИ КВЧ и АкВМ (как дополнительного метаболического фактора) стойкий выраженный противоопухолевый эффект был получен у 60% животных. Наблюдалось торможение роста опухоли в 4 раза и более, а также отдельные случаи её частичной регрессии. При этом был отмечен более высокий адаптационный статус, в том числе, более многочисленные признаки активизации тимуса и печени, чем в случае применения только ЭМИ КВЧ.

Заключение. Полученные результаты указывают на перспективность сочетания активационной электромагнитотерапии и применения комплексов незаменимых аминокислот, обогащенных витаминами и микроэлементами, при разработке эффективных методов сопроводительного и поддерживающего лечения онкологических больных.

Ключевые слова:

сопроводительное лечение, противоопухолевый эффект, адаптационный статус, электромагнитное излучение крайне высокочастотного диапазона, незаменимые аминокислоты, активационная электромагнитотерапия.

Для корреспонденции:

Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Researcher ID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

Информация о финансировании: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Логинова Л.Н., Протасова Т.П. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов незаменимых аминокислот у крыс-опухоленосителей старческого возраста. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(4): 38-46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>

Получено 05.06.2020, Рецензия (1) 26.08.2020, Рецензия (2) 22.10.2020, Принята к печати 01.12.2020

THE EFFECTS OF COMBINED ACTION OF LOW-INTENSITY ELECTROMAGNETIC RADIATION OF THE MILLIMETER RANGE AND COMPLEXES OF ESSENTIAL AMINO ACIDS IN TUMOR-BEARING RATS OF OLD AGE

G.V.Zhukova^{1*}, A.I.Shikhlyarova¹, L.N.Loginova², T.P.Protasova¹

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

2. Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya str., Samara 443099, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose of the study. Amplifying the effects of low-intensity modulated electromagnetic radiation (EMR) of the extremely high frequency range (EHF) on the tumor and adaptational status of old tumor-bearing rats with the help of complexes of essential amino acids enriched with vitamins and microelements (AaVM).

Materials and methods. In experiments on 50 old white outbred male rats with transplantable sarcoma 45, the effects of EMR EHF and the combined effect of EMR EHF and AaVM were studied. For exposure to EHF EHF, the "Yav-1" medical device was used. The frequency modulation with 42.2 GHz as a center frequency was applied. The duration of treatment was 4 weeks. We studied the dynamics of tumor size, adaptive status (according to hematological indicators of the character and tension of the general nonspecific adaptational reactions of the body), structural and functional changes in the tumor tissue, thymus and liver. In the statistical analysis of the results, student's t test and Wilcoxon-Mann-Whitney test were used.

Results. The anti-stress effect of EMR EHF on the organism of old tumor-bearing rats, accompanied by temporary inhibition of sarcoma 45 growth was shown. The combination of EMR EHF exposure and AaVM (as an additional metabolic factor) led to a persistent pronounced antitumor effect in 60% of animals. Inhibition of tumor growth in 4 times or more, as well as individual cases of its partial regression were observed. At the same time, a higher adaptational status including more numerous signs of activation of the thymus and liver than in the cases of using only EHF EMR were noted.

Conclusion. The results indicate the promise of a combination of activation electromagnetic therapy and application of complexes of essential amino acids enriched with vitamins and microelements in the development of effective methods of accompanying and supportive treatment of cancer patients.

Keywords:

accompanying and supportive treatment, antitumor effect, adaptational status, electromagnetic radiation of an extremely high frequency range, essential amino acids, activation electromagnetic therapy.

For correspondence:

Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Researcher ID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

Information about funding: the work was supported by the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Zhukova G.V., Shikhlyarova A.I., Loginova L.N., Protasova T.P. The effects of combined action of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(4): 38-46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>

Received 05.06.2020, Review (1) 26.08.2020, Review (2) 22.10.2020, Accepted 01.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Системные нарушения, вызванные злокачественным процессом и агрессивными методами противоопухолевого лечения, определяют актуальность вопроса о разработке эффективных технологий поддерживающей и сопроводительной терапии онкологических больных [1]. В качестве средств такой терапии используются факторы химической и физической природы, в том числе, низкоинтенсивные электромагнитные излучения (ЭМИ) миллиметрового (или крайне высокочастотного, КВЧ) диапазона [2–4] и различные нутрицевтики [5, 6].

Ранее в экспериментах *in vivo* были показаны противоопухолевые эффекты, получаемые с помощью слабых ЭМИ различных диапазонов, применявшихся в режимах активационной терапии, даже без использования специальных противоопухолевых средств [7–9]. Такие воздействия оказывали влияние на регуляторные центры нейроэндокринной и иммунной систем, активизируя процессы, приводящие к повышению неспецифической противоопухолевой резистентности организма. Известно, что эффективность регуляторных воздействий во многом зависит от метаболических ресурсов клеток, их обеспеченности биологически активными веществами, играющими важную роль в поддержании тканевого гомеостаза и регуляции системных процессов [7, 10]. В качестве факторов биохимического сопровождения активационной электромагнитотерапии целесообразно использовать препараты, содержащие комплексы незаменимых аминокислот, витамины и микроэлементы. Такие препараты призваны компенсировать белковый, минеральный и витаминный дефицит, характерный для организма в условиях злокачественного роста, особенно, у пациентов пожилого и старческого возраста [11, 12]. Кроме того, было показано, что применение в противоопухолевом лечении комплексных препаратов незаменимых аминокислот, а также некоторых ферментов, участвующих в их метаболизме, способствует торможению роста и снижению метастазирования опухоли, потенцирует действие противоопухолевых моноклональных антител, улучшает состояние и увеличивает продолжительность жизни онкологических больных и лабораторных животных-опухоленосителей [13–15].

Цель исследования: усиление эффектов низкоинтенсивного модулированного ЭМИ КВЧ на опухоль и адаптационный статус крыс-опухоленосителей

старческого возраста с помощью комплексов незаменимых аминокислот, обогащенных витаминами и микроэлементами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 60 белых беспородных крысах-самцах старческого возраста (28–30 недель) весом 370–410 г с перевивной саркомой 45 (С-45) при соблюдении международных правил гуманного обращения с лабораторными животными.

Опухоль трансплантировали согласно общепринятой методике [16]. По достижении С-45 размеров 0,8–1,2 см³, при которых её спонтанная регрессия считается маловероятной, начинали воздействия. В качестве действующих факторов использовали низкоинтенсивное (10 мВт/см²/с) модулированное ЭМИ КВЧ, комплексы незаменимых аминокислот, витаминов и микроэлементов (АкВМ), а также комбинированное воздействие ЭМИ КВЧ и АкВМ. Частотную модуляцию ЭМИ КВЧ проводили в диапазоне 42,1–42,3 ГГц с помощью последовательности сигналов низких биологически значимых частот, выбранных на основе ранее проведенных экспериментов или близких к частотам резонансов Шумана [8]. Частотная модуляция (в отличие от амплитудной модуляции) заключалась в электронной перестройке частоты излучения в диапазоне 42,1–42,3 ГГц со скоростью, определяемой частотой модуляции. Для воздействия модулированным ЭМИ КВЧ использовали медицинский аппарат для КВЧ-терапии «Явь-1», а также модулятор, сконструированный в Ростовском НИИ радиосвязи на базе генератора сигналов специальной формы Гб–37 в соответствии с рекомендациями по КВЧ-терапии [4] воздействие проводили на затылочную область головы животного, находившегося в плексигласовой камере, через отверстие, затянутое радио-проницаемой пленкой (рис. 1). Экспозиция воздействия изменялась в диапазоне 15–30 мин в соответствии с алгоритмами активационной терапии [8, 9]. Более подробно алгоритм модуляции и другие параметры воздействия были описаны ранее [8].

В качестве АкВМ использовали поливалентные биологически активные добавки фирмы «Кордеа», содержавшие нативные L-аминокислоты в свободной форме, а также основные витамины и ряд микроэлементов, включая селен. АкВМ, разведенные кипяченой водой, вводили *per os* через зонд в дозе 260 мг/кг после воздействия ЭМИ КВЧ. В ходе опы-

тов были использованы три разных АкВМ: «L-Лизин-Актив Авитон», содержащий 18 аминокислот с преобладанием L-лизина (37%); «Вита Актив Амитон», включавший 19 аминокислот при наибольшем количестве глутаминовой кислоты, лейцина, глицина, лизина и серина (44%); «Цинк Железо Медь Авитон», в состав которого вошли 18 аминокислот, а также цинк, железо и медь в дозе, превышавшей суточную потребность организма в этих металлах в нормальных условиях. В состав каждого из перечисленных АкВМ также входили витамины и микроэлементы («F. Hoffman-LaRoche», Швейцария). В один день животные получали только один комплекс из трех. При этом «L-Лизин-Актив Авитон» использовали в 2 раза чаще двух других АкВМ в связи с известными сведениями о выраженном иммуномодулирующем и противовирусном действии L-лизина и противоопухолевых эффектах L-лизин- α -оксидазы [15, 17].

Комбинированное воздействие проводили 4–6 раз в неделю при общей продолжительности эксперимента 4,5 недели. В ходе исследования ежедневно оценивали вес животных, размеры опухолей (вычисляя объем по формуле Шрека для эллипсоидов) и гематологические показатели, включавшие лейкоцитарную формулу (на 200 клеток), содержание лейкоцитов и уровень гемоглобина в периферической крови. Гематологические показатели использовали для определения характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР) [7, 10, 18].

По окончании эксперимента проводили перенаркотизацию животных и забор фрагментов ткани опухоли, а также внутренних органов, тимуса и печени, для гистологического и гистохимического изучения. Для обзорных целей применяли окрашивание гематоксилин-эозином, для выявления нуклеопротеидов — окрашивание по методу Браше, для изучения структур, включающих углеводсодержащие биополимеры — комплексное окрашивание по методу А. Л. Шабадаша азуром I и кислым раствором основного коричневого по методу Шубича-Лопуновой-Могильной. При этом проводили морфометрическое изучение изменений в тимусе с определением показателей, отражавших активность лимфопролиферативных процессов — ширину коркового и мозгового вещества в дольках тимуса, а также стромально-паренхиматозный коэффициент. Отмечали признаки взаимодействия тканевых базофилов и тимоцитов.

В связи со старческим возрастом животных,

обусловившим возрастную инволюцию тимуса и развитие изменений дегенеративного характера в тимусе и печени, способных при их рассмотрении по отдельности «маскировать» микроструктурные сдвиги, связанные с опухолевым процессом, мы посчитали целесообразным использовать обобщенные характеристики состояния исследованных органов на основе полуколичественной оценки признаков, отражавших различные структурно-функциональные изменения. При этом ряд показателей, характеризовавших как позитивные, так и негативные структурно-функциональные изменения в обоих исследованных органах, был проранжирован в соответствии с их значимостью в диапазоне от -1 до $+1$. Эти показатели оценивались в 10 полях зрения (при увеличении 10×10 , 10×40 или 10×90 — в зависимости от признака). Кроме того, в том случае, если соотношение ширины коркового и мозгового слоя тимуса, а также размеры долек соответствовали наиболее благоприятным антистрессорным АР спокойной или повышенной активности, добавлялся максимальный положительный балл « $+1$ ». Картина, характерная для АР тренировки, оценивалась более низким балльным значением — « $+0,5$ ». В случае выраженной гипоплазии лимфоидной ткани и других признаках, соответствовавших АР стресс присваивался максимальный отрицательный балл — « -1 ». Одновременное присутствие в микрокартине органа признаков, характерных для реакции стресс и антистрессорных реакций, свидетельствовавших о развитии напряженных

Рис. 1. Экспериментальная установка для осуществления воздействия модулированным ЭМИ КВЧ на затылочную область головы крысы, находящейся в плексигласовой камере.

Примечание: 1 — медицинский аппарат для КВЧ-терапии «Явь-1», 2 — частотный модулятор (на основе генератора Г 6-37).

антистрессорных АР низких уровней реактивности, оценивалось нулевым баллом. Кроме того, положительные полбалла добавляли в следующих случаях:

- при наличии признаков, свидетельствовавших об активизации взаимодействий тимоцитов и тканевых базофилов как локальных регуляторов тканевого гомеостаза, влияющих на процессы созревания и дифференцировки тимоцитов;

- при наличии признаков активизации гормонпродуцирующих эпителио-ретикулярных комплексов в тимусе (некератинизированных телец Гассала).

При анализе микрокартины печени экспериментальных животных оценивали состояние паренхимы и гемоциркуляторного русла данного органа. Положительные баллы присваивали в случаях умеренного полнокровия центральной и междольковых вен и сохранения нормальной структуры балок — «+1», равномерного распределения и отсутствия выраженного снижения содержания нуклеопротеидов и гликогена в гепатоцитах — «+1», а также при наличии двоядерных гепатоцитов — «+0,5». Отрицательные оценки выносили в случаях признаков гемостаза с периваскулярным отеком и нарушением структуры балок — «-1», при наличии выраженного периваскулярного отека без нарушения структуры балок — «-0,5», а также при очаговой вакуолизации цитоплазмы и лизисе хроматина в гепатоцитах — «-0,5».

Статистический анализ результатов эксперимента проводили, используя t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены сведения о динамике размеров саркомы 45 в течение 4-х недель с начала воздействий. Через 2 недели после начала воздействий было отмечено торможение роста опухоли в группе с воздействием ЭМИ КВЧ и в группе с комбинированным воздействием в 1,8 и 3,2 раз, соответственно. При этом в случае ЭМИ КВЧ эффект оказался нестойким, тогда как при комбинированном воздействии выраженное снижение объема саркомы 45 по сравнению с контрольным значением сохранялось до конца эксперимента. Противоопухолевого влияния АКВМ отмечено не было (табл. 1). В связи с этим результаты, полученные в этой группе, не рассматривались в ходе дальнейшего анализа.

Почти двукратное отличие среднего объема опухоли в группе с комбинированным воздействием от

значений показателя в остальных группах через 4 недели лечения было получено за счет значительного противоопухолевого эффекта у 60% крыс (12 из 20). У этих животных наблюдалось торможение роста опухоли в 4 раза и более по сравнению с контрольной группой и крысами-самцами, подвергавшимися действию ЭМИ КВЧ, а также в отдельных случаях была отмечена частичная регрессия опухоли. У остальных 40% животных рассматриваемой группы объем опухоли в конце эксперимента статистически не отличался от показателя в двух других группах (рис. 2А). Микрокартина ткани опухоли при торможении роста саркомы 45 характеризовалась снижением плотности растущих малигнизированных клеток, четким лимфоцитарным валом и большим количеством фибрина (рис. 2В). В этих случаях доля жизнеспособных клеток опухоли могла снижаться до 1/8 части поля зрения (при увеличении 10х40) ($p<0,01$). При частичной регрессии саркомы 45 наблюдались участки замещения ткани опухоли соединительной тканью. Таким образом, выраженный противоопухолевый эффект был отмечен только при совместном действии ЭМИ КВЧ и АКВМ. В дальнейшем сравнительный анализ изученных показателей мы сочли целесообразным проводить в порядке, предусматривающем учет в группе с комбинированным воздействием только случаев эффективного влияния ЭМИ КВЧ и АКВМ (подгруппа 1).

В таблице 2 представлены сведения об адапционном статусе крыс-опухоленосителей в течение всего эксперимента. Как видно из таблицы, влияние ЭМИ КВЧ и комбинированного воздействия на рост саркомы 45 вполне соответствовало особенностям адапционного статуса животных исследованных групп. Адаптационный статус крыс, у которых удалось достигнуть значительного торможения роста или даже частичной регрессии саркомы 45, весьма отличался от адапционного статуса животных остальных двух групп с доминированием антистрессорных АР без выраженных признаков напряженности. При этом в случае ЭМИ КВЧ также наблюдалось некоторое улучшение характеристик АР по сравнению с отмеченными в контрольной группе. Это выражалось в более чем двукратном снижении случаев развития АР стресс (табл. 2).

Анализ изменений микрокартины тимуса и печени позволил дополнить представление о влиянии исследованных воздействий на адаптационный статус животных-опухоленосителей старческого

возраста. На рисунке 3А представлены результаты балльной оценки структурно-функциональных сдвигов указанных органов, характерных для животных разных групп. У крыс-самцов контрольной группы было отмечено явное преобладание негативных изменений, свидетельствовавших о снижении функциональной активности и выраженных структурно-функциональных нарушениях в исследованных органах. Это нашло отражение в отрицательных значениях соответствующих балльных оценок (рис. 3А). В тимусе этих животных доминировали признаки атрофии, резкое преобладание стромы над паренхимой, корковое вещество долек было слабо выражено, отмечались отдельные полностью кератинизированные эпителио-ретикулярные комплексы, преобладали недегранулированные

формы тканевых базофилов. Для печени была характерна картина гемостаза с периваскулярным отеком и нарушением структуры балок при резком снижении содержания нуклеопротеидов и гликогена в гепатоцитах и практическом отсутствии двуядерных гепатоцитов.

В отличие от наблюдавшихся в контрольной группе, результаты морфометрии и визуального изучения микрокартины тимуса животных двух основных групп свидетельствовали даже о некоторой активизации лимфопрлиферативных процессов у большинства крыс, подвергавшихся воздействию слабого модулированного ЭМИ КВЧ (рис. 3А). Выраженность признаков лимфопрлиферативной активности в целом была сходной в этих группах. В то же время, при эффективном совместном применении

Таблица 1. Динамика объема саркомы 45 (см³) при исследованных воздействиях у белых беспородных крыс-самцов старческого возраста в течение 4 недель

Этап эксперимента	Контроль n=15	ЭМИ КВЧ n=15	АкВМ n=10	ЭМИ КВЧ+АкВМ n=20
исходно	1,41±0,25	1,14±0,26	1,40±0,32	1,30±0,25
1 неделя	2,66±0,64	2,54±0,40	2,70±0,54	1,63±0,19
2 недели	6,30±1,04	3,49±0,81 ●	5,32±0,98 ■	1,98±0,24 ●■
3 недели	10,47±2,34	7,93±1,12	9,90±1,00	4,43±0,37 ●■
4 недели	12,51±3,78	11,67±1,80	12,25±1,32	6,50±0,75 ●■

Примечание: ЭМИ КВЧ – низкоинтенсивное модулированное электромагнитное излучение крайне высокочастотного диапазона; АкВМ – комплексы аминокислот, витаминов и микроэлементов. Отличается ($p<0,05-0,01$) от контрольной группы – ●, от группы ЭМИ КВЧ – ■, от группы АкВМ – ■. Т-критерий.

А. Объем саркомы 45 в исследованных группах по окончании эксперимента

В. Изменения в ткани саркомы 45 под влиянием комбинированного воздействия

Рис. 2. Противоопухолевая эффективность исследованных воздействий.

А. Размеры саркомы 45 в исследованных группах старых крыс-самцов по окончании эксперимента (4,5 недели с начала воздействий). Обозначения – см. табл.1.

Примечание: ЭМИ КВЧ+АкВМ1 и ЭМИ КВЧ+АкВМ2 – подгруппы животных с разной выраженностью эффекта комбинированного воздействия ЭМИ КВЧ и АкВМ. Отличается от контрольной группы: ● – $p<0,01$; от группы ЭМИ КВЧ: ■ – $p<0,01$; от подгруппы ЭМИ КВЧ+АкВМ2: ♦ – $p<0,05$. Т-критерий.

В. Изменения в ткани саркомы 45 под влиянием комбинированного воздействия. Выраженное торможение роста опухоли (ЭМИ КВЧ+АкВМ1). Снижение плотности малигнизированных клеток. Лимфоцитарный вал. Браше. 10х6,3.

Таблица 2. Эффекты исследованных воздействий на опухоль и адаптационный статус старых крыс-самцов с перевивной саркомой 45

Показатель	Контроль n=15	ЭМИ КВЧ n=15	ЭМИ КВЧ+АкВМ1 n=12
Объем опухоли, см ³	15,3±2,6	14,2±1,8	2,9±1,3 ●■
АР стресс	47	20 ●	0 ●■
Напряженные антистрессорные АР	53	80	30 ■
Антистрессорные АР без признаков напряженности	0	0	70 ●■

Примечание: АР – адаптационные реакции. Отличается от контрольной группы: ● – $p<0,05-0,01$; от группы ЭМИ КВЧ: ■ – $p<0,05-0,01$. Т-критерий.

А. Показатели состояния тимуса и печени

В. Признаки активизации взаимодействия тимоцитов и тканевых базофилов.

С. Обильная инфильтрация ткани саркомы 45 плазмócитами при выраженном торможении её роста.

Рис. 3. Изменения во внутренних органах и опухоли при эффективном комбинированном воздействии (ЭМИ КВЧ + АкВМ1).

А. Относительные (балльные) показатели морфо-функционального состояния тимуса и печени при действии ЭМИ КВЧ и эффективном комбинированном воздействии – ЭМИ КВЧ + АкВМ1. Отличается от контрольной группы: ● – $p<0,05-0,01$; отличается от группы ЭМИ КВЧ: ■ – $p<0,05$. Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

В. Увеличение числа дегранулировавших тканевых базофилов в непосредственной близости от тимоцитов субкапсулярной зоны коркового вещества долек тимуса при эффективном комбинированном воздействии. Браше. 10x40.

С. Выраженное торможение роста саркомы 45 под влиянием комбинированного воздействия (ЭМИ КВЧ + АкВМ1). Обильная инфильтрация ткани опухоли плазмócитами.

ЭМИ КВЧ и АкВМ в субкапсулярной зоне долек тимуса наблюдалось более значительное количество дегранулирующих тканевых базофилов в непосредственной близости от тимоцитов, что и определило более высокие балльные оценки в данной группе (рис. 3В). Описанное отличие могло указывать на более активные межклеточные взаимодействия в органе и, как возможное следствие, на более высокий функциональный потенциал Т-лимфоцитов при комбинированном воздействии. Аналогичным образом, в случае эффективного применения ЭМИ КВЧ и АкВМ были отмечены более выраженные признаки нормализации состояния печени, чем при действии только ЭМИ КВЧ (рис. 3А). Это относилось как к морфологическим характеристикам гемодинамики в органе, так и к признакам, отражающим уровень и равномерность распределения нуклеопротеидов и гликогена в гепатоцитах, а также количество двуядерных гепатоцитов в печеночной паренхиме.

Неизбежно возникает вопрос о механизмах противоопухолевого влияния комбинированного воздействия. Как правило, при использовании неспецифических факторов, не оказывающих прямого повреждающего влияния на опухоль, речь может идти об активизации иммунных процессов, приводящих к сдерживанию опухолевого роста или даже к элиминации опухолевой ткани [19]. В случае торможения роста саркомы 45 под влиянием комбинированного воздействия была отмечена такая особенность микроструктурных изменений в ткани опухоли, как её выраженная инфильтрация плазмócитами (рис. 3С). Учитывая сведения литературы о принципиальной возможности изменения активности В-лимфоцитов под влиянием Т-лимфоцитов [20], можно предположить связь эффективности комбинированного воздействия с усилением межклеточных взаимодействий в тимусе, приводящих к активизации Т-лимфоцитов, способствующих, в свою очередь, мобилизации плазмócитов, участвующих в эффекторных механизмах повреждения

опухолевых клеток. В то же время, нельзя исключить определенный вклад в эффекты комбинированного воздействия прямого повреждения ткани опухоли, обусловленного влиянием L-лизин- α -оксидазы, (активизируемой поступлением L-лизина), которое, в частности, связывают с высвобождением цитотоксичного пероксида водорода, влиянием на β -адренорецепторы и белки, ответственные за адгезивные свойства клеток [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отличие от результатов, полученных на некоторых других экспериментальных моделях [4, 8, 19], у старых белых беспородных крыс-самцов с саркомой 45 под влиянием низкоинтенсивного модулированного ЭМИ КВЧ, предъявляемого в режиме активационной терапии, был отмечен только временный эффект — нестойкое торможение роста опухоли через две недели после начала воздействия. Антистрессорные изменения, вызванные ЭМИ КВЧ, оказались недостаточными для активизации эффективных противоопухолевых механизмов и достижения стойкого ингибирования роста опухоли. Выраженный противоопухолевый эффект более чем у половины животных удалось получить при комбинированном использовании активационной электромагнитотерапии и АкВМ как дополнительного метаболического фактора. У таких животных наблюдалось торможение роста опухоли в 4 раза и более, а также отдельные случаи её частичной регрессии. При этом был отмечен более высокий адаптационный статус, в том числе, более многочисленные признаки активизации тимуса и печени, чем в случае применения только ЭМИ КВЧ. Полученные результаты указывают на перспективность сочетания активационной электромагнитотерапии и применения комплексов незаменимых аминокислот, обогащенных витаминами и микроэлементами, при разработке эффективных методов сопроводительного лечения онкологических больных пожилого возраста.

Участие авторов:

Жукова Г.В. – концепция, дизайн исследования, проведение исследования, анализ результатов, написание текста.

Шихлярова А.И. – участие в анализе результатов, научное редактирование.

Логинова Л.Н. – участие в исследовании и анализе результатов.

Протасова Т.П. – участие в исследовании, техническое редактирование.

Список литературы

1. Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO. 2019. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/2019/>
2. Чиссов В.И., Кабисов Р.К., Плетнев С.Д., Бецкий О.В., Файкин В.В. Способ лечения онкологических больных с помощью электромагнитного излучения мм-диапазона. Патент на изобретение RU 98 102 380 А, 27.01.2000. Заявка: 98102380/14 от 1998.01.23
3. Колмацуй Н.Б., Левицкий Е.Ф., Голосова О.Е., Пыжова И.Б. КВЧ-терапия в профилактике осложнений специфической антибластомной терапии у больных раком легкого III-IV стадии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013;90(2):4-7.
4. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Биологические эффекты низкоинтенсивных миллиметровых волн (обзор). Биомедицинская радиоэлектроника. 2015;(1):31-47.
5. Heyland DK, Weijs PJM, Coss-Bu JA, Taylor B, Kristof AS, O'Keefe GE, et al. Protein Delivery in the Intensive Care Unit: Optimal or Suboptimal? Nutr Clin Pract. 2017 Apr;32(1_suppl):58S-71S. <https://doi.org/10.1177/0884533617691245>
6. Костюченко Л.Н., Костюченко М.В., Кузьмина Т.Н., Лычкова А.Э. Стратегия сопроводительной нутриционно-метаболической терапии больных колоректальным раком. РМЖ. 2019;(6):37-44.
7. Garkavi LK, Kvakina EB, Shikhliarova AI, Kuz'menko TS, Barsukova LP, Mar'ianovskaia GI, et al. Magnetic fields, adaptation reaction and self-organization of live systems. Biofizika. 1996 Aug;41(4):898-905.
8. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Barteneva TA, Barsukova LP, Kostrovitskiy YV, et al. Some strategies of activation therapy using radiations of microwave ranges in experiments on tumor-bearing animals. Cardiometry. 2015 Nov 27;(7):47-57. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.4757>
9. Zhukova GV, Shikhliarova AI, Soldatov AV, Barteneva TA, Goroshinskaya IA, Petrosian VI, et al. Some approaches to the activation of antitumor resistance mechanisms and functional analogs in the categories of synergetics. BIOPHYSICS. 2016 Mar 1;61(2):303-315. <https://doi.org/10.1134/S0006350916020251>
10. Kit Kit OI, Shikhlyarova AI, Zhukova GV, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects. Cardiometry. 2015 Nov 27;(7):22-29. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>
11. Vettore, L, Westbrook RL, Tennant DA. New aspects of amino acid metabolism in cancer. British Journal of Cancer. 2020 Jan;122(2):150-156. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0620-5>
12. Lieu, EL, Nguyen T, Rhyne S, Kim J. Amino acids in cancer. Exp Mol Med. 2020;52(1):15-30. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0375-3>
13. Al-Mahtab M, Akbar SMF, Khan MSI, Rahman S. Increased survival of patients with end-stage hepatocellular carcinoma due to intake of ONCOXIN®, a dietary supplement. Indian J Cancer. 2015 Sep;52(3):443-446. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.176699>
14. Dzhugashvili M., Pokrovsky V.S., Snegovoy A.V. Novel approaches for the correction of micronutrient deficiency in patients with malignant tumors. Malignant Tumours 2016;2:55-65. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-2-55-65>
15. Покровский В.С., Лукашев Е.В., Чернов Н.Н., Трещалина Е.М. Экспериментальное изучение эффективности L-лизин-α-оксидазы Trichoderma CF. Aureoviride Rifai на моделях ксенографтов опухолей человека у бестимусных мышей и оценка синергизма с цисплатином или ингибиторами топоизомераз. Вопросы онкологии. 2017;63(3):497-505.
16. Коноплев В.П. Перевивные опухоли. В кн.: Модели и методы экспериментальной онкологии. М: Медгиз., 1960, 144-162 с.
17. Zhang C, He Y, Shen Y. L-Lysine protects against sepsis-induced chronic lung injury in male albino rats. Biomed Pharmacother. 2019 Sep;117:109043. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109043>
18. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. Brit. J. Exp. Path. 1936;(17): 234-248.
19. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Barteneva TA, Bragina MI, Gudtskova TN, Petrosyan VM, et al. The pattern of the immune processes during activation therapy with the use of microwave electromagnetic radiation. Cardiometry. 2017;(11):35-45. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2017.11.3545>
20. Bishop GA. B cell-T cell interaction: antigen bridge to antigen presentation. Nat Rev Immunol. 2016;16(8):467. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.82>

Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна* – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Researcher ID: Y-4243-2016, Scopus Author ID: 7005456284

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Логина Людмила Николаевна – ассистент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6309-4011>, SPIN: 6288-8842, AuthorID: 682438

Протасова Татьяна Пантелеевна – к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>, SPIN: 4542-3588, AuthorID: 760427