

© СИДОРЕНКО Ю.С., ШИХЛЯРОВА А.И., ФРАНЦИЯНЦ Е.М.,  
НЕПОМНЯЩАЯ Е.М., КОМАРОВА Е.Ф., БАРСУКОВА Л.П.,  
МАРЬЯНОВСКАЯ Г.Я., Т.П. ПРОТАСОВА

УДК: 001.5:616-07:616.84:612.014.426

**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО  
ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОДАЛЬНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Ю.С. Сидоренко, А.И. Шихлярова, Е.М. Франциянц, Е.М. Непомнящая, Е.Ф.  
Комарова, Л.П. Барсукова, Г.Я. Марьяновская, Т.П. Протасова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-  
Дону, директор – д.м.н., проф. О.И. Кит.

***Резюме.** В экспериментах на 78 белых крысах с эктопическим ростом в легких саркомы 45 установлено противоопухолевое действие сверхнизкочастотного магнитного поля с частотами импульсов, близких к ритмам головного мозга, и СКЭНАР-терапии. Характер регрессии опухолевых узлов и компенсаторных процессов в ткани легкого отражает способность к сонстройке центральных и местных механизмов обеспечения структурного гомеостаза, проявлением которого служит активация клеточных элементов соединительной ткани (лимфоцитов, фибробластов, макрофагов, альвеолоцитов II типа и др.), эластических и ретикулярных волокон.*

***Ключевые слова:** эктопический рост саркомы 45, морфология легких, магнито- и СКЭНАР-терапия, противоопухолевый эффект.*

Сидоренко Юрий Сергеевич – академик РАН и РАМН, зам. директора по науке ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический

институт Минздравсоцразвития России»; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru).

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., проф., рук. лаборатории биофизики рака ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздравсоцразвития России»; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru).

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., проф., руководитель гормональной лаборатории ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздравсоцразвития России»; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru).

Интерес к изучению сочетанного центрального и периферического влияния на мозг при опухолях внемозговой локализации, с одной стороны, связан с тем, что процессы опухолевой трансформации в значительной степени обусловлены потерей контроля со стороны нервной системы и следующей за этим утратой тканевой регуляции. С другой стороны, опираясь на кортико-висцеральную теорию патологии, не исключается возможность интегративной регуляции роста неоплазмы при контролируемых воздействиях на уровне мозга и тканевых эффекторных систем [1,6].

Известна высокая чувствительность мозга к сверхнизкочастотному магнитному полю малой интенсивности (СНЧМП) [4], а также возможные механизмы его противоопухолевого, антиканцерогенного и антистрессорного влияния [8, 10, 11, 12]. Использование полимодальной технологии создает условия для повышения эффективности центральной (на мозг) магнитотерапии СНЧМП путем сочетания с периферическим (в проекции органа-мишени) СКЭНАР-воздействием электроимпульсов. В механизме реализации последнего принимают участие регионарные, сегментарные и генерализованные реакции, которые связаны с изменениями афферентов соматосенсорной системы, факторов локальной сосудистой регуляции и эндогенных регуляторов иммунитета [3, 5, 12].

Целью исследования явилась оценка возможности восстановления тканевой

регуляции на основе анализа результатов экспериментально-гистологических исследований органа-мишени, подверженного опухолевой трансформации, при центральном и периферическом воздействиях полимодальных факторов.

### **Материалы и методы**

В настоящем исследовании были использованы 78 белых беспородных крыс-самцов (180-200 г) разводки вивария ФГУ «РНИОИ Росмедтехнологий». Штамм саркомы 45 был получен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва). Клетки опухоли вводили в подключичную вену крыс в объеме 0,5 мл, содержащем 2 млн. опухолевых клеток и стерильный физиологический раствор.

Через 1 неделю после эктопической перевивки в лёгкое клеток саркомы 45 и на протяжении 5 недель проводили воздействие физическими факторами – СНЧМП и СКЭНАР без специального противоопухолевого химио- или лучевого лечения. Воздействие СНЧМП осуществляли на голову животного-опухоленосителя в период с 9 до 10 часов утра с последовательностью частот 0,03 Гц – 0,3 Гц – 9 Гц, временем предъявления сигнала – 5 мин. – 1 мин. – 1 мин. и интенсивностью 5 мТл – 3,5 мТл – 2,8 мТл соответственно. Каждое из значений интенсивности на протяжении курса уменьшали по экспоненте с коэффициентом 0,7, доходя до уровня значений 0,8 мТл – 0,5 мТл – 0,3 мТл. Через 15-20 мин. после СНЧМП следовало СКЭНАР-воздействие, заключающееся в обработке кожных покровов импульсным электрическим током вдоль позвоночника с амплитудой 135 у.е., а на области проекций легких, печени и грудины – от 30 до 60 у.е. (в зависимости от чувствительности) и модуляцией 2:1 при ежедневном изменении частоты в алгоритме 15,3 Гц – 18,6 Гц – 24,4 Гц – 30,5 Гц – 33,6 Гц.

Для верификации опухолевого процесса на этапах эктопического роста С - 45 животных декапитировали, предварительно усыпив парами хлороформа, извлекали легкие, подсчитывали количество опухолевых узлов и определяли их размер. Для гистологического исследования брали верхнюю и нижнюю доли правого и левого легкого, кусочки ткани фиксировали в растворе 10%

нейтрального формалина с последующей стандартной проводкой через спирты восходящей концентрации и заключали в парафин. Приготовленные из парафиновых блоков гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопию осуществляли в проходящем свете при увеличении Ч5, Ч10, Ч40, Ч100 (Leica DM LS2). Для статистической обработки результатов экспериментов использовали параметрические методы в пакете прикладных программ Statistica v. 6.1. Достоверными считали различия между основной и контрольной группами при уровне значимости  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ , вычисленного по t-критерию Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

К одному из наиболее значимых результатов лечебного влияния СНЧМП и СКЭНАР-терапии мы отнесли показатели продолжительности жизни животных-опухоленосителей. При анализе сроков жизни у крыс контрольной группы (без воздействия) и опытной группы «с эффектом» и «без эффекта» было установлено, что период времени от момента «выхода» опухолевых узлов в ткани легкого вплоть до момента гибели существенно различался (табл. 1).

*Таблица 1*

***Основные параметры роста и развития опухолей в легких крыс после применения электромагнитного воздействия***

Показатели	Группы животных		
	Контрольная (без воздействия) (n=22)	Опытная (с воздействием)	
		«без эффекта» (n=10)	«с эффектом» (n=46)
Продолжительность жизни, дни (недели)	38,5±3,5 (5-6 недель)	108,5±3,5 <sup>1</sup> (15-16 недель)	более 315 <sup>1,2</sup> (45 недель)
Срок «выхода» опухолевых узлов после введения С-45, недели	3-4	5-6	5-6 или отсутствуют
Количество опухолевых узлов в сроки «выхода», штук	5-7	до 6	4-5 или отсутствуют

Размеры опухолевых узлов в сроки «выхода», см <sup>3</sup>	0,5±0,05	0,4±0,05	0,2±0,05 <sup>1,2</sup> или отсутствуют
--	----------	----------	---

*Примечание.* <sup>1</sup> – статистически достоверно по отношению к показателям группы без воздействия ( $p \leq 0,05$ ); <sup>2</sup> – достоверно по отношению к группе «без эффекта» от примененного воздействия ( $p \leq 0,05$ ).

Так, у животных с эффективным воздействием продолжительность жизни была увеличена в 7 раз относительно контроля. Увеличение сроков жизни с 5 до 15 недель было отмечено и у крыс-опухоленосителей без выраженного противоопухолевого эффекта, что на фоне стабилизации роста опухоли свидетельствовало об общем биорегуляторном влиянии используемых факторов. Достоверные межгрупповые различия были получены и по показателям размеров опухолевых узлов в срок «выхода». В опытной группе крыс «с эффектом» лечения объем опухолевых узлов был в 2,5 раза меньше, чем в контроле, причем у 48% крыс, поддавшихся лечебному влиянию СНЧМП и СКЭНАР, опухолевые узлы не были обнаружены, а в 28% – отмечено наличие единичных мелких узлов, что можно отнести к эффекту торможения роста опухоли. Таким образом, суммарный противоопухолевый эффект составил 76%, что, в отличие от 100% роста опухоли в контроле, позволяло отнести применяемые воздействия к факторам с высокой противоопухолевой эффективностью.

Гистологический контроль легких через одну неделю от момента перевивки опухоли до начала воздействий СНЧМП и СКЭНАР-терапии показал, что первичные изменения в ткани верхней и нижней долей левого и правого легкого идентичны в обеих группах животных. К одному из первых пусковых механизмов патологического влияния опухолевых клеток на ткань легкого можно было отнести редукцию кровотока и обильные крупноочаговые кровоизлияния. Фактически, вся ткань легкого была пропитана кровью, межальвеолярные пространства были заполнены массой эритроцитов, а также скоплением лимфоцитов (рис. 1а). В результате такой «атаки» возникали крупные очаги дистелектаза, межуточная пневмония, участки микроабсцессов в

просвете альвеол.

«Разрушительный» этап в легких крыс продолжался и на 2-й неделе после перевивки в обеих группах, несмотря на начало СНЧМП и СКЭНАР-воздействий. На препаратах легкого в нижней и верхней долях наблюдалась деградация бронхиоло-альвеолярных структур, главным образом, из-за выхода из просвета сосудов агрегаций опухолевых клеток и их прорастанием в виде тонких удлинённых тяжей (рис. 1б). По мере опухолевого роста границы между отдельными тяжами сливались и образовывались крупные конгломераты опухолевых клеток с изогнутой краевой линией, отделяющей их от пропитанной кровью ткани легкого (рис. 1в). Формирование опухолевых узлов характеризовалось сдавлением и разрушением легочных структур, плотной упаковкой опухолевых клеток, сохраняющих типичную для С-45 веретенovidную форму и высокий пролиферативный потенциал, что подтверждалось обилием фигур патологического митоза (рис. 1г).

При продолжении лечебных сеансов магнито- и СКЭНАР-терапии обнаружили деструктивные изменения в опухолевых узлах легких. Начиная с 3-й недели от момента перевивки С-45, обращала на себя внимание мобилизация клеточного звена иммунной системы и формирование плотного кольца зрелых лимфоцитов по периферии опухолевого узла (рис. 2а). Вместе с гистиоцитами, макрофагами, фибробластами лимфоидные клетки проникали в промежутки между отдельными сформированными группами опухолевых клеток, что способствовало дезинтеграции и ослаблению целостности опухолевого узла [2]. Иными словами, одними из первых проявлений влияния управляющих воздействий на злокачественную опухоль внутриорганной локализации явилось нарушение ее территориальной целостности и формирование микропопуляций опухолевых клеток в виде объединений типа синцитиев (рис. 2б).

На препаратах опухоли легкого были отмечены значительные участки единичных или мелких групп опухолевых клеток, разграниченных клетками

соединительной ткани с преобладанием лимфоцитов и фибробластов (рис. 2в). Наблюдались инволютивные изменения со стороны ядерного аппарата опухолевых клеток – явления кариорексиса, кариолизиса. На отдельных участках скопления голых гиперхромированных ядер отмечалось распыление ядерного хроматина – «ядерный взрыв», характеризующий распад геномной основы клеток опухоли (рис. 2г). Клетки принимали вид теней, сохраняя расплывчатые очертания расплавленной цитоплазмы (рис. 2д). На 5-6 неделях в ткани легкого у крыс с выраженным противоопухолевым эффектом были обнаружены аморфные гомогенно окрашенные поля, образованные лизированным материалом опухоли, а также разрастание молодой соединительной ткани.

Сопоставляя ход опухолевой прогрессии после внутривенной перевивки саркомы 45 в легкое крыс с последовательностью этапов регрессии опухоли при эффективных воздействиях СНЧМП и СКЭНАР-терапии можно отметить диаметрально противоположную направленность связанных между собой процессов: в первом случае – от клеток, к популяции и опухоли, а во втором – от опухоли, к популяции и клеткам. Эта отличительная особенность прямого и обратного развития опухоли, отражает реализацию механизмов межсистемной интеграции в организме-опухоленосителе, где в роли пускового управляющего воздействия выступают факторы электромагнитной природы.

Под влиянием изменчивости среды (ткань легкого) в условиях внешних регуляторных воздействий (СНЧМП и СКЭНАР-терапии) в популяции опухолевых клеток возрастала гетерогенность. Отдельные группы опухолевых клеток проявляли признаки утраты злокачественности, начиная с трансформации доминирующей веретеновидной формы в округлую, отмечалось выстраивание клеток в однослойные структуры линейного или фолликулоподобного типа (рис. 3а-б), усиление процессов клеточной регенерации. Во многих полях зрения обнаруживались значительные участки, заполненные фибробластами (рис. 3в). Известно, что эти клетки способны

вырабатывать эластин, образующий эластические волокна, которые располагаются в межальвеолярных стенках и обеспечивают основную опорную функцию. Кроме того, были обнаружены скопления альвеолоцитов II типа (пневмоциты II порядка), представляющие собой активно секретирующую и пролиферирующую эпителиальную поверхностную клетку, вырабатывающую фосфолипиды, главным компонентом которых является дипальмитоилфосфатидилхолин. Известна роль этого секреторного продукта в образовании сурфактанта, обеспечивающего уменьшение межмолекулярных сил тканевой жидкости в альвеолах, снижению поверхностного натяжения и раздувания альвеолярных мешочков для усиления воздухообмена (рис. 3д).

О формировании защитно-компенсаторных процессов в легких крыс, пораженных опухолью при эффективных воздействиях СНЧМП и СКЭНАР-терапии свидетельствовало состояние и таких соединительнотканых элементов, как макрофаги, тучные клетки, эластические, коллагеновые и ретикулярные волокна. На препаратах встречались эластические структуры околодольковой, междольковой, межсосудистой, перивазальной и перибронхиальной локализации. Волокна имели слоистое расположение и характеризовались выраженной резервной извилистостью (рис. 4а). Увеличение содержания ретикулярных волокон свидетельствовало о повышении активности обменных процессов в легких. Глубокие качественные преобразования легочной соединительноткан стромы выражались в приобретении волокнами пучкового характера за счет латеральной агрегации при бронхиолярных структурах (рис. 4б). По ходу волокон наблюдались перехваты и колбообразные выпячивания – ложные бронхи, окруженные скоплением бронхоассоциированных лимфоидных элементов (БАЛТ-система), что являлось структурной основой внесосудистых иммунных реакций в легких (рис. 4в). Особого внимания заслуживало сохранение реснитчатого эпителия в бронхах легкого крысы с характерным подслоем гладких мышечных волокон, слоем базальных клеток и цилиндрического эпителия (рис. 4г). Функционирование

слизистой оболочки бронхиол во многом обеспечивало условия сохранения респирации в условиях онкопатологии.

Учитывая дистрофический и дегенеративный характер преобразований ткани опухоли и восстановительную направленность гистологических изменений в ткани лёгкого, по-видимому, можно считать оправданным подход к сочетанному (центральному и локальному) полимодальному воздействию факторов электромагнитной природы, который реализует принцип двойного управления функциями [7]. Способность к сонстройке центральных и местных механизмов обеспечения структурного гомеостаза продемонстрирована активацией клеточного микроокружения опухоли эктопически растущей в ткани лёгкого. Механизмы восприятия, передачи и кумуляции электромагнитного сигнала во многом не ясны. По-видимому, от мембран рецепторов сигнал может трансформироваться и распространяться через системы молекулярных посредников – аденилатциклазу, ЦАМФ, кальциевый и др. механизмы. Необходимо подчеркнуть, что по данным К.В. Судакова [10], П.В. Симонова [9], Е. Hedbom [13], на уровне информационной системы мозга, которую, в первую очередь, представляют неокортекс и гиппокамп, происходит перекодировка, трансформация сигнала и передача информации молекулам соединительной ткани, гормонам, олигопептидам, простагландинам, гликопротеинам, иммунным комплексам, механизмы работы которых полифункциональны. Мы обращаемся к естественным аутоколебательным процессам, органически присущим организму и его подсистемам. Роль СНЧМП и СКЭНАР является лишь триггерной, пусковой и запускаемые механизмы самоорганизации могут быть рассмотрены как альтернатива дезинтеграционному влиянию опухоли. Возможность коррекции и синхронизации биологических процессов создаёт условия повышения противоопухолевой резистентности и оказывает «колебательную» помощь организму во взаимоотношениях с опухолью. Этому способствует технология сочетания центрального (СНЧМП)- и периферического (СКЭНАР)-воздействия,

позволяющая реализовать повышение защитного потенциала организма также и в условиях специфической противоопухолевой терапии.

## **HISTOLOGICAL CRITERIA OF ANTI TUMOR INFLUENCE OF POLYMODAL PHYSICAL FACTORS IN THE EXPERIMENT**

Yu.S.Sidorenko, A.I.Shikhlyarova, E.M.Frantziyantz, E.M.Nepomnyashaya,  
E.F.Komarova, L.P.Barsukova, G.Ya.Maryanovskaya, T.P.Protasova

Federal State Institution «Rostov Cancer Research Institute»

**Abstract.** Anti tumor effect of ultra low intensity magnetic field with intensity close to brain rhythms and to SCENAR-therapy was found out in the experiment on 75 white rats with ectopic growth of carcinoma 45 in lungs. Regression pattern of tumor nodules and compensatory process in the tissue reflect ability of central and local mechanisms of structural homeostasis to co-settings by activating cellular elements of connective tissue (lymphocytes, fibroblasts, macrophages, type II alveolocytes etc.), elastic and reticular fibers.

**Key words:** ectopic growth of carcinoma 45, lung's morphology, magnetic and SCENAR-therapy

### **Литература**

1. Балабан П.М., Гуляева Н.В. Общность молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии: интегративный подход // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова – 2006. – Т. 92, № 2. – С. 145-151.

2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. и др. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – Екатеринбург: Филантроп, 2002. – 196 с.

3. Гринберг Я.З. СКЭНАР-терапия: эффективность с позиций методов электролечения / СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза // Сб. статей. – Таганрог, 1996. – Вып. 2. – С. 18-32.

4.Музалевская Н.И., Урицкий В.М. Противоопухолевое действие слабого

сверхнизкочастотного стохастического магнитного поля со спектром  $1/f$

// Биофизика – 1997. – Т. 42, № 4. – С. 961-970.

5. Ревенко А.Н. Адаптационно-адаптивная регуляция (СКЭНАР): теоретическое и практическое обоснование / СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза // Сб. статей. – Таганрог, 1998. – Вып. 1. – С. 16-27.

6. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза. – М.: Медицина, 1977. – С. 125-152.

7. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М.: Медицина, 1987. – 275 с.

8. Сидоренко Ю.С. Некоторые медико-биологические аспекты биотерапии рака. – Ростов н/Д: ЗАО «Ростиздат», 2008. – 544 с.

9. Симонов П.В. Информационный мозг. – М., 1993. – 350 с.

10. Судаков К.В. Информационный принцип в физиологии: анализ с позиций общей теории функциональных систем // Успехи физиол. наук. – 1995. – Т.26, №4. – С. 3-24.

11. Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Кучерова Т.И. Роль антиоксидантных систем мозга в механизме антиканцерогенного влияния сверхнизкочастотных магнитных полей // Вопр. онкологии. – 2002. – Т. 48, №2. – С.216-222.

12. Шихлярова А.И., Максимов Г.К., Барсукова Л.П. и др. Регуляторное влияние сверхнизкочастотных магнитных полей на энергетический метаболизм мозга и печени крыс-опухоленосителей (на модели саркомы 45 и химического канцерогенеза) // Вестн. ЮНЦ. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 96-103.

13. Hedbom E. Characterization of a family of proteoglycans with the capacity to bind collagens: Doct. diss. – Lond. Univ. – 1993. – 380 p.