

Ю.Л. Рыбаков^{1,2}, В.М. Гукасов^{1,2}, Ю.П. Козлов¹

ВЛИЯНИЕ ОБЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СЛАБОГО НИЗКОЧАСТОТНОГО ВИХРЕВОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА СИСТЕМУ ЕСТЕСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА

1. Межрегиональная общественная организация «Русское экологическое общество», Москва. E-mail: rybakov@extech.ru;
2. Научно-исследовательский институт – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы Минобрнауки России, Москва

Ю.Л. Рыбаков – директор, д.б.н.; В.М. Гукасов – г.н.с., д.б.н.; Ю.П. Козлов – президент, д.б.н.

Реферат

Цель: Экспериментальное изучение противоопухолевого механизма повышения функциональной активности фагоцитов при общем воздействии на организм слабого низкочастотного вихревого магнитного поля (ВМП).

Материал и методы: Функциональную активность фагоцитов оценивали при активации по интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) на приборе «Биолюмат» (модель ЛБ 9500 фирмы Бертольд, ФРГ). Образцы для опытов *in vitro* и *in vivo* готовили по общепринятым протоколам. Воздействие ВМП ($B_{\max} = 3,0$ мТл, $f = 100$ Гц) осуществляли с помощью магнито-терапевтической установки «Магнитотурботон» (разработка НПФ «Аз»).

Результаты: В опытах *in vitro* обнаружено, что экспозиции суспензии клеток ВМП стимулировали увеличение ХЛ на 58 % по отношению к контролю, при этом основной вклад в интенсивность сигнала ХЛ вносили нейтрофилы. При исследовании ХЛ крови мышей с подкожно перевитой меланомой В-16 установлено, что величина удельной ХЛ в опыте с ВМП к концу срока наблюдения (17 день) резко (в 3 раза) возрастала по отношению к началу наблюдения, и по отношению к контролю на этом же сроке наблюдения была больше в 3,3 раза. Опыты с цельной кровью здоровых доноров и больных раком молочной железы показали, что кривые ХЛ во времени носили двухфазный характер и имели два максимума, но соотношение фаз было разным. У доноров основное свечение развивалось к 100 мин, а максимум на 30–40 мин был слабо выражен. У больных раком молочной железы первый максимум на 30–40 мин был основным, второй максимум был слабым и наступал позже, чем у доноров. Опыты с воздействием ВМП на организм здоровых и больных раком молочной железы людей показали усиление функциональной активности нейтрофилов в результате воздействия ВМП, но у больных раком молочной железы уровень ХЛ был значительно (в 3 раза) выше, чем у здоровых доноров. На основании проведенных исследований был сделан вывод о том, что воздействие ВМП способно формировать прайминг нейтрофилов.

Заключение: Показано, что общее воздействие слабого низкочастотного ВМП повышает уровень неспецифической резистентности организма к опухолевому процессу, что расширяет возможности реабилитации больных, позволяет расширить компенсаторные возможности организма и снизить риск онкологических заболеваний.

Ключевые слова: вихревое магнитное поле, магнитобиологические эффекты, гомеостаз, окислительно-восстановительные реакции, противоопухолевая резистентность

Поступила: 18.04.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

Введение

Функциональная активность фагоцитов (нейтрофилов и макрофагов) является одним из показателей состояния противоопухолевой резистентности организма [1]. В состоянии активации стимулирующим агентом у фагоцитов происходит резкое усиление метаболических процессов и генерируются активные формы кислорода (АФК). Массивный выброс АФК в результате респираторного взрыва стимулирует цитотоксическую активность фагоцитов и в высоких концентрациях способен ингибировать синтез ДНК и деление опухолевых клеток, а также может активировать их апоптоз [2]. Согласно современным представлениям, нейтрофилы наряду с другими иммунокомпетентными клетками играют важную роль в противоопухолевом надзоре и обеспечивают первую линию защиты организма от опухолевых клеток [3]. Миграция нейтрофилов в зоны наиболее интенсивного роста опухоли происходит по градиенту хемотаксических факторов, где они скапливаются и препятствуют распространению опухолевых клеток [4]. Посредством молекул адгезии они прилипают к эндотелию и мигрируют в ткани для фагоцитоза бактерий, иммунных комплексов, трансформированных клеток, в том числе клеток опухоли. При этом они проявляют цитотоксичность не только на прикрепившиеся к эн-

дотелию трансформированные клетки, но также способны вступать в контакт с клетками опухоли, которые мигрируют в сосудистое русло [5, 6]. Известны работы о подавлении экспериментальных опухолей нейтрофилами *in vivo* [7, 8] и цитотоксическом действии на опухолевые клетки *in vitro* [9]. Отторжение опухоли в некоторых случаях может быть связано с инфильтрацией ее нейтрофилами [10]. Кроме того, АФК нейтрофилов разрушают трансформированные и опухолевые клетки с помощью протеолитических ферментов [3]. Известно, что продуцируемые нейтрофилами цитокины и хемокины привлекают и активируют макрофаги, НК, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, которые обеспечивают антитело-зависимую цитотоксичность, а цитокины и хемокины к тому же ингибируют ангиогенез, вследствие чего наблюдается ишемия и некроз опухоли [11].

В настоящей работе представлены результаты исследований, в которых в качестве стимулирующего воздействия для активации фагоцитов используется общее воздействие слабого низкочастотного (до 200 Гц) вихревого магнитного поля (ВМП) [12]. Особенность общего воздействия магнитного поля на весь организм состоит в том, что имеет место не только реакция отдельных тканей или органов, но подвергаются влиянию такого поля также все системы организма, механизмы их взаимосвязей и регуляций.

Материал и методы

На ряде биологических объектов с помощью метода регистрации хемилюминесценции (ХЛ) было проведено исследование воздействия ВМП на функциональную активность фагоцитов. Измерения ХЛ проводили на приборе «Биолюмат» (модель ЛБ 9500 фирмы Бертольд, ФРГ). Было проведено четыре серии опытов:

- in vitro* после воздействия ВМП на спленоциты мышей и венозную кровь здоровых доноров и больных раком молочной железы;
- in vivo* после воздействия ВМП на организм мышей с подкожно перевитой меланомой В-16;
- in vivo* после воздействия ВМП на организм мышей с перевитыми опухолями В-16 при комбинированном применении с цитостатиками;
- in vivo* после воздействия ВМП на организм здорового человека и больного раком молочной железы.

В исследовании ХЛ спленоцитов мышей использовали самцов А/Sp в возрасте 1–2 мес. Мышей забивали путем цервикальной дислокации, извлекали селезенку и на холоде выделяли из нее клетки при помощи стеклянного гомогенизатора Поттера в 5 мл среды 199. Суспензию подготовленных по стандартной методике ядерных клеток селезенки (4×10^6 клеток/мл) разливали во флаконы по 1 мл (по 10 флаконов опыт и контроль). Опытные клетки экспонировали в ВМП ($V_{\max} = 3,0$ мТл, $f = 100$ Гц) при трех режимах экспозиции: 40, 80 и 120 мин. Далее суспензии контрольных и облученных клеток в соотношении 1:1:1 смешивали с раствором люминола и средой 199 для определения спонтанной ХЛ. Контрольные и экспонированные ВМП клетки использовали для изучения процесса образования АФК, о котором судили по интенсивности ХЛ.

При исследовании крови здоровых доноров кровь от 10 доноров разводили в соотношении 1:10 средой 199 и разливали по 0,5 мл в пластиковые ампулы, которые подвергали воздействию ВМП в течение 40, 80 и 120 мин. После экспонирования в ВМП разбавленную кровь смешивали с раствором люминола 20 мМ и средой 199 и измеряли уровень интенсивности ХЛ.

Эксперименты *in vivo* с предварительным воздействием ВМП на организм и последующим измерением ХЛ крови проводили на животных с перевитыми опухолями. В работе были использованы мыши-самки С57BL в возрасте 4 мес и массой тела 18–20 г. Мышам подкожно была перевита меланома В-16. Начиная с 3-го дня после перевивки группа опытных животных (20 шт.) подвергалась воздействию ВМП ($V_{\max} = 3,0$ мТл, $f = 100$ Гц) в течение 10 дней с экспозицией по 2 ч. На 2-й, 7-й, 11-й и 17-й дни после перевивки опухолей у мышей из хвостовой вены брали по 10 мкл крови, которую разводили 1:10 средой 199 и использовали для определения уровня интенсивности ХЛ. Для определения абсолютного числа лейкоцитов брали 5 мкл крови, эритроциты лизировали 4 %-й уксусной кислотой. Подсчет формулы крови производили на мазке.

В экспериментах по изучению действия ВМП на ХЛ мышей с меланомой В-16 на фоне лечения цитостатиками были использованы мыши С57BL (4 группы

по 20 животных в каждой) с перевитыми опухолями меланомы В-16. Группе № 1, начиная через трое суток после перевивки, в течение 5 дней ежедневно вводили внутривенно сарколизин (СК) в дозе 3 мг/кг веса. Группе № 2 также вводили СК и параллельно воздействовали ВМП ($V_{\max} = 3,0$ мТл, $f = 100$ Гц, 10 сеансов по 2 ч). Группе № 3 с третьего дня после каждой перевивки опухолей в течение 5 дней через рот вводили 6-меркаптопурин (6-МП) в дозе 5 мг/кг веса. Группа № 4, наряду с 6-МП, подвергалась воздействию ВМП в том же режиме, что группа № 2.

Исследовали характер ХЛ-ответа клеток-эффекторов у здоровых доноров и больных новообразованиями. С этой целью *in vitro* была изучена динамика ХЛ цельной крови 10 здоровых доноров и 10 больных раком молочной железы III-ей стадии. Также были проведены опыты *in vivo* с воздействием ВМП на организм здоровых и больных раком молочной железы людей, кровь которых после воздействия изучалась методом хемилюминесцентного анализа.

Результаты и обсуждение

В исследовании ХЛ спленоцитов мышей опытную партию суспензии ядерных клеток селезенки, подготовленную по стандартной методике, экспонировали в ВМП ($V_{\max} = 3,0$ мТл, $f = 100$ Гц) при трех режимах экспозиции: 40, 80 мин и 2 ч, и затем после активирования раствором люминола наблюдали спонтанную ХЛ. Экспозиции спленоцитов ВМП в течение 40 мин и 2 ч не показали достоверных различий между опытом и контролем ($p > 0,05$). При облучении спленоцитов в течение 80 мин воздействие ВМП достоверно ($p < 0,05$) стимулировало увеличение ХЛ на 58 % по отношению к контролю (рис. 1).

В опытах с кровью здоровых доноров максимальное статистически значимое ($p < 0,05$) отличие опыта от контроля наблюдалось в течение первых 25–30 мин инкубации (рис. 2). После 30–40 мин уровень интенсивности ХЛ в опыте приближался к уровню контроля. Полученные данные позволяют предположить, что основной вклад в интенсивность сигнала ХЛ при воздействии ВМП на цельную кровь доноров вносили нейтрофилы, поскольку в крови здоровых доноров моноциты присутствуют в очень малом количестве. Для макрофагов (по данным [13]) максимальная интенсивность ХЛ наблюдается на более поздних сроках инкубации с люминолом (40 мин). Таким образом, результаты данных исследований показали, что ВМП

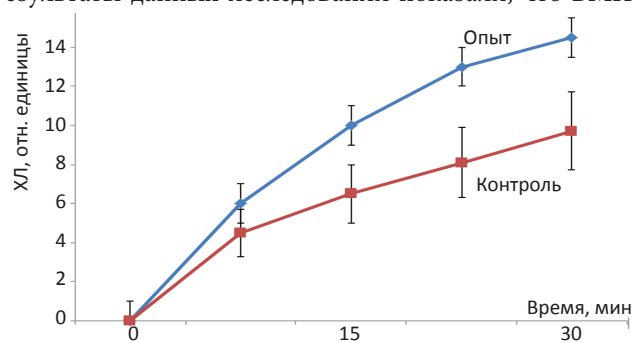


Рис. 1. Влияние ВМП на интенсивность спонтанной ХЛ спленоцитов мышей

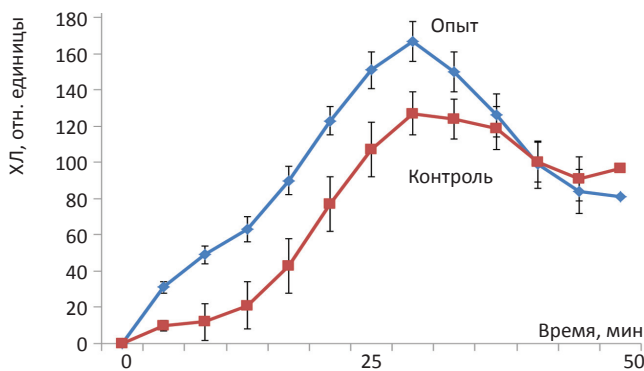


Рис. 2. Влияние ВМП на интенсивность спонтанной ХЛ цельной крови здоровых доноров

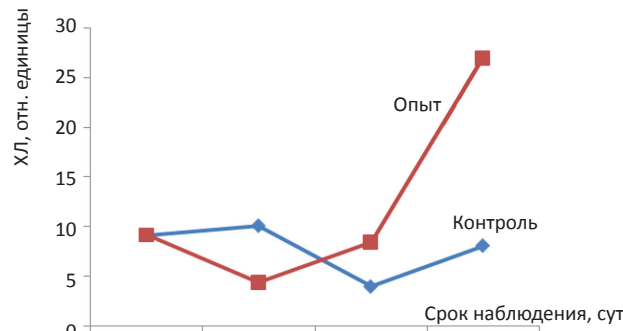


Рис. 3. Влияние облучения ВМП на удельную ХЛ фагоцитов мышей с перевитой меланомой В16

Таблица 1

Влияние ВМП на изменение показателей функциональной активности фагоцитов у мышей с перевитой меланомой В-16

Показатели	Сроки наблюдения, сут	Контроль без ВМП	Опыт с ВМП	Достоверность
Число лейкоцитов крови, тыс./мм ³	2	7,1±2,0*	4,9±0,6	$p<0,05$
	7	7,8±5,8	6,8±2,4	$p>0,05$
	11	9,5±2,6	5,4±2,9	$p<0,05$
	17	10,0±3,8	7,1±3,3	$p<0,05$
Процентное содержание нейтрофилов, %	2	16,3±3	16±7	$p>0,05$
	7	23±6	26±4	$p=0,05$
	11	47±11	40±10	$p<0,05$
	17	38±10	38±7	$p>0,05$
ХЛ цельной крови, отн. ед.	2	8,0±0,5	7,5±0,7	$p<0,05$
	7	18,6±5,7	7,7±0,9	$p<0,05$
	11	17,7±5,8	18,2±15,5	$p>0,05$
	17	30,8±20,4	73,0±21,7	$p<0,05$

Примечание: * – среднее арифметическое ± среднеквадратичное отклонение

способно в условиях вне организма стимулировать продукцию АФК, при этом основной вклад в ХЛ после действия ВМП, вносят нейтрофилы.

При исследовании ХЛ крови мышей с подкожно перевитой меланомой В-16 группа подопытных животных (20 шт.), начиная с 3-го дня после перевивки, подвергалась воздействию ВМП ($B_{\max} = 3,0$ мТл, $f = 100$ Гц) в течение 10 дней с экспозицией по 2 ч. Результаты опытов представлены в табл. 1. Из табл. 1 видно, что по мере роста опухоли значимого изменения общего числа лейкоцитов в контрольной и опытной группах не

отмечалось. При этом доля нейтрофилов по мере роста опухолей в каждой группе примерно одинаково нарастала. Развитие опухолевого процесса сопровождалось увеличением ХЛ цельной крови. Поскольку на поздней стадии развития опухоли наблюдался резкий рост ХЛ крови у ВМП-облученных животных при малозначительных изменениях числа лейкоцитов, представляло интерес оценить удельную ХЛ нейтрофилов, которую получали путем деления ХЛ крови на число нейтрофилов в образце. Из графика (рис. 3) видно, что величина удельной ХЛ в контроле существенно не изменялась за время наблюдения. В то же время, в опыте с ВМП удельная ХЛ сначала незначительно понизилась, а к концу срока наблюдения (на 17-й день) резко (в 3 раза) возросла ($p < 0,05$) по отношению к началу наблюдения. По отношению к контролю на этом же сроке наблюдения она также была больше в 3,3 раза.

Таким образом, при исследовании спонтанной ХЛ крови мышей с подкожно перевитой меланомой В-16 было установлено, что на поздней стадии развития опухоли наблюдался резкий рост ХЛ крови у ВМП-облученных животных при малозначительных изменениях числа лейкоцитов. Полученные результаты позволяют заключить, что воздействие ВМП на организм мышей с перевитой меланомой В-16 увеличивает продукцию АФК фагоцитами. Это, в свою очередь, говорит об усилении защитных функций неспецифического иммунитета под воздействием ВМП.

В экспериментах по изучению действия ВМП на ХЛ мышей с меланомой В-16 на фоне лечения цитостатиками было установлено (табл. 2), что в процессе роста опухолей в контрольных группах № 1 и № 3 сарколизин

Таблица 2

Влияние ВМП и цитостатиков на показатели активности фагоцитов мышей с меланомой В-16 на 4 сроках наблюдения

Показатели активности нейтрофилов	Сроки наблюдения, сут	Группа № 1 (СК)	Группа № 2 (СК+ВМП)	Достоверность	Группа № 3 (6-МП)	Группа № 4 (6-МП + ВМП)	Достоверность
Процентное содержание нейтрофилов, %	2	24±15*	24±7	$p<0,05$	12±2	21±7	$p<0,05$
	7	24±9	45±1	$p<0,05$	14±2	23±6	$p<0,05$
	11	32±7	40±12	$p>0,05$	17±4	13±5	$p<0,05$
	17	35±7	42±15	$p=0,05$	13±12	22±6	$p<0,05$
ХЛ цельной крови, отн. ед.	2	8,7±0,6	9,3±1,4	$p>0,05$	8,1±0,3	8,6±0,6	$p<0,05$
	7	8,0±6,9	6,6±2,2	$p>0,05$	6,5±3,4	4,2±2,7	$p=0,05$
	11	30,5±8,6	22,0±13	$p<0,05$	4,3±0,9	2,3±1,6	$p<0,05$
	17	19,5±8,2	49,0±21	$p<0,05$	12,3±11	17,4±11	$p>0,05$

Примечание: * – среднее арифметическое ± среднеквадратичное отклонение

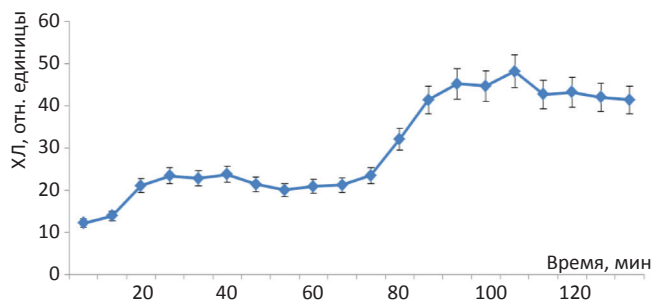


Рис. 4. Динамика ХЛ цельной крови здорового донора

и 6-меркаптопурин существенно не влияли на динамику изменения величины доли нейтрофилов. Однако при комбинации ВМП-воздействия с применением цитостатиков в группах № 2 и № 4 почти на всех сроках наблюдения отмечалось ($p < 0,05$) существенное увеличение доли нейтрофилов по отношению к соответствующим срокам наблюдения в контроле (группы № 1 и № 3). По-видимому, изменения популяционной структуры нейтрофилов под действием ВМП проявляли себя в динамике изменением интенсивности ХЛ цельной крови. Оказалось, что в опытных группах (ВМП + цитостатики) сначала (7–11 сут) снижался уровень ХЛ цельной крови, а после снижения к 17 сут возрастал. Данное наблюдение особенно демонстративно при сравнении с воздействием одного ВМП, где уровень ХЛ при каждом наблюдении возрастал и к 17-му дню превышал уровень ХЛ при первом наблюдении (2-й день) более чем в 9 раз.

Таким образом, действие ВМП в вышеописанных опытах могло выражаться в усилении удельной ХЛ нейтрофилов и стимуляции ХЛ нейтрофилов при комбинированном воздействии с цитостатиками, что в сочетании с опухолевым нейтрофилезом суммарно могло повышать уровень продукции АФК. При этом, поскольку цитостатики сами слабо угнетают продукцию свободных радикалов кислорода в нейтрофилах, можно предположить, что совместное применение их с ВМП-воздействием позволяет снизить указанный побочный эффект цитостатиков и за счет этого усилить их совместную противоопухолевую эффективность.

Отдельный интерес представляет характер ХЛ ответа клеток-эффекторов у здоровых доноров и больных новообразованиями. С этой целью *in vitro* была изучена динамика ХЛ цельной крови 10 здоровых доноров и 10 больных раком молочной железы III стадии. Опыты *in vitro* с цельной кровью раком молочной железы показали, что имело место разная динамика изменения уровня интенсивности ХЛ (рис. 4 и 5).

Анализ кинетики стимулированной ХЛ показал, что кривые изменения интенсивности свечения во времени носили двухфазный характер и имели два максимума, но соотношение фаз было разным. У доноров основное свечение развивалось к 100-й мин (рис. 4), а максимум на 30–40 мин был слабо выражен. У больных раком молочной железы первый максимум на 30–40 мин был основным, второй максимум был

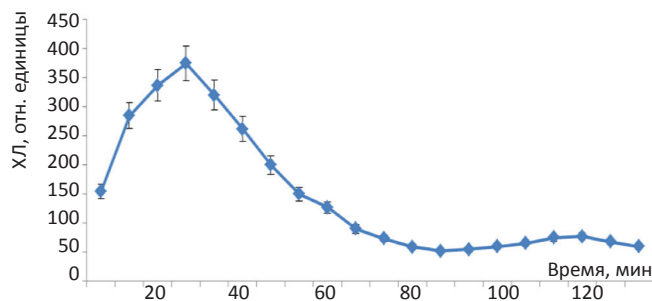


Рис. 5. Динамика ХЛ цельной крови больной раком молочной железы

слабым и наступал позже, чем у доноров (рис. 5). Эти отличия в форме кривых интенсивности ХЛ указывают на разную динамику повышения функциональной активности нейтрофилов: у больных раком молочной железы наблюдалось заметная активация защитной клеточной системы по отношению к нормальному (не активизированному) состоянию этой системы у здоровых доноров.

Были проведены опыты с воздействием ВМП на организм здоровых и больных раком молочной железы людей, проходивших курс магнитотерапии на установке «Магнитотурботрон». Перед и после 5-й процедуры воздействия ВМП у здоровых и больных раком брали кровь, которая затем изучалась методом хемилюминесцентного анализа (рис. 6 и 7). Результаты исследования показали усиление функциональной активности нейтрофилов в результате ВМП-воздействия в каждой

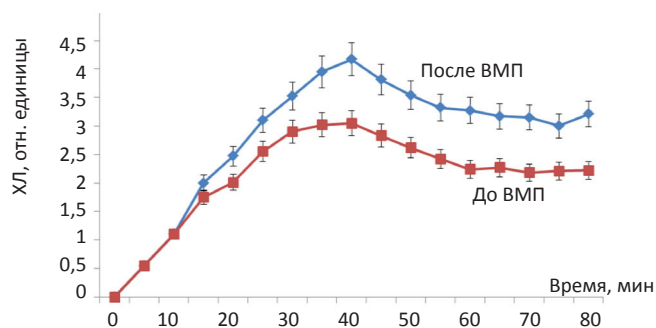


Рис. 6. Динамика ХЛ цельной крови здорового донора до и после воздействия ВМП

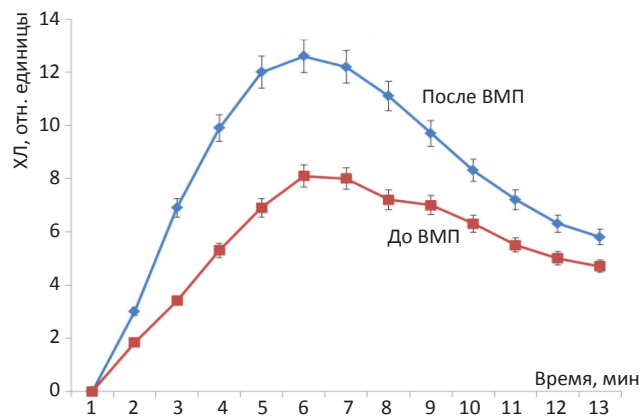


Рис. 7. Динамика ХЛ цельной крови больной раком молочной железы до и после воздействия ВМП

группе, но у больных раком молочной железы уровень ХЛ был значительно (в 3 раза) выше, чем у здоровых доноров. При этом следует отметить, что пропорции подъема уровня интенсивности ХЛ по сравнению с исходным были примерно одинаковые у здоровых и больных доноров.

Эти наблюдения указывают на то, что ВМП-воздействие, по-видимому, не является специфическим, а его стимулирующее действие на функциональную активность фагоцитов одинаково и однозначно в условиях здорового и больного организма. В этом случае наблюдаемые в экспериментах и клинике эффекты влияния ВМП на торможение роста опухолей могут быть объяснены более высоким уровнем цитотоксичности нейтрофилов по отношению к опухолевым клеткам.

Таким образом, приведенные выше данные позволяют сделать вывод о том, что результатом воздействия ВМП на организм может быть повышение функциональной активности нейтрофилов при контакте с опухолевыми клетками. Результаты экспериментальных исследований показали неспецифичность и избирательность действия ВМП в отношении опухолевых и нормальных клеток, а также отсутствие антагонизма по отношению к цитостатикам, что послужило основанием для проведения клинического исследования применения ВМП-воздействия в комплексе с химиотерапией [14]. В качестве объекта лечения и исследования была привлечена группа больных местнораспространенным раком молочной железы III-ей стадии. Все больные, участвующие в исследовании (114 человек), в предоперационном периоде получили химиотерапию по модифицированной схеме Купера и лучевое лечение с включением в зону облучения всей молочной железы и региональных зон. Больные из основной группы наблюдения (70 пациентов) одновременно с химиолучевым лечением получили курс ВМП-воздействия на магнитотерапевтической установке «Магнитотурботрон», серийно выпускаемой НПФ «Аз». Было показано, что эффективность предоперационного лечения с применением ВМП-воздействия составила 86,4 %, а без него – 81,8 %. При этом следует отметить, что если суммарные оценки эффектов лечения для основной и контрольной групп различаются незначительно, то уровень резорбции опухоли, оцениваемый больше чем на 50 %, наблюдался в два раза чаще для группы пациентов, получивших дополнительное ВМП-воздействие по отношению к контрольной группе (27,2 и 11,4 % соответственно). Эффект резорбции опухоли, оцениваемый меньше чем 50 %, был соответственно более частым в группе без ВМП-воздействия (47,7 и 34,3 % соответственно).

В послеоперационном периоде все больные получали химиотерапию по модифицированной схеме Купера и далее периодически (через 6 мес) подвергались контрольному обследованию. По материалам повторных обследований и данным онкодиспансеров по месту жительства были получены данные об отдаленном течении послеоперационного периода у больных

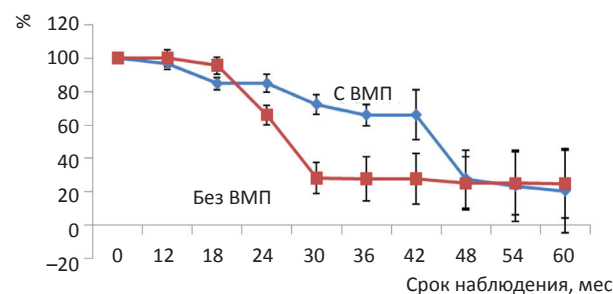


Рис. 8. Кумулятивные кривые безрецидивного послеоперационного периода больных

основной и контрольной групп. Сроки наблюдения за больными составили от 6 до 60 мес (до пяти лет).

В каждой группе учитывали количество и сроки возникновения рецидивов заболевания в результате прогрессирования опухолевого процесса. На основании фактических данных по рекомендованной ВОЗ методике были составлены стандартные таблицы рецидивирования (возврата заболевания) для каждой из групп наблюдения и построены кумулятивные кривые рецидивирования. Вероятность различия кривых высчитывалась методом χ^2 по Мантель–Ханзелю. Необходимо заметить, что полученные кумулятивные кривые (рис. 8), опираясь на неполные (с учетом отсутствия данных по некоторым больным) данные, выражают вероятность события в реальной шкале времени. Из графиков видно, что с учетом уровня ошибок имеется временной промежуток наблюдения (2,5–3,5 лет), на котором доверительные интервалы не перекрываются. В этом интервале вероятность не иметь рецидива заболевания для группы больных с ВМП-воздействием в предоперационном периоде составила 72,3 %, а для группы без ВМП-воздействия только 28,2 %. Эти данные с учетом возможных ошибок можно считать достоверными. Дальнейшее наблюдение показывает, что к четвертому году наблюдения кривые сближаются.

Таким образом, наличие определенного временного интервала после оперативного лечения, в течение которого для больных с ВМП-воздействием в предоперационном лечении сохраняется более высокая степень защиты организма от дальнейшего прогрессирования заболевания, в целом характеризует его положительное влияние на противоопухолевую резистентность организма.

Совокупность выполненных исследований говорит о том, что воздействие ВМП с определенными параметрами и временными режимами оказывает существенное замедление развития экспериментальных опухолей на ранних этапах их развития у лабораторных животных, что показывает наличие собственной противоопухолевой активности у этого физического фактора, которая обусловлена активирующим действием на состояние нейтрофилов.

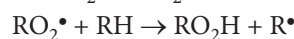
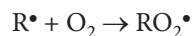
Активация нейтрофилов в литературе рассматривается как двухступенчатый процесс, в котором сначала нейтрофилы взаимодействуют с агентами, которые не активируют клетку, а переводят ее в состояние готовности к ответу. Затем уже подготовленный нейтрофил получает соответствующий стимул, что приводит его

к полностью активированному состоянию. Процесс, в котором предварительная обработка клетки агентом приводит к последующему усилению ответа на активацию, называют праймированием. Количественно данный эффект оценивают по индексу прайминга $ИП = I_o / I_k$, где I_o и I_k – измеренные на максимуме значения интенсивностей ХЛ соответственно для опыта и контроля. Судя по нашим результатам исследования влияния ВМП на продукцию АФК фагоцитов, значение ИП для разных опытов составляет $1,23 \div 1,58$. Это позволяет предположить, что воздействие ВМП также способно формировать прайминг фагоцитов.

Биологические механизмы формирования прайминга для разных стимулов являются предметом исследования. Нами в качестве возможной гипотезы был рассмотрен механизм влияния ВМП на свободно-радикальные осцилляции в клеточной мембране с иницированием процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), что может послужить причиной для повышения содержания ионов Ca^{2+} в цитозоле лейкоцитов. Мы предположили, что магниточувствительной молекулой, выполняющей роль первичного акцептора для исследуемых процессов в радикальных парах, может быть молекулярный кислород, который имеет в основном (триплетном) состоянии два неспаренных электрона с параллельными спинами на различных орбиталях, и из-за спиновых запретов обычно не вступает в неконтролируемые химические реакции. Эффект действия слабого низкочастотного ВМП на радикальную пару, согласно механизму синглет-триплетных взаимодействий, проявляется в увеличении вероятности её рекомбинации с увеличением количества пар, находящихся в синглетном состоянии, отличающимся большей реакционной способностью.

В этом случае влияние ВМП на кинетику радикальных реакций в клеточной мембране, обусловленное спиновыми эффектами, можно представить в виде процесса: $A + B \Rightarrow C_1 + C_2$, в котором выход продукции реакций рекомбинации $C_1 = R_1 R_2$ и диссоциации $C_2 = R_1 \cdot + R_2 \cdot$ будет зависеть от разницы частот прецессии ($w_1 - w_2$) спинов электронов в радикалах А и В вокруг вектора магнитной индукции ВМП, индуцирующего переходы в синглетное и триплетное состояния. Для цепи одноэлектронных восстановительных

реакций в клеточной мембране с участием молекулярного кислорода это проявится в увеличении скорости образования промежуточных продуктов ($OH\cdot$ и 1O_2), способных отнимать водород из определенных $-CH_2-$ групп полиненасыщенных жирных кислот и липидов и превращать их в свободно-радикальные группы $R\cdot$, которые, в свою очередь, присоединяя молекулу кислорода, превращаются в перекисные радикалы и далее в гидроперекиси:



Накопление в мембранах лейкоцитов продуктов ПОЛ способствует увеличению ионной проницаемости, в том числе и для ионов Ca^{2+} , что может создать предпосылки для формирования прайминга нейтрофилов [15].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования общего воздействия слабого низкочастотного ВМП на организм человека позволили выявить полезные аспекты его применения в рамках профилактической медицины. В частности, повышения уровня неспецифической резистентности организма к опухолевому процессу, что расширяет возможности реабилитации больных, позволяет расширить компенсаторные возможности организма и снизить риск заболеваний. В настоящее время аппараты для общесистемной магнитотерапии находят применение в медицинских лечебно-диагностических и оздоровительных центрах, больницах, санаториях и профилакториях, а также в рамках санитарно-гигиенических и экологических мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках Государственного задания №26.13330.2019/13.1 Министерства образования и науки Российской Федерации.

Для цитирования: Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Козлов Ю.П. Влияние низкочастотного вихревого магнитного поля на состояние системы естественной противоопухолевой резистентности организма // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 44–50.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-44-50

Effect of General Impact of Weak Low Frequency Vortex Magnetic Field on the System of Natural Antitumor Resistance of the Body

Yu.L. Rybakov^{1,2}, V.M. Gukasov^{1,2}, Yu.P. Kozlov¹

1. Interregional Public Organization “Russian Ecological Society”, Moscow, Russia. E-mail: rybakov@extech.ru;

2. Federal Research Centre for Project Evaluation and Consulting Services, Moscow, Russia

Yu.L. Rybakov – Director, Dr. Sci. Biol.; V.M. Gukasov – Chief Researcher, Dr. Sci. Biol.; Yu.P. Kozlov – President, Dr. Sci. Biol.

Abstract

Purpose: Experimental study of the antitumor mechanism of increasing the functional activity of phagocytes with a general effect on the body of a weak low-frequency vortex magnetic field (VMP).

Material and methods: The functional activity of phagocytes was assessed upon activation by the intensity of chemiluminescence (CHL) on a Biolumat instrument (model LB 9500, by Berthold, Germany). Samples for *in vitro* and *in vivo* experiments were

prepared according to generally accepted protocols. The impact of the VMP ($V_{\max} = 3.0$ mTl, $f = 100$ Hz) was performed using a Magnitoturbotron magnetotherapeutic installation (developed by NPF Az).

Results: It was found *in vitro* experiments that the exposure of a suspension of VMP cells stimulated an increase in CHL by 58 % relative to the control, while the main contribution to the intensity of the signal of the CHL was made by neutrophils. In the study of the blood CHL of mice with subcutaneously inoculated melanoma B-16, it was established that the value of the specific CHL in the experiment with VFM by the end of the observation period (day 17) increased sharply (3 times) relative to the beginning of the observation and to the control at the same observation period was 3.3 times more. Experiments with whole blood of healthy donors and patients with breast cancer showed that the CHL curves over time were biphasic in nature and had two maxima, but the phase ratio was different. At donors, the main luminescence developed by the 100th minute, and a maximum of 30–40 min was mild. In patients with breast cancer, the first maximum at 30–40 min was the main, the second maximum was weak and came later than that of donors. Experiments with the effects of VMP on the organism of healthy and patients with breast cancer of people showed an increase in the functional activity of neutrophils as a result of exposure to VMP, but in patients with breast cancer, the level of CHL was significantly (3 times) higher than of healthy donors. Based on the research, it was concluded that exposure to the VMP is able to form a priming neutrophil.

Conclusion: It is shown that the overall effect of weak low-frequency VFM increases the level of nonspecific resistance of the organism to the tumor process, which expands the possibilities of rehabilitation of patients, allows-expanding the compensatory capabilities of the body and reduce the risk of disease.

Key words: vortex magnetic field, magnetobiological effects, homeostasis, oxidation-reduction reactions, antitumor resistance

Article received: 18.04.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

REFERENCES

1. Deichman GI. The role of natural resistance in the body's response to the occurrence, growth and metastasis of a tumor. Results of science and technology. Ser Oncology. 1984;13:46-97. (In Russian).
2. Carmody RJ, Cotter TG. Signaling apoptosis a radical approach. Redox Rep. 2001;6:77-90.
3. Di Carlo E, Forni G, Lollini P. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophils in antitumor reactions. Rev Am Soc Hematol. 2001;97:339-45.
4. Bru A, Albertos S, Lopez Garcia-Asenjo JA, Bru I. Pinning the Physical Response. Phys Rev Lett. 2004;92(23):238101-4.
5. Kashulina AP, Tereshchenko IP. The role of neutrophils in the pathogenesis of malignant growth. Experimental Oncologist. 1985;7(6):3-8. (In Russian).
6. Palzev MA, Ivanov AA. Intercellular interactions. Moscow: Medicine. 1995. 224 p. (In Russian).
7. Fujii Y, Kimura S, Arai S, Sendo F. *In vivo* antitumor effect of lymphokine-activated rodent polymorphonuclear leukocytes. Cancer Res. 1987;47:6000-5.
8. Wang YL, Kaplan S, Whiteside T, Herberman RB. *In vitro* effects of an acyltripeptide, FK565, on antitumor effector, monocytes and granulocytes. Immunopharmacol. 1989;18:213-22.
9. Igney FH, Behrens CK, Krammer PH. CD95L mediates tumor counterattack *in vitro* but induces neutrophil-independent tumor rejection *in vivo*. Int J Cancer. 2004;113:78-87.
10. Sandhu JK, Privora HF, Wenckebach G, Birnoim HCh. Neutrophils, nitric oxide, nitric oxide, and mutations in the mutect murine tumor model. Am J Patbol. 2000;156:509-18.
11. McCourt M, Wang JH, Sookhai S, Redmond HP. Proinflammatory mediators stimulate neutrophil-directed angiogenesis. Arch Surg. 1999;134:1325-31.
12. Rybakov YuL, Kizhaev EV, Letyagin VP, Nikolaeva TG. System-wide magnetic therapy in oncology. Medical Physics. 2005(2):70-6. (In Russian).
13. Knyszynski AH. Fischer's sprouting of the blood cells in the bloodstream, as measured by the zymosan-induced chemiluminescence. J Immunol. 1981;127(8):2508-11.
14. Letyagin VP, Protchenko NV, Rybakov YuL, Dobrynin YaV. Experience of use of the vortex magnetic field in the treatment of breast cancer. Questions of Oncology. 2003;49(6):748-51. (In Russian).
15. Mayansky AN, Mayansky DN. Essays on the neutrophil and macrophage. Novosibirsk: Science. 1983. 256 p. (In Russian).

For citation: Rybakov YuL, Gukasov VM, Kozlov YP. Effect of General Impact of Weak Low Frequency Vortex Magnetic Field on the System of Natural Antitumor Resistance of the Body. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):44-50. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-44-50