

УДК: 001.5:612.018.2:612.014.426:611.24-006.04

РОЛЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ПРОЛАКТИНА В РЕАЛИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА РОСТ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ У КРЫС

© 2009 г. Академик РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко^{1,2}, Е.М. Франциянц¹, Е.Ф. Комарова¹,
Ю.А. Погорелова¹, А.И. Шихлярова², Д.В. Леонтьева¹,
О.Н. Кошелева¹, Л.Д. Ткаля¹, Н.Д. Черярина¹

Применение полимодальной технологии, включающей центральное и местное электромагнитное воздействие, по-видимому, обеспечило такие условия “гормональной среды”, при которых перевитая в легкое крыс саркома С-45 не могла развиваться и претерпевала структурную инволюцию, что позволяет отнести воздействие такого рода к числу факторов патогенетической терапии.

Ключевые слова: перевивная опухоль, легкое, половые гормоны, пролактин, электромагнитное воздействие.

В настоящее время пристальное внимание обращено на рассмотрение биологических основ феномена высокой чувствительности организма к факторам электромагнитной и электрической природы, сила которых очень мала – так называемые факторы малой интенсивности. Малая сила воздействия таких факторов компенсируется тем, что оно приобретает характер сигнала, т.е. имеет место информационный тип влияния на организм [1, 2]. В оценке информационных процессов организма ведущая роль принадлежит структурам мозга. Неокортекс и гиппокамп рассматриваются как основные составляющие его информационной системы [3]. Возникающие в коре потоки нервной импульсации осуществляют передачу информации в глубинные структуры – гипоталамические центры, гипофиз, играющие пейсмекерную роль в реализации системного ответа. На уровне нейро-гормонально-гуморальных механизмов происходит перекодировка носителя информации [4].

Характер изменений гормональной активности при центральном воздействии сверхнизкочастотного магнитного поля (СНЧМП) в условиях опухолевого роста мало изучен. Показано, что воздействие СНЧМП в послеоперационный период на центральные структуры головного мозга, применяемое для улучшения результатов хирургического лечения

больных раком легкого и предотвращения раннего метастазирования, способствует не только снижению осложнений и достоверному увеличению трехлетней выживаемости. Наблюдается нормализация регуляторной функции гипофиза и эпифиза, на что указывают показатели гормональной активности щитовидной железы, андрогенной зоны надпочечников и гонад [5]. В связи с этим факторы малой интенсивности представляются принципиально безопасными и поэтому весьма привлекательными для использования в лечебных целях как в самостоятельном варианте, так и для усиления терапевтических воздействий, в том числе и противоопухолевых.

Для усиления противоопухолевого влияния СНЧМП могут быть использованы иные физические факторы, которые способны усилить центральное регуляторное влияние на мозг и гормональную активность местными (регионарными) реакциями, поддерживающими длительную афферентную импульсацию в нервные центры, что возможно при использовании самоконтролирующего энергонейроадаптивного регулятора – аппарата “СКЭНАР”. Предполагается, что, с одной стороны, применение информационных воздействий, к которым относятся магнито- и СКЭНАР-терапия, позволит по-новому подойти к лечению многих патологических процессов, избежать типичных для аллопатических факторов осложнений и недостатков лечения. С другой стороны, терапевтические воздействия, препятствующие развитию заболевания, являются ключом к изучению его патогенеза, в том числе гормонального профиля гипофизарной активности и тканей органов, пораженных опухолью.

¹ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: rno@list.ru.

² Южный научный центр Российской академии наук, 344006, Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41.

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания половых гормонов и пролактина в ткани легкого и содержания гонадотропных гормонов и пролактина в ткани гипофиза самцов крыс в динамике развития перевитой в легкое саркомы С-45 под влиянием факторов малой интенсивности (СНЧМП и СКЭНАР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили через 1 и 5 недель после перевивки опухоли 36 самцам белых беспородных крыс массой 200–220 г. Перевивку производили путем введения в подключичную вену 0,5 мл взвеси, содержащей около 2 млн опухолевых клеток, полученных от 5 крыс с традиционной перевивкой саркомы С-45 в подкожную жировую клетчатку.

Экспериментальную терапию осуществляли путем воздействия на мозг СНЧМП в дискретной последовательности частот 0,03–0,3–9 Гц с соответствующей для каждого сигнала экспозицией 5–1–1 мин и интенсивностью 5–3,5–2,8 мТл, значения которой постепенно уменьшали по экспоненте на коэффициент 0,7. Спустя 15–20 мин после сеанса магнитотерапии проводили обработку кожи в проекции легких и грудины импульсным электрическим током аппарата СКЭНАР с порядком изменения частоты от 15,3 до 33,6 Гц. Оба воздействия начинали применять спустя 1 неделю после перевивки С-45 в легкое крыс и продолжали в течение 5 недель (4 раза в неделю) в 9–10 часов утра.

Эффективность экспериментальной терапии оценивали при морфологическом исследовании ткани легкого: группа “с эффектом” – отсутствие в препаратах опухолевых клеток, группа “без эффекта” – обнаружение опухолевых клеток. Для объективизации эффекта морфологическое исследование проводили в 4–5 образцах, полученных из различных участков легких. Животных забивали путем декапитации. Органы быстро извлекали и помещали на лед.

В 10% гомогенатах ткани легкого радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы “Иммунотех” (Чехия) определяли уровень половых гормонов – прогестерона (Р4), тестостерона (Т), эстрадиола (Э2) и содержание пролактина (ПРЛ).

В 10% гомогенатах ткани гипофиза определяли уровень пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы “Иммунотех” (Чехия).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с исполь-

зованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по *t*-критериям Стьюдента [6] и углового преобразования Фишера [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что через 3 недели после перевивки опухоли в подключичную вену в ткани легких с двух сторон животных контрольной группы и группы “без эффекта” макроскопически определяли от 2 до 5 узловых образований, расположенных в верхних и нижних долях. Через 5 недель от момента перевивки у крыс этих групп опухоль занимала практически всю ткань левого и правого легких.

В легких крыс, отнесенных к группе “с эффектом”, узловых образований в ткани легкого в исследуемые сроки обнаружено не было.

Изучение уровня стероидных гормонов и пролактина показало выраженную зависимость этих показателей от срока роста опухоли и эффективности экспериментальной терапии (табл. 1). Так, через 3 недели содержание пролактина в легких крыс без эффекта от проведенного сочетанного электромагнитного воздействия статистически достоверно не отличалось от показателя в контрольной группе и превосходило на 40% нормативные значения. В то же время в ткани легких животных с эффектом от экспериментальной противоопухолевой терапии уровень пролактина хоть и превышал нормативные показатели на 28%, но был на 28,2% ниже, чем в ткани легких крыс контрольной группы. В указанный срок исследования уровень тестостерона и эстрадиола в ткани легкого крыс группы “без эффекта” достоверно не отличался от показателей в контрольной группе и был снижен относительно нормативных значений на 57 и 32,6% соответственно. Иная картина отмечена в ткани легких крыс, ответивших на применяемое воздействие: уровень тестостерона и эстрадиола оставался в пределах показателей у интактных животных.

Наиболее интересный эффект обнаружен в изменении содержания прогестерона в двух группах животных через 3 недели после перевивки опухоли. В ткани легкого крыс с эффектом от экспериментальной терапии этот показатель увеличивался относительно значений у интактных крыс практически на 33% и превосходил аналогичный показатель в группе контроля в 4,2 раза. Уровень прогестерона в ткани легкого крыс группы “без эффекта” был снижен относительно нормативных показателей в 1,9 раза, однако был на 62,9% выше, чем в контрольной группе.

Таблица 1. Содержание половых гормонов в ткани легкого самцов крыс в норме и в динамике развития перевитой С-45

Сроки исследования	Пролактин (нг/мг ткани)	Прогестерон (нг/мг ткани)	Тестостерон (нг/мг ткани)	Эстрадиол (нг/мг ткани)
Фон (интактные)	206,8±14,3	165,2±11,5	170,7±13,2	114,9±10,5
Контрольная группа				
3-я неделя после перевивки	315,8±18,8 ¹	52,3±3,4 ¹	68,9±4,7 ¹	71,9±5,8 ¹
5-я неделя после перевивки	391,7±23,6 ^{1,2}	46,3±3,1 ^{1,2}	46,4±4,3 ^{1,2}	46,1±3,7 ^{1,2}
Группа “с эффектом”				
3-я неделя после перевивки	265,2±11,7 ^{1,2}	219,5±17,2 ^{1,2}	152,5±13,2 ²	93,0±8,8 ²
5-я неделя после перевивки	267,3±18,1 ^{1,2}	120,1±9,7 ^{1,2,3}	81,6±7,3 ^{1,2}	83,4±7,3 ¹
Группа “без эффекта”				
3-я неделя после перевивки	289,4±9,3 ^{1,3}	85,2±4,5 ^{1,2,3}	73,4±1,1 ^{1,3}	77,4±5,4 ^{1,3}
5-я неделя после перевивки	328,3±26,1 ^{1,2,4}	45,6±1,9 ^{1,3,4}	74,1±6,3 ^{1,2}	77,1±3,2 ^{1,2}

Примечание. Здесь и в таблице 2: ¹ – достоверно по отношению к фоновым значениям ($P < 0,01$); ² – достоверно по отношению к показателям в контрольной группе ($P < 0,01$); ³ – достоверно по отношению к показателям предыдущего срока исследования ($P < 0,01$); ⁴ – достоверно по отношению к показателям в группе с эффектом ($P < 0,01$)

Таблица 2. Содержание гормонов в ткани гипофиза у самцов и самок крыс в норме и в динамике развития перевитой С-45

Сроки исследования	ПРЛ (%)	ЛГ (%)	ФСГ (%)
Фон (интактные)	100	100	100
Контрольная группа			
3-я неделя после перевивки	217,4±11,9 ¹	173,7±12,2 ¹	35,4±2,1 ¹
5-я неделя после перевивки	63,6±7,7 ^{1,3}	233,3±17,5 ^{1,3}	16,8±1,2 ^{1,3}
Группа “с эффектом”			
3-я неделя после перевивки	132,4±9,2 ^{1,2}	90,8±8,7 ²	80,7±5,6 ^{1,2}
5-я неделя после перевивки	135,1±4,5 ^{1,2}	85,4±1,2 ^{1,2,3}	43,6±1,2 ^{1,2,3}
Группа “без эффекта”			
3-я неделя после перевивки	179,4±15,8 ^{1,3,4}	142,9±10,3 ^{1,4}	59,6±2,2 ^{1,2,4}
5-я неделя после перевивки	79,2±5,6 ^{1,2,3,4}	173,3±13,4 ^{1,2,4}	30,1±2,7 ^{1,2,3,4}

Через 5 недель после перевивки опухоли в ткани легких крыс, положительно ответивших на противоопухолевое воздействие, содержание пролактина и эстрадиола не изменилось по сравнению с предыдущим сроком исследования, а уровень тестостерона и прогестерона снизился в 1,9 раза и 1,8 раза соответственно (табл. 1). В ткани легкого крыс группы “без эффекта” по сравнению с предыдущим сроком изменилось только содержание прогестерона – снизилось в 1,9 раза. Следует отметить, что через 5 недель после перевивки опухоли разли-

чия в изучаемых показателях между группами крыс “с эффектом” и “без эффекта” касались только уровня пролактина и прогестерона, тогда как содержание тестостерона и эстрадиола в ткани легкого животных в обеих группах было одинаковым.

Не менее интересные изменения произошли под влиянием экспериментальной терапии в гипофизе крыс с перевитой в легкое злокачественной опухолью (табл. 2). Так, через 3 недели после перевивки опухоли в гипофизе крыс, положительно ответивших на противоопухолевое воздействие, уровень

пролактина увеличился относительно показателя у интактных животных на 32,4%, а в контрольной группе – более чем в два раза. Не обнаружено в этот срок достоверного изменения содержания ЛГ, тогда как в контрольной группе этот показатель превосходил нормативные значения на 73,7%. Уровень ФСГ в гипофизе крыс группы “с эффектом” через 3 недели снижался на 19,3% против 64,6% в контрольной группе.

Через 5 недель после перевивки опухоли в гипофизе крыс с эффектом от проведенной экспериментальной терапии по сравнению с предыдущим сроком изменилось только содержание ФСГ – снизилось на 46%, но оставалось выше, чем у животных контрольной группы в 2,6 раза.

В группе животных группы “без эффекта” в исследуемые сроки содержание пролактина, ЛГ и ФСГ занимало промежуточное положение между значениями в контрольной группе и группе крыс с выраженным противоопухолевым эффектом (табл. 2).

Итак, можно заключить, что применение полимодальной технологии, включающей центральное и местное электромагнитное воздействие, повлияло на оба звена гормонального гомеостаза – гипофиз и ткань легкого, пораженного опухолью. По-видимому, это обеспечило такие условия “гормональной среды”, при которых опухоль не могла развиваться и претерпела структурную инволюцию. При гистологическом контроле препаратов регрессирующей опухоли в легком после окончания воздействий СНЧМП и СКЭНАР был отмечен факт вывода части опухолевых клеток из пролиферации в дифференцировку. Механизм этого перехода неясен, но известно, что для индукции дифференцировки необходим соответствующий нормативный гормональный статус. Если сравнить уровень пролактина в легких с опухолью у крыс “с эффектом” после СНЧМП и СКЭНАР-терапии и “без эффекта”, нетрудно заметить его нормализацию в первом случае и значительное повышение – во втором. Логично предположить, что адекватное по силе и частоте воздействие на мозг способно обеспечить устойчивый характер командных систем гипофиза, регулирующих уровень пролактина и половых гор-

монов, а местное воздействие СКЭНАР способствовало сдерживанию патологической стимуляции гормонов тканевого гомеостаза.

Еще раз, подчеркивая роль гормонального статуса в реверсии опухолевого фенотипа, мы считаем эффекты регрессии и перерождения опухоли (на модели С-45), эктопически растущей в легком, достаточно важным аргументом в пользу противоопухолевого влияния сочетанного воздействия СНЧМП и СКЭНАР. Поскольку в патогенезе опухолевого роста заложены нарушения гормональной активности центральных и периферических звеньев гомеостаза, механизмы их коррекции находятся в той же сложной системе соподчинения. Учитывая возможность нормализации некоторых звеньев центральной гормональной регуляции гипофиза и уровня гормонов в пораженном опухолью легком при воздействиях СНЧМП и СКЭНАР для предотвращения развития опухоли, можно отнести их к числу факторов патогенетической терапии, что имеет немаловажное значение в экспериментальной и клинической онкологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подколзин А.А., Донцов В.И. Факторы малой интенсивности в биоактивации и иммунокоррекции. М., 1995. 195 с.
2. Шихлярова А.И. Роль биотропных параметров электромагнитных полей в повышении неспецифической противоопухолевой резистентности: Автореф. дисс... д-ра биол. наук. Ростов н/Д, 2001. 50 с.
3. Симонов П.В. Информационный мозг. М., 1993. 350 с.
4. Судаков К.В., Информационный принцип в физиологии: анализ с позиций общей теории функциональных систем // Успехи физиол. наук. 1995. Т. 26. № 4. С. 3–24.
5. Чилингарианц С.Г. Усовершенствование некоторых методов послеоперационной терапии рака легкого: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2006. 51 с.
6. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов методико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. М., 1990. 124 с.
7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М., 1978. 138 с.

**ROLE OF GENITAL HORMONES AND PROLACTIN
IN REALIZATION OF CENTRAL
AND PERIPHERAL INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC FIELD
ON GROWTH OF LUNG TUMOUR IN RATS**

**Academician of RAS and RAMS Yu.S. Sidorenko, E.M. Frantziyantz,
E.F. Komarova, Yu.A. Pogorelova, A.I. Shikhlyarova, D.V. Leontyeva,
O.N. Kosheleva, L.D. Tkalya, N.D. Cheryarina**

Application of polymodal technology including central and local electromagnetic influence seemed to provide such conditions of “hormonal medium” under which sarcoma C-45 inoculated into rats’ lung couldn’t develop and underwent structural involution. This fact allows to attribute such influence to the factors of pathogenic therapy.

Key words: inoculated tumour, lung, genital hormones, prolactin, electromagnetic influence.

REFERENCES

1. Podkolzin A.A., Dontsov V.I. 1995. *Fakторы maloy intensivnosti v bioaktivatsii i immunokorreksii*. [The factors of low intensity in the bioactivation and immunomodulation]. Moscow: 195 p. (In Russian).
2. Shikhlyarova A.I. 2001. *Rol' biotropnykh parametrov elektromagnitnykh poley v povyshenii nespetsificheskoy protivopukholevoy rezistentnosti*. Avtoref. dis... d-ra biol. nauk. [Role nootropic parameters of electromagnetic fields in increasing nonspecific antitumor resistance. Doctor's Thesis Abstract]. Rostov-on-Don: 50 p. (In Russian).
3. Simonov P.V. 1993. *Informatsionnyy mozg*. [Info brain]. Moscow: 350 p. (In Russian).
4. Sudakov K.V. 1995. [Information principle in physiology: an analysis from the standpoint of the general theory of functional systems]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 26(4): 3–24. (In Russian).
5. Chilingaryants S.G. 2006. *Usovershenstvovanie nekotorykh metodov posleoperatsionnoy terapii raka legkogo*. Avtoref. dis... d-ra med. nauk. [Improvement of some methods of postoperative therapy of lung cancer. Doctor's Thesis Abstract]. Rostov-on-Don: 51 p. (In Russian).
6. Ivanov Yu.I., Pogorelyuk O.N. 1990. *Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov metodiko-biologicheskikh issledovaniy na mikrokal'kulyatorakh po programmam*. [Statistical analysis of the results of biomedical research on calculators program]. Moscow: 124 p. (In Russian).
7. Gubler E.V. 1978. *Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov*. [Computational methods of analysis and detection of pathological processes]. Moscow: 138 p. (In Russian).