ВЕСТНИК ЮЖНОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РАН, Том 2, № 2, 2006, стр. 96–103

МЕДИЦИНА

УДК 616-008:612.014.426:615.7:611-08

РЕГУЛЯТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ СВЕРХНИЗКОЧАСТОТНЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ МОЗГА И ПЕЧЕНИ КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ (НА МОДЕЛИ САРКОМЫ 45 И ХИМИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА)

© 2006 г. А.И. Шихлярова[1], Г.К. Максимов[1], Л.П. Барсукова[2], Г.Я. Марьяновская[2], А.А. Алаухова[2]

Определены нарушения процессов дыхания и субстратного фосфорилирования митохондрий мозга и печени крыс на ранних этапах химического канцерогенеза и росте перевивных опухолей. При воздействии на мозг сверхнизкочастотных магнитных полей и при сочетании их с высокими дозами циклофосфана выявлено регуляторное влияние на процессы митохондриальной энергетики, проявившееся в нормализации соотношений показателей накопления фонда и потребления эндогенной янтарной кислоты, скоростей дыхания и времени фосфорилирования. Установлена связь митохондриальных процессов с развитием общих адаптационных реакций антистрессорного характера и выраженностью антиканцерогенного и противоопухолевого эффекта.

Известно, что развитие опухолевого процесса характеризуется сложным комплексом паранеопластических нарушений, связанных с изменением метаболизма и дезорганизацией гомеостаза. В патогенезе злокачественной трансформации и роста опухолей существенное значение приобретает нарушение процессов взаимодействия кислорода с компонентами митохондриальной дыхательной цепи, сопряженных с процессами окислительного фосфорилирования. На "докислородных" и "гипоксических" этапах эволюции живой природы накопление сукцината, так же как и лактата, происходило в результате анаэробных превращений углеводов и аминокислот [1, 2]. Индуцированная химическим канцерогеном и ростом опухоли перестройка биохимической среды на эволюционно древний путь [3] сопряжена с уменьшением доли сукцината в окислительно-восстановительных процессах энергетического обмена за счет преобладания процессов гликолиза. Вместе с тем раковая и лекарственная интоксикация вызывает ингибирование дыхания митохондрий (МХ) и способствуют разобщению его с окислительным фосфорилированием. При этом фонд эндогенной янтарной кислоты (ЯК), обладающей максимальным энергизующим МХ действием, значительно снижается, а резкое уменьшение обеспечения МХ субстратами окисления ведет к некомпенсируемым отклонениям в область гипоэргических реакций и опосредованно влияет через катехоламиновую систему на регуляторные нейроэндокринные стрессреализующие механизмы [4, 5]. Отсюда следует, что энергетические процессы, развивающиеся на митохондриальном уровне, адресуются к общей основе явлений, а именно к развитию качественно различающихся адаптивных состояний. Они являются не следствием, а причиной динамических регуляторных расстройств при раковой и лекарственной интоксикации, т.е. патологических процессов, нормализация которых детерминирована преодолением системного, в том числе окислительного, стресса. Доказано, что целенаправленное развитие адаптационных реакций физиологического, антистрессорного характера сопровождается не снижением, а интенсификацией энергодающего окисления и воспроизводства эндогенного сукцината [6]. Особенно выражена позитивная динамика энергообеспечения при влиянии малых по абсолютной величине факторов, таких как низкоинтенсивные сверхнизкочастотные магнитные поля (СНЧМП), индуцирующие развитие антистрессорных реакций. Также известна способность СНЧМП к управлению механизмами опухолевого роста [7–9], что подтверждается реакциями мозга и его структур – клеточно-глиальных элементов, гипоталамуса, ретикуляторной формации [10, 11].

[1] Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону.

[2] Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону.

Учитывая, что энергетические системы мозга являются чувствительным индикатором мембранной восприимчивости к воздействиям электромагнитных полей, а также заинтересованность структур мозга в формировании антистрессорных реакций на СНЧМП, нами были определены условия, позволяющие рассчитывать на возможность электромагнитной коррекции нарушений энергетических процессов при росте опухолей и противоопухолевом действии высокотоксичных доз химиопрепаратов, а также на ранних этапах химического канцерогенеза.

Цель работы заключалась в исследовании модифицирующего влияния СНЧМП на энергетику мозга и печени крыс в зависимости от выраженности противоопухолевого и антиканцерогенного эффекта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 72 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. В качестве моделей опухолей служили подкожно перевивная саркома 45 (С-45) и опухоли, первично индуцированные 3,4-бенз(а)пиреном (3,4 БП). В опытах с С-45 помимо воздействий СНЧМП индукцией 3,2 мТл в частотно-временном алгоритме 0,03 Гц (5 мин) – 0,3 Гц (1 мин) – 3 Гц (1 мин) – 9 Гц (1 мин) применяли химиопрепарат циклофосфан. Препарат вводили внутрибрюшинно в дозе, превышающей терапевтическую в 1,5 раза, – 75 мг/кг массы тела дважды с интервалом 5 дней. Все воздействия начинали после достижения опухолью объема около 2 см^3 и продолжали две–три недели. В опытах на модели канцерогенеза СНЧМП применяли на 1-й, 5-й и 9-й неделях от момента введения 3,4 БП, что совпадало со стадийным характером перестройки биохимической среды организма на этапе промоции опухолевого процесса [3].

Показатели процессов энергообеспечения определяли сразу же после декапитации животных по окончании 1-й, 5-й и 9-й недели, а в опытах на С-45 – после получения противоопухолевого эффекта. Объектами исследования служили мозг и печень, гомогенаты которых получали по методике в модификации М.Н. Кондрашовой и А.А. Ананенко [12]. Этот метод позволяет получить представление о работе митохондрий в более нативном состоянии, чем метод выделения изолированных МХ, поскольку сохраняются метаболические клеточные связи. Регистрировали дыхание гомогенатов в разных метаболических состояниях.

С помощью набора полярографических проб судили об изменении времени фосфорилирования $T_ф$ фонде эндогенной янтарной кислоты (ЭЯК) – основного субстрата окисления; начальной скорости дыхания $V_{нач.}$; скорости дыхания на добавленной янтарной кислоте $V_{ЯК}$; потребности гомогенатов в ЯК ($K_{ЯК} = V_{ЯК}/V_{нач.}$); скорости фосфорилирования после добавки аденозиндифосфата (АДФ), т.е. скорости рабочего состояния V_3; соотношении скорости активного состояния и состояния отдыха V_4, т.е. коэффициентах стимуляции дыхания (СД) и дыхательном контроле (ДК), дающих представление о наличии низкоэнергетического сдвига (НЭС). Эти показатели изучали в “жестких” условиях (ЯК добавляется по ходу инкубации) и в “мягких” условиях (ЯК присутствует в среде инкубации до внесения гомогента).

В качестве субстратов использовали ЯК, β-оксимасляную кислоту (β-ОМ), α-кетоглутаровую кислоту (α-КТ), глутаминовую кислоту (ГЛ), изолимонную кислоту (ИЗЛ), α-глицерофосфат (α-Глф). В качестве разобщителя дыхания с фосфорилированием использовали динитрофенол (ДНФ), а в качестве ингибитора сукцинатдегидрогеназы (СДГ) применяли малоновую кислоту (МК). Для определения степеней глубины щавелевоуксусного ограничения (ЩО), характеризующего степень торможения гиперактивной СДГ в цикле Кребса, применяли набор проб в следующей последовательности: ЯК+ГЛ (I степень), ЯК+ИЗЛ (II степень), ЯК+β-ОМ (III степень), ЯК+α-Глф (IV степень) – с последующим сравнением скоростей дыхания на этих субстратах со скоростью дыхания только на сукцинате. Уровень фонда ЭЯК определяли по разнице между скоростями V_3 в пробах на β-ОМ и на М. Скорости дыхания гомогенатов выражали в г-ат O_2/мин на 1 мг сухого веса. Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сканировании сложномодулированными СНЧМП мозга животных с С-45 объемом около 2 см^3 уже на 5-е–7-е сутки от начала воздействия было зафиксировано уменьшение объема опухоли в 1,8 раза по сравнению с контролем (табл. 1). Через две недели воздействия СНЧМП эффект сохранялся.

Наиболее эффективным оказалось влияние СНЧМП в сочетании с циклофосфаном, при котором на 5-е сутки от начала воздействия опухо-

Таблица 1. Результаты влияния сложномодулированного СНЧМП в сочетании с химиотерапией на рост саркомы 45 поздних сроков развития

Время исследования	Объем опухоли, см^3			
	СНЧМП $n = 10$	ХП $n = 10$	СНЧМП+ХП $n = 10$	Контроль $n = 10$
До воздействия	2,02±0,25	2,06±0,23	1,89±0,21	1,96±0,24
Через 5–7 дней от начала воздействий	2,17±0,27^{1}	1,13±0,17^{1,2}	0,84±0,09^{1,2}	3,90±0,46
Через 2 недели от начала воздействий	4,05±0,43^{1}	0,43±0,06^{1,2}	0,23±0,03^{1,2,3}	8,25±1,06

[1] Достоверно по отношению к значениям у контрольных животных ($P < 0{,}001$);
[2] Достоверно по отношению к значениям в группе с воздействием СНЧМП ($P < 0{,}001$);
[3] Достоверно по отношению к значениям в группе с ХП ($P < 0{,}001$), где n – объем выборки.

ли уменьшились в 4,6 раза, а через две недели воздействий регистрировалась четкая динамика их дальнейшего рассасывания. В группе с введением только химиопрепарата после окончания курса химиотерапии не рассосавшиеся опухоли в 35% случаев возобновляли свой рост. Подобная динамика была характерна после отмены поля в группах животных с применением только СНЧМП. Однако установленный факт торможения роста опухолей, регистрируемый уже после первой недели воздействий СНЧМП, свидетельствовал о выраженной восприимчивости организма к сложноструктурированным сигналам высокой информационной значимости.

Поскольку наиболее сложным в экспериментальной онкологии является определение условий, позволяющих предотвращать или замедлять процесс канцерогенеза, мы провели исследование антиканцерогенного влияния СНЧМП. На модели химического канцерогенеза было установлено, что появление гистологически верифицированных опухолей у крыс контрольной группы наступает на 20–21-й неделе от момента введения химического канцерогена, а в опытной – в достоверно более поздние сроки, начиная с 26-й по 33-ю неделю (в среднем на 29-ю неделю) (рис. 1).

С учетом различия в величине латентного периода появления опухолей между контрольной и опытной группами интерес представляло определение индекса Айбела, характеризующего отношение числа опухолей к величине латентного периода. Расчеты свидетельствовали об уменьшении значений индекса в опытной группе (2,8) относительно его значений в контрольной группе (5), что указывало на наличие изменений в динамике канцерогенеза после воздействий СНЧМП. Отсюда следует, что задержка выхода злокачественных опухолей, определяемая по индексу Айбела, составляет 30%, что позволило отнести влияние СНЧМП на определенных этапах канцерогенеза к факторам коррекции его динамики.

Данные о продолжительности жизни подопытных и контрольных животных подтверждают такое заключение. В контрольной группе продолжительность жизни животных составляла от 6,5 до 7 месяцев. В опытной группе выживаемость достоверно увеличивалась и составляла 9–11 месяцев. По критериям, принятым в экспериментальной онкологии, воздействие считается эффективным, если продолжительность жизни подопытных животных может быть увеличена не менее чем на 20% [14]. Результаты экспериментов с использованием СНЧМП в указанные сроки канцерогенеза свидетельствовали об увеличении продолжительности жизни на 22–41%, что подтверждает корригирующее влияние используемого фактора.

Наблюдение за динамикой роста опухолей в контроле и опытной группе выявило одинаково выраженную скорость прогрессии опухолевых конгломератов от момента начала их роста (рис. 1). На рисунке четко разграничены пучки графических кривых, что обусловлено разными сроками “выхода” опухолей в связи с увеличением продолжительности латентного периода под влиянием СНЧМП. При сравнительно небольших объемах злокачественных новообразований в течение первых двух или трех недель наблюдался относительно небольшой угол подъема кривых роста. Возрастание крутизны кривых наблюдалось после достижения опухолевого объема 20–40 см³. На последующих этапах был отмечен бурный рост опухолей, достигающий значения объема, соотносимого с контрольным, и заканчивающийся гибелью животных.

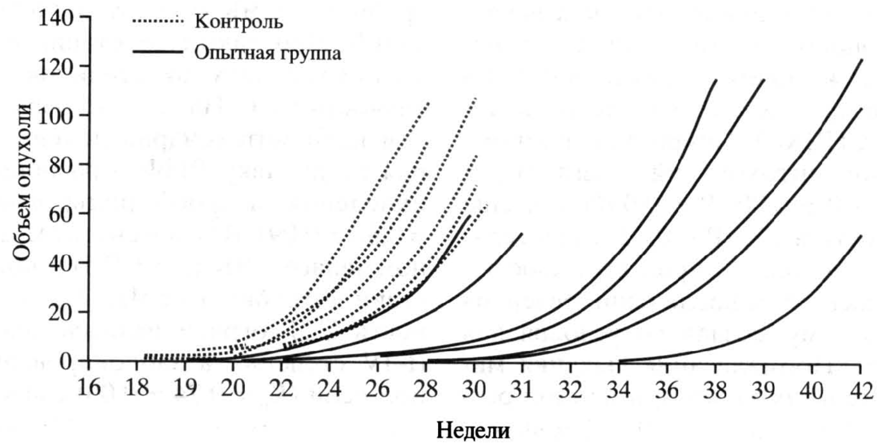

Рис. 1. Сроки появления индуцированных 3,4 БП опухолей и динамика их роста под влиянием СНЧМП у крыс контрольной и опытной групп

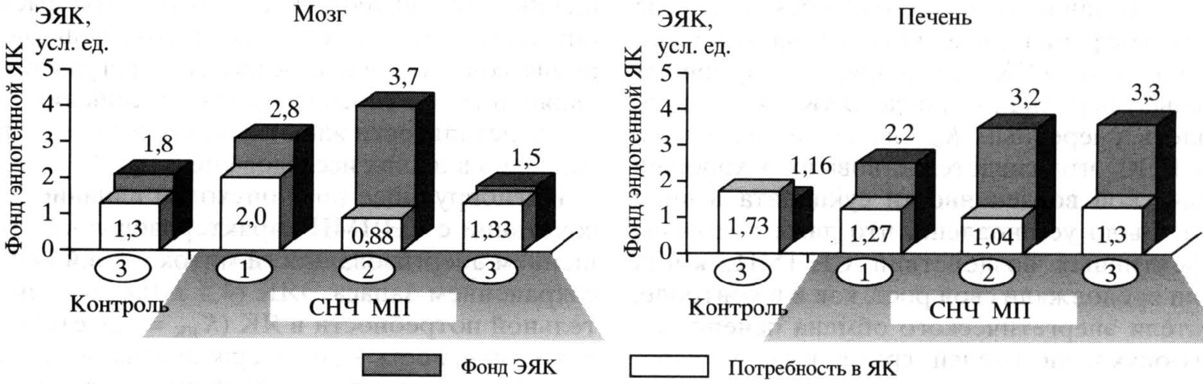

Рис. 2. Соотношение фонда ЭЯК и потребления ЯК в зависимости от противоопухолевой эффективности СНЧМП: 1 – полная регрессия опухоли; 2 – торможение роста опухоли; 3 – рост опухоли

Динамика роста опухолей в опытной группе после отмены экспериментальной магнитотерапии характеризовалась типичным для сарком автокаталитическим характером и соответствовала контрольным наблюдениям, однако установленные факты увеличения предопухолевого периода и продолжительности жизни животных в условиях канцерогенеза демонстрировали возможность профилактики процессов развития опухолей задолго до их манифестирования, т.е. на этапе промоции.

Поскольку воздействия электромагнитным полем при росте перевивных опухолей и химическом канцерогенезе осуществляли централыю, первостепенный интерес представляло исследование указанных процессов прежде всего в ткани мозга, а также в печени.

При изучении показателей энергетического метаболизма в митохондриях мозга и печени крыс-опухоленосителей (С-45) под влиянием СНЧМП интенсивностью 3,2 мТл в алгоритме частот 0,03–0,3–3–9 Гц были установлены различия, связанные с выраженностью противоопухолевого эффекта. При воздействиях СНЧМП, приводящих к торможению темпов роста опухоли на 50–70%, в гомогенатах мозга регистрировалось увеличение фонда ЭЯК в 2 раза относительно контроля (без воздействия СНЧМП) и в 2,5 раза по сравнению с его уровнем при неэффективном влиянии СНЧМП (рис. 2). При этом значения $K_{ЯК}$, отражающего потребность в ЯК, были ниже контрольных в 1,5 раза, что свидетельствовало о заблокированности процессов вовлечения ЭЯК в процессы окислительного фосфорилирования.

Известно, что кинетические преимущества окисления ЯК в процессах энергопродукции митохондрий связывают не только со способностью обеспечить более высокий уровень восстановления пиридин-нуклеотидов, чем при окислении НАД-зависимых субстратов. Наличие механизма шунтирования в дыхательной цепи в обход цитохрома “b” способствует увеличению скорости фосфорилирования и накоплению макроэргических соединений, что в условиях высоких нагрузок приводит к монополизации дыхательной цепи ЯК [15]. Подтверждением этому стали результаты, полученные при полной регрессии опухолей под влиянием СНЧМП. Прирост скоростей в активном дыхании митохондрий мозга ($V_н$ = = 3,7 ± 0,18; V_3 = 9,0 ± 0,70; P < 0,001) при еще большей потребности в ЯК (P < 0,02) свидетельствовало об интенсификации процессов фосфорилирования при активном вовлечении резервов ЭЯК, что, по-видимому, создавало условия для регрессии опухоли. Нормализация дыхания митохондрий в гомогенатах мозга при полной регрессии опухолей под влиянием СНЧМП подкреплялась соответствующими сдвигами в дыхании митохондрий в гомогенатах печени: возрастанием в 1,4–1,6 раза рабочих скоростей фосфорилирующего дыхания (V_3), уменьшением в 2 раза времени фосфорилирования ($T_ф$) в мягких условиях (присутствия ЯК в среде инкубации) при относительно небольшом фонде ЭЯК. Это сопровождалось умеренным $K_{ЯК}$ на фоне отсутствия ЩО и НЭС, что свидетельствовало о хорошей динамической вовлеченности сукцината в цикл Кребса. Было установлено, что даже в случаях неэффективных воздействий СНЧМП, когда опухоли продолжали свой рост, как и в контроле, показатели энергетического обмена печени животных-опухоленосителей сравниваемых выборок свидетельствовали о позитивном влиянии СНЧМП. Если контрольные показатели дыхания митохондрий характеризовались снижением в 2,8 раза фонда ЭЯК, повышением в 1,3 раза $K_{ЯК}$, углублением ЩО (III–IV степень) проявлением НЭС, то при использовании СНЧМП выявлялось ЩО только I или II степени, а запас ЭЯК повышался даже в условиях опухолевого стресса, угнетающего процессы дыхания и окислительного фосфорилирования (рис. 2). В связи с этим логично предположить, что на фоне интенсивного роста опухоли, приводящего к некомпенсируемым отклонениям механизмов энергообеспечения мозга и печени, воздействия СНЧМП способствовали включению механизмов, которые индуцируют компенсацию затрат, регулируя процессы накопления и расходования эндогенных субстратов, и, возможно, являются механизмами снижения токсичности химиопрепарата.

Известно, что введение химиопрепаратов, несмотря на противоопухолевый эффект, может служить примером выраженного повреждающего воздействия на организм. При ингибировании роста опухолей под влиянием циклофосфана в гомогенатах печени происходило снижение фонда ЭЯК в 1,6 раза при возрастании на 30% потребности в ЯК относительно контрольных значений. При таком сочетании отсутствие ЩО в мягких условиях свидетельствовало о низкой активности СДГ. На заблокированность дыхательной цепи митохондрий печени указывала реакция на добавку ДНФ – разобщителя процессов окисления и фосфорилирования ($K_р$ < 1 = = 0,88 ± 0,09). В гомогенатах мозга при достаточном запасе ЭЯК (3,7 ± 0,5) и практически отсутствии потребности в ЯК ($K_{ЯК}$ = 1,0 ± 0,05) активность СДГ ограничивалась появляющимся ЩО (I–IV степень), а заблокированность дыхательной цепи ($K_р$ = 0,74 ± 0,06) свидетельствовала об утомлении митохондрий. Очевидно, что выявленные нарушения энергетического метаболизма были связаны с экстремальным нарастанием интоксикации в организме под влиянием повышенных доз цитостатика и продуктов распада опухоли, а напряжение дезинтоксикационных процессов в печени и ослабление регуляторных влияний мозга способствовало увеличению процента летальности животных, что и было зафиксировано в наших исследованиях.

Ингибирующее рост опухолей влияние ХП в сочетании с СНЧМП характеризовалось повышением энергизованности митохондрий печени: сохранением запаса ЭЯК (4,5 ± 0,8) при значительной потребности в ЯК ($K_{ЯК}$ = 1,5 ± 0,7). Однако активность СДГ сдерживалась возникающим ЩО и недостаточной функциональной активностью дыхательной цепи ($K_р$ = 0,97 ± 0,04). В гомогенатах мозга фонд ЭЯК был наиболее высок (4,7 ± 0,3), а потребность в ЯК приближалась к физиологическому уровню ($K_{ЯК}$ = =1,2 ± 0,06). На фоне отсутствия ЩО повышалась активность дыхательной цепи ($K_р$ = = 1,16 ± 0,04), что в сочетании с высокими показателями скоростей дыхания ($\Delta V_3 - V_н = 6{,}9$) свидетельствовало о нормализации функционирования митохондрий мозга. Таким образом, применение СНЧМП корригировало нарушения энергетических процессов в печени и особенно в мозге, по сравнению с предыдущей группой, способствуя восполнению дефицита основного субстрата – ЯК. Такие условия регуляции внутренней среды коррелировали со снижением уровня летальности более чем на 30%.

Выраженное нарушение энергообеспечения мозга и печени было выявлено и при канцерогенезе. Возникающий дисбаланс процессов дыхания и фосфорилирования проявлялся уже на первой неделе после введения 3,4 БП. В гомогенатах печени признаки угнетения были наиболее выраженными: отличалось снижение скоростей дыхания ($\Delta V_3 - V_н = 2{,}25$), увеличение времени фосфо-

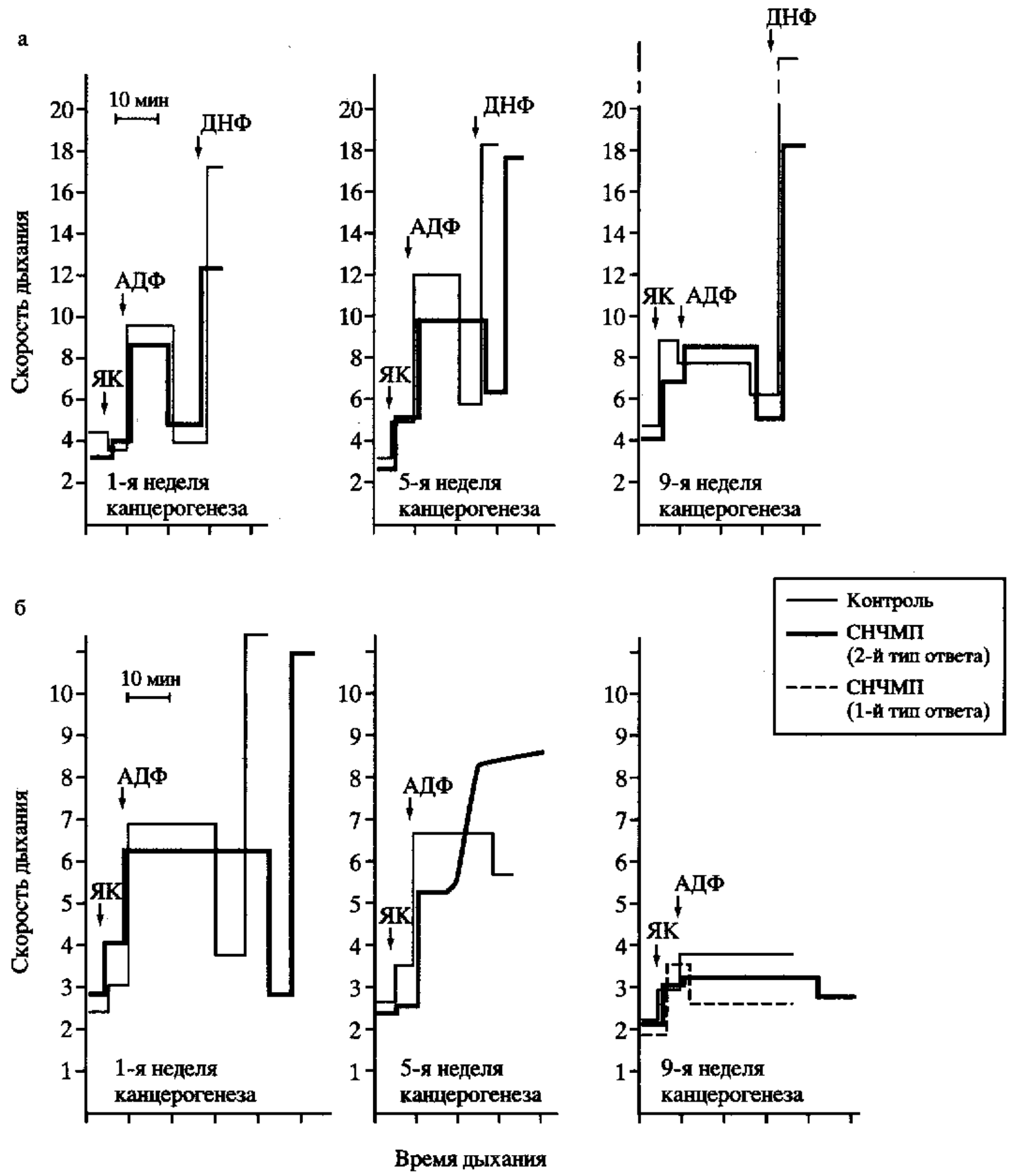

Рис. 3. Дыхание митохондрий печени (а) и мозга (б) в жестких условиях у животных на ранних этапах канцерогенеза. По оси ординат – скорость дыхания, мкатом O_2/мин* мг сухого веса ткани

рилирования ($T_{ср}$ = 28,3 ± 5,1), появление НЭС при достаточно большом $K_р$ (1,66 ± 0,07).

Подобные изменения были выявлены и в мозге, которые усугублялись нарастанием ЩО. На 5-й неделе канцерогенеза повреждения митохондрий печени были менее выражены, чем мозга, где отмечалось нарастание НЭС и резкое уменьшение $K_р$. Утомление работы дыхательной цепи митохондрий печени и мозга ярко проявлялось на 9-й неделе химического канцерогенеза. Дальнейшее нарастание НЭС в печени сочеталось с дефицитом ЯК и повышением $K_р$ (2,1 ± 0,11). В митохондриях мозга сочетание низкого фонда ЭЯК с низкой потребностью в ЯК при отсутствии ЩО указывало на еще более выраженный дисбаланс энергетических процессов. Торможение скоростей дыхания на добавленную ЯК указывало на вероятность блокирования дыхательной цепи на уровне флавиновых ферментов, через которые преимущественно происходит поступление ЯК, минуя НАД, или возможность конкурирующего малонового ингибирования митохондриальной СДГ.

Воздействие СНЧМП на 1-й неделе химического канцерогенеза способствовало смягчению признаков НЭС и некоторой интенсификации окислительного дыхания в исследуемых гомогенатах. В печени снималось угнетение дыхания на

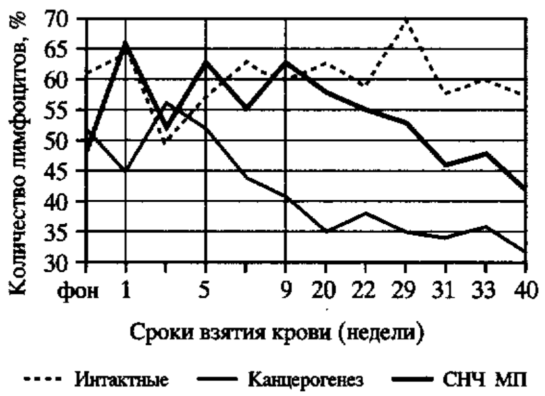

Рис. 4. Возрастание числа лимфоцитов периферической крови крыс при канцерогенезе в 1-ю, 5-ю, 9-ю недели под влиянием СНЧМП

добавленную ЯК ($K_{ЯК}$ = 1,3 ± 0,02, относительно 0,92 ± 0,15 в контроле, P < 0,05), а возникающее ЩО в сочетании с возросшим $K_{ЯК}$ и уменьшающимся фондом ЭЯК (2,47 ± 0,08, в контроле 3,76 ± 0,58; P ≤ 0,05) свидетельствовало об активизации СДГ цикла Кребса. В гомогенатах мозга обнаруживалось увеличение фонда ЭЯК на 20% по отношению к его уровню в контроле при одинаково выраженной потребности в ЯК, а отсутствие ЩО в этих условиях свидетельствовало о возрастании энергизованности митохондрий (рис. 3).

Если на 5-й неделе канцерогенеза СНЧМП не внесло существенных позитивных изменений в функционирование митохондрий мозга и печени, то на 9-й неделе мы обнаружили два типа поведения систем энергообеспечения, особенно выраженных в гомогенатах мозга. Первый тип характеризовался сохранением состояния повышенной утомляемости митохондрий мозга (торможение на добавленную ЯК в мягких условиях $\Delta V_з - \Delta V_н = -1{,}1$; время фосфорилирования $T_ф$ очень велико и не определяется, высокая потребность в ЯК $K_{ЯК}$ = = 2,0 ± 0,11 при низком фонде ЭЯК – 1,0 ± 0,15). Второй тип отражал сбалансированную работу митохондрий, что подтверждалось "входом" практически всех изучаемых показателей в зону нормы ($K_{ЯК}$ < (1,35) ФЭЯК > (2,45); $T_ф < T_{ф\ контр.}$; $\Delta V_з - \Delta V_н = +1{,}0$), хотя сохранились еще низкие скорости фосфорилирования и ЩО активности СДГ цикла Кребса. Явление возрастания эндогенной ЯК и тенденция к нормализации систем энергообеспечения мозга под влиянием сложномодулированных СНЧМП свидетельствовали о возможности профилактирования нарушений, наступающих при канцерогенезе. Однако очевиден фазный характер такого влияния СНЧМП, что, вероятно, может быть обусловлено колебательной динамикой митохондриальных процессов, связанной с дефицитом субстратов и поэтапной перестройкой "биохимической среды" организма [3].

На примере химического канцерогенеза было установлено, что повторяющийся порядок изменений в разных временных интервалах при использовании СНЧМП определял возможность воспроизводимости реакций антистрессорного типа за счет снижения встречаемости стресса с уровня 42,9 до 0% в первую неделю, а в последующие – с 21,4 до 7,1%. Повышение процентного содержания лимфоцитов в периферической крови до границ реакции активации (60–75%), наблюдаемое у 50–70% крыс, демонстрировало реципрокный характер смены типов доминирующих состояний (рис. 4).

Восстановление нарушенных соотношений клеточных элементов формулы крови демонстрирует возможность регуляторного влияния СНЧМП на системно-межсистемные связи и формирование антистрессорных реакций. Однако выявленная относительная разбалансировка в работе МХ мозга и печени свидетельствует, что способность к восстановлению энергодающих систем при раковой и лекарственной интоксикации определяется различной чувствительностью центральных (мозг) и периферических (печень) звеньев энергопродукции организма не только к повреждающим факторам, но и к регуляторным влияниям.

Найденные изменения позволяют заключить, что при введении химиопрепарата и канцерогена системы дыхания МХ мозга более чувствительны к повреждению, чем печени. На управляющее воздействие СНЧМП энергетика мозга реагирует не только сохранностью функционирования дыхательной цепи (проба на ДНФ) МХ, но и высоким уровнем процессов окислительного фосфорилирования, обеспечивая тем самым условия для регуляции и повышения неспецифической и противоопухолевой резистентности. На воздействия центрального характера система энергетики печени реагирует слабее, чем мозг, хотя достаточность фонда ЭЯК и повышение $K_{ЯК}$ позволяет оценить направленность к повышению энергизации МХ как одного из условий, обеспечивающего нормализацию состояния дезинтоксикационного барьера. Иными словами, биологические мембраны являются модификаторами передачи информации от сигнального воздействия (канцероген, опухоль, химиопрепарат, СНЧМП) в клетку и определяют эффективность перестройки энергетического метаболизма.

Таким образом, митохондриальные процессы составляют неотъемлемую часть целостной интегральной антистрессорной реакции организма, индукция которой под влиянием сверхнизкочастотного магнитного поля обеспечивает и подготавливает противоопухолевый и защитный эффект при повреждающих влияниях канцерогена, роста опухолей и химиопрепаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В., Кондрашова М.Н.* Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий. Пущино: Изд-во Пущинского науч. центра РАН, 2001. 155 с.
2. *Хочачка П., Сомеро Дж.* Стратегия биохимической адаптации. М.: Мир, 1977. 398 с.
3. *Франциянц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я.* Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1995. 176 с.
4. *Бабский А.М., Степанкив Ю.С., Кондрашова М.Н., Шостаковская И.В.* Субстратно-гормональная система янтарная кислота – катехоламины. Новые данные // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. Пущино, 1996. С. 14–21.
5. *Дильман М.В.* Четыре модели медицины. Л.: Изд-во "Медицина", 1987. 286 с.
6. *Барсукова Л.П., Котляревская Е.С., Марьяновская Г.Я.* К вопросу об энергетическом гомеостазе организма при развитии различных адаптационных реакций // Гомеостатика живых и технических систем. Иркутск, 1987. С. 49–50.
7. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Шихлярова А.И. и др.* Магнитные поля, адаптационные реакции и самоорганизация живых систем // Биофизика. 1996. Т. 41. № 4. С. 898–905.
8. *Музалевская Н.И., Урицкий В.И.* Противоопухолевое действие слабого сверхнизкочастотного стохастического магнитного поля со спектром 1/*f* // Биофизика. 1997. Т. 42. № 4. С. 961–970.
9. *Шихлярова А.И.* Роль биотропных параметров электромагнитных полей в повышении неспецифической противоопухолевой резистентности: Автореф. ... д-ра биол. наук. Ростов н/Д, 2001. 50 с.
10. *Холодов Ю.А., Шишло М.А.* Электромагнитные поля в нейрофизиологии. М.: Наука, 1979. 168 с.
11. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И.* Антистрессорные реакции и активационная терапия // Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. Екатеринбург: Изд-во "Филантроп", 2002.
12. *Кондрашова М.Н., Ананенко А.А.* Обследование состояния выделенных митохондрий // Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. М.: Наука, 1973. С. 106–129.
13. *Бейли Н.* Статистические методы в биологии. М.: Мир, 1963. 271 с.
14. *Ларионов Л.Ф.* Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1962. 462 с.
15. *Кондрашова М.Н.* "Живое состояние" с позиций биоэнергетики // Методологические и теоретические проблемы биофизики. М.: Наука, 1979. С. 200–211.

REGULATORY INFLUENCE OF THE ULTRALOW-FREQUENCY MAGNETIC FIELDS ON THE ENERGETIC METABOLISM OF BRAIN AND LIVER OF TUMOR-CARRIER RATS (ON THE MODEL OF SARCOMA 45 AND CHEMICAL CARCINOGENESIS)

A.I. Shikhlyarova, G.K. Maximov, L.P. Barsukova, G.Ya. Maryanovskaya, A.A. Alaukhova

Indices of the energetic metabolism of brain and liver of rats under exposure to the ultralow-frequency magnetic field were studied on the model of chemical carcinogenesis and growth of tumors. There was evidenced a normalization of correlation between accumulation and consumption of endogenous succinic acid, that of speeds of breath and time of phosphorylation of mitochondria. A connection was found out between mitochondrial processes and development of antistress reaction, anticarcinogenic and antitumor effect.

REFERENCES

1. Maevskiy E.I., Rozenfel'd A.S., Grishina E.V., Kondrashova M.N. 2001. *Korrektsiya metabolicheskogo atsidoza putem podderzhaniya funktsiy mitokhondriy*. [*Correction of metabolic acidosis by maintaining mitochondrial function*]. Pushchino, Pushchino Scientific Center of RAS Publ.: 155 p. (In Russian).
2. Khochachka P., Somero Dzh. 1977. *Strategiya biokhimicheskoy adaptatsii*. [*Strategy of biochemical adaptation*]. Moscow, Mir Publ.: 398 p. (In Russian).
3. Frantsiyants E.M., Sidorenko Yu.S., Rozenko L.Ya. 1995. *Perekisnoe okislenie lipidov v patogeneze opukholevoy bolezni*. [*Lipid peroxidation in pathogenesis of neoplastic disease*]. Rostov-on-Don, Rostov University Publ.: 176 p. (In Russian).
4. Babskiy A.M., Stepankiv Yu.S., Kondrashova M.N., Shostakovskaya I.V. 1996. [Substrate-hormonal system succinic acid – catecholamines. New data]. In: *Yantarnaya kislota v meditsine, pishchevoy promyshlennosti, sel'skom khozyaystve*. [*Succinic acid in medicine, food industry, agriculture*]. Pushchino: 14–21. (In Russian).
5. Dil'man M.V. 1987. *Chetyre modeli meditsiny*. [*Four models of medicine*]. Leningrad, Meditsina Publ.: 286 p. (In Russian).
6. Barsukova L.P., Kotlyarevskaya E.S., Mar'yanovskaya G.Ya. 1987. [On the question of energy homeostasis of the organism in the development of various adaptation responses]. In: *Gomeostatika zhivykh i tekhnicheskikh sistem*. [*Homeostatics alive and technical systems*]. Irkutsk: 49–50. (In Russian).
7. Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Shikhlyarova A.I. et al. 1996. [Magnetic fields, adaptation reactions and self-organization of live systems]. *Biofizika*. 41(4): 898–905. (In Russian).
8. Muzalevskaya N.I., Uritskiy V.I. 1997. [Antitumor effect of a weak, extremely low frequency stochastic magnetic field with 1/f spectrum]. *Biofizika*. 42(4): 961–970. (In Russian).
9. Shikhlyarova A.I. 2001. *Rol' biotropnykh parametrov elektromagnitnykh poley v povyshenii nespetsificheskoy protivoopukholevoy rezistentnosti. Avtoref. … d-ra biol. nauk*. [*Role of biotropic parameters of electromagnetic fields in increasing nonspecific antitumor resistance. Doctor's Thesis Abstract*]. Rostov-on-Don: 50 p. (In Russian).
10. Kholodov Yu.A., Shishlo M.A. 1979. *Elektromagnitnye polya v neyrofiziologii*. [*Electromagnetic fields in neurophysiology*]. Moscow, Mir Publ.: 168 p. (In Russian).
11. Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Kuz'menko T.S. Shikhlyarova A.I. 2002. *Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaya terapiya. Reaktsiya aktivatsii kak put' k zdorov'yu cherez protsessy samoorganizatsii*. [*Antistress reactions and activation therapy. Reaction of activation as the way to health through self-organization processes*]. Ekaterinburg, Filantrop Publ.: 196 p. (In Russian).
12. Kondrashova M.N., Ananenko A.A. 1973. *Obsledovanie sostoyaniya vydelennykh mitokhondriy. Rukovodstvo po izucheniyu biologicheskogo okisleniya polyarograficheskim metodom*. [*Examination of the state of isolated mitochondria. Guide for biological oxidation study with polarographic method*]. Moscow, Nauka Publ.: 106–129. (In Russian).
13. Beyli N. 1963. *Statisticheskie metody v biologii*. [*Statistical methods in biology*]. Moscow, Mir Publ.: 271 p. (In Russian).
14. Larionov L.F. 1962. *Khimioterapiya zlokachestvennykh opukholey*. [*Chemotherapy for malignant tumors*]. Moscow, State Publishing House of Medical Literature: 462 p. (In Russian).
15. Kondrashova M.N. 1979. [“Living state” in terms of bioenergetics]. In: *Metodologicheskie i teoreticheskie problemy biofiziki*. [*Methodological and theoretical problems of biophysics*]. Moscow, Nauka Publ.: 200–211. (In Russian).