

Интегративная онкология и онкорекреабилитация. Современные возможности для врача и пациента.

кандидат медицинских наук,
дважды Лауреат Премии губернатора Московской области «Наше Подмосковье»,
полуфиналист конкурса «Лидеры России»,
главный врач Первой в России клиники интегративной онкологии «**Onco.Rehab**»

Сергей Сергеевич Купов

Москва
2020

«Здоровье важнее всего.

Важнее успеха, важнее денег, важнее власти».

Марио Пьюзо

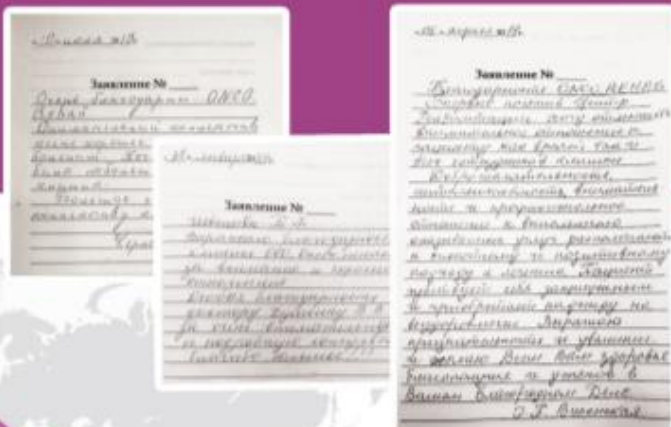
"Крестный отец".

ГАРАНТИИ КАЧЕСТВА



Правомочность наших подходов была подтверждена не только международной практикой, но и позициями:

- **главного онколога МЗ РФ**, чл.-корр. АН РФ, профессора, директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.И. Блохина» И.С. Стилиди (письмо №01-13/3136 от 20.09.2018 г.),
- **главного онколога Московской области**, первого зам. директора ФГБУ «НМИЦ радиологии», профессора А.А. Костина (письмо №01-12/1230 от 06.09.2018 г.),
- **позицией Территориального органа Росздравнадзора по г. Москва и Московской области**, сформулированной в Письме № И50-5297/18 от 30.10.2018 г., что нашло отражение в получении
- **лицензии** на оказание Высокотехнологичной Медицинской Помощи по профилю: «онкология» (ФС-50-01-002443 от 24.10.2018 г.).



А ТАКЖЕ БЛАГОДАРСТВЕННЫМИ ПИСЬМАМИ ОТ НАШИХ ПАЦИЕНТОВ

КОМАНДА ОНКОЛОГОВ



КУПОВ С.С.
к.м.н., хирург
главный врач



ШАМЕЕВ А.А.
хирург, онколог



ЧЕРНОЛИХОВ О.О.
онколог-маммолог



ПОНОМАРЕВ В.В.
хирург, онколог



КУШКИН В.В.
хирург, онколог



БУСУРИНА О.Н.
онкопсихолог



МОДИН И.В.
хирург, онколог



ПАНЮКОВ А.И.
хирург, онколог



ALFRED BARICH
профессор-
консультант
(Греция)

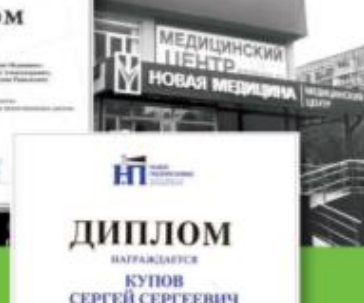


H. SAHINBAS
профессор-
консультант
(Германия)

13

BIO.REHAB by Dr. Kupov

Bio.Rehab Group



Новая Медицина

**НОВАЯ
МЕДИЦИНА**
Сеть медицинских центров

- За эти годы в здравоохранение региона были внесены десятки инновационных методик, прежде доступных только в Москве или за рубежом (в частности: эндопротезирование крупных суставов при артрозах, вертебропластика, холодноплазменная нуклеопластика, генно-инженерная биологическая терапия, малоинвазивное лечение заболеваний стопы, микрохирургия глаза и т.д.).
- Наградой послужило общественное признание:
 - Две премии Губернатора Московской области «Наше Подмосковье»
 - Благодарность Московской областной Думы
 - Неоднократная победа в конкурсе «100 лучших товаров России»





01/11/2020

Sergei Kupov

has successfully completed

Traditional herbal medicine in supportive cancer care: From alternative to integrative

an online non-credit course authorized by Technion - Israel Institute of Technology and offered through Coursera

eran ben arye

Clinical Associate Professor Eran Ben-Arye
Director, Integrative Oncology Program, The oncology Service, Research in Integrative Medicine, Haifa, Israel
Rappaport Faculty of Medicine, Technion

M. Samuels

Dr. Noah Samuels, adjunct senior lecturer
Research in Integrative Medicine, Haifa, Israel
The Oncology Service, Lin and Carmel Medical centers, Haifa, Israel
Rappaport Faculty of Medicine, Technion

COURSE
CERTIFICATE



Verify at coursera.org/verify/JWXNXPGFQKFJ
Coursera has confirmed the identity of this individual and their participation in the course.

Оценка мирового опыта при создании Onco.Rehab

- Россия – активационная терапия, системная фотодинамическая терапия,
- Израиль – мезотерапия, онкореконструкция,
- Германия – бизнес-модель, опыт объединения методик в медицинскую систему,
- Венгрия – гипертермия, диета в т.ч. кето,
- Греция – оценка реального опыта работы в схожих с Россией экономических условиях,
- Индия – опыт аюрведической медицины и гомеопатии,
- Китай – фитотерапия,
- Корея – сочетание классической онкологии и интегративной, в том числе научно доказанные абскопальные эффекты описаны именно там,
- Япония – опыт применения традиционной медицины в онкологии,
- Испания – опыт работы с управляемой гипоксией,
- Украина, Польша, Словакия – использование медицинских газов,
- США – food supplement в онкологии, мелатонин, гормонотерапия,
- Канада, Мексика – работа с регуляторами
- Иран, Турция – редкоземельные металлы в онкологии.

Мультидисциплинарный подход в реабилитации пациентов с опухолями (структура МДБ)



по данным «НМИЦ Онкологии им. Н.Н.Петрова»
Минздрава России

Модульный подход к реабилитации пациентов с опухолями

Модуль № 1
Лечебные физические факторы

Модуль № 2
Физические упражнения

Модуль № 3
Психокоррекция

Модуль № 4
Фармакологическая поддержка

Модуль № 5
Нутритивная поддержка

Модуль № 6
Эрготерапия, обучение пациента и родственников

Модуль № 7
Ортезы, протезы, технические средства реабилитации

Модуль № 8
Коррекция образа жизни и факторов риска рецидива / прогрессирования заболевания

Модуль № 9
Вспомогательные и специальные реабилитационные технологии

Модулированная электрогипертермия

Метаболомная поддержка

Фотодинамическая терапия

Министр здравоохранения об интегративном подходе к лечению.

- «Чем больше будет узких специальностей, тем больше будет потребность в интеллектуалах-интеграторах - это самого высокого уровня медики, которые способны будут декомпозировать потребность в обследовании конкретного, создать план этого обследования, с пониманием всех методов, которые могут пригодиться, а потом это все собрать, проанализировать и фактически сделать вывод о том, а что реально с этим человеком» - утверждение министра здравоохранения РФ Вероники Скворцовой на встрече со студентами Тихоокеанского государственного медицинского университета в рамках мероприятий V Восточного экономического форума проходившего во Владивостоке 4-6 сентября 2019 года
- <https://tass.ru/obschestvo/6835241>

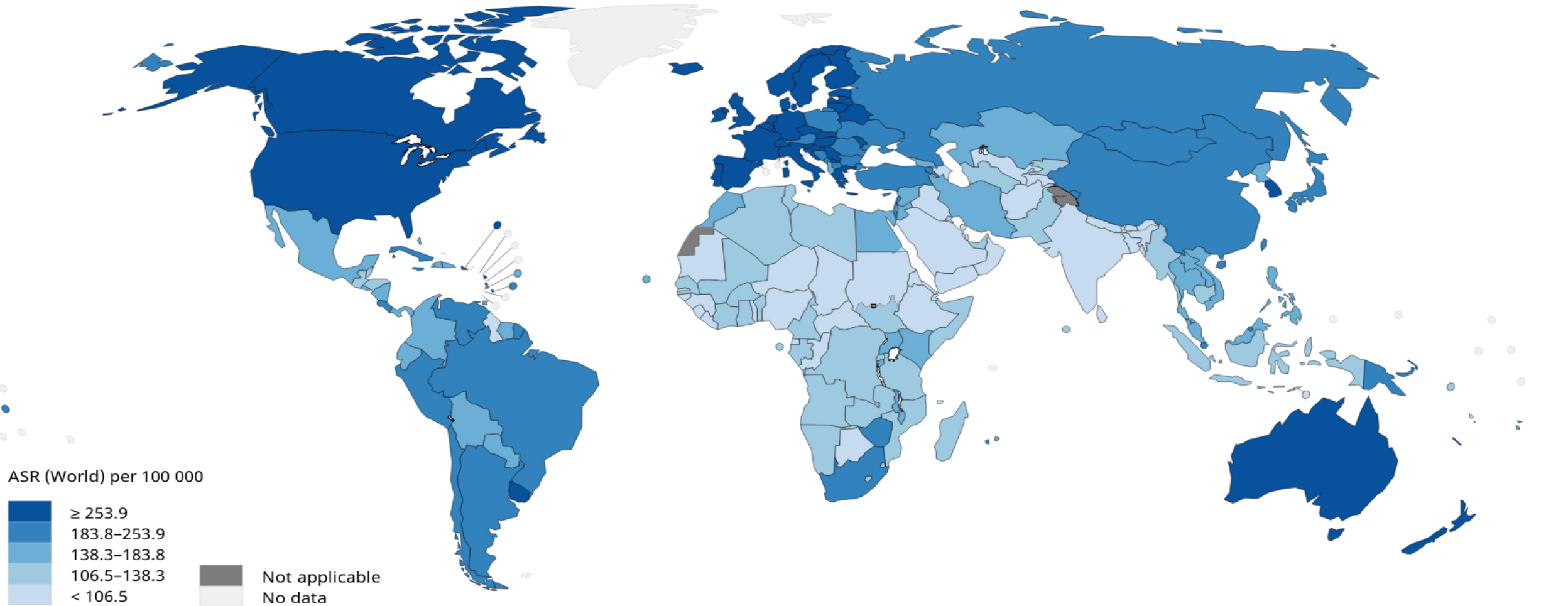
Эпидемиология рака

- Пример Индии с низким уровнем онкологической заболеваемости
- Пример Японии с чрезвычайно высокой общей продолжительностью жизни
- Все эти страны имеют очень развитое интегративное сопровождение:

Индия – аюрведическая медицина, гомеопатия

Япония – традиционная терапия официально назначается врачами в 70-90% назначений и покрывается обычным медицинским и лекарственным страхованием (аналог ОМС и ДЛО (РЛО) в России)

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2018
 Graph production: IARC
<http://gco.iarc.fr/today>
 World Health Organization





Проблемы интегративной онкологии

- Есть список недоказанных методов лечения рака (из Википедии) и что с ним делать? Очень много ошибок!
- https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_unproven_and_disproven_cancer_treatments
- Игнорировать? Но опыт многих врачей говорит о целесообразности. Но, если видишь перед собой пациента с раком IV стадии, который живёт только на интегративной онкологии более 5 лет! А мы достаточно много видели таких людей.
- Проводить клинические исследования? Это сотни миллионов долларов инвестиций как правило без возможности патентования.
- Запрещать? Но есть пример виротерапии, которой понадобились более ста лет, чтобы доказать свою правоту
- Разрешать? Слишком много спекуляций и непроверенной никак информации.
- В России действует принцип Салтыкова-Щедрина: «Ничего до конца не запрещать и ничего полностью не разрешать»

Три кита онкологии

- Традиционный (конвенциональный) – это использование трёх основных направлений онкологии: хирургия, лучевая терапия, лекарственная терапия. Подход во многом эффективный, но имеет основным недостатком то, что в первую очередь лечится сама опухоль, а то, что происходит с самим человеком, несколько отходит на второй план. В том числе сам факт того, а может ли пациент перенести это очень тяжёлое лечение. Ответ такой: если сможет, то отлично; если нет – то так тому и быть...
- Интегративный подход – помимо лечения самой опухоли надо видеть непосредственно человека! Необходимо подтянуть иммунитет, минимизировать стресс, откорректировать питание и образ жизни! Надо помочь пациенту находить внутренние ресурсы для борьбы с болезнью. Надо дать ему возможность, шансы и силы перенести само лечение онкологического заболевания!

Развитие онкологии и новые вызовы

- Общая смертность от рака в США за последние 17 лет упала на 29%. За это время также зафиксировано рекордное годовое снижение смертности, говорится в отчете Американского общества по борьбе с раком.
В отчете под названием Cancer Statistics 2020 приведены данные об общей смертности от рака на территории США в период с 1990 по 2017 годы. Авторы документа отмечают, что снижение смертности от рака легких, наиболее распространенной и смертельной формы болезни, стало движущей силой общей тенденции.
- Показатели смертности в обозначенный период снизились на 51% среди мужчин и на 26% среди женщин. Такие изменения связаны с тем, что американцы стали меньше курить, считают в обществе по борьбе с раком.
- Самое сильное снижение смертности зафиксировано при раке кожи с меланомой, где этот показатель снизился на 7% в период между 2013 и 2017 годами. Авторы доклада считают, что причиной являются новые препараты для иммунотерапии.
- Другое значительное снижение показателей смертности наблюдалось в отношении рака молочной железы (-40% в период с 1989 по 2017 годы), рака простаты (-52% в период с 1993 по 2017 годы) и колоректального рака (-53% у мужчин в период с 1980 по 2017 годы и — 57% у женщин между 1969 и 2017 годами).
- Общая смертность от рака с 2016 по 2017 годы в США упала на 2,2% — это рекордное снижение за всю историю ведения статистики раковых заболеваний, говорится в докладе.
- Вопросу есть и к классическому лечению рака. Тоже есть проблемы. Вот типичная: гиперпрогрессия на фоне иммунотерапии.

Вклад цитотоксической химиотерапии в 5-летнюю выживаемость при злокачественных опухолях у взрослых.

(The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies Morgan, Graeme et al. Clinical Oncology, Volume 16, Issue 8, 549 - 560)

Вывод

Поскольку 5-летняя относительная выживаемость при раке в Австралии в настоящее время превышает 60%, очевидно, что цитотоксическая химиотерапия вносит лишь незначительный вклад в выживаемость при раке. Чтобы оправдать постоянное финансирование и доступность лекарств, используемых в цитотоксической химиотерапии, срочно требуется тщательная оценка экономической эффективности и влияния на качество жизни.



Результаты

Общий вклад лечебной и адъювантной цитотоксической химиотерапии в 5-летнюю выживаемость у взрослых оценивается в 2,3% в Австралии и 2,1% в США.

Clinical Oncology (2004) 16: 549–560
doi:10.1016/j.clon.2004.06.007

Overview

The Contribution of Cytotoxic Chemotherapy to 5-year Survival in Adult Malignancies

Graeme Morgan*, Robyn Ward†, Michael Barton‡

*Department of Radiation Oncology, Northern Sydney Cancer Centre, Royal North Shore Hospital, Sydney, NSW; †Department of Medical Oncology, St Vincent's Hospital, Sydney, NSW; ‡Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation, Liverpool Health Service, Sydney, NSW, Australia

ABSTRACT:

Aims: The debate on the funding and availability of cytotoxic drugs raises questions about the contribution of curative or adjuvant cytotoxic chemotherapy to survival in adult cancer patients.

Materials and methods: We undertook a literature search for randomised clinical trials reporting a 5-year survival benefit attributable solely to cytotoxic chemotherapy in adult malignancies. The total number of newly diagnosed cancer patients for 22 major adult malignancies was determined from cancer registry data in Australia and from the Surveillance Epidemiology and End Results data in the USA for 1998. For each malignancy, the absolute number to benefit was the product of (a) the total number of persons with that malignancy; (b) the proportion or subgroup(s) of that malignancy showing a benefit; and (c) the percentage increase in 5-year survival due solely to cytotoxic chemotherapy. The overall contribution was the sum total of the absolute numbers showing a 5-year survival benefit expressed as a percentage of the total number for the 22 malignancies.

Results: The overall contribution of curative and adjuvant cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adults was estimated to be 2.3% in Australia and 2.1% in the USA.

Conclusion: As the 5-year relative survival rate for cancer in Australia is now over 60%, it is clear that cytotoxic chemotherapy only makes a minor contribution to cancer survival. To justify the continued funding and availability of drugs used in cytotoxic chemotherapy, a rigorous evaluation of the cost-effectiveness and impact on quality of life is urgently required. Morgan, G, et al. (2004), Clinical Oncology 16: 549–560

© 2004 The Royal College of Radiologists. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key words: Chemotherapy, combined modality treatment, palliation, quality of life, radiotherapy, survival



Received: 18 August 2003 Revised: 20 April 2004 Accepted: 3 June 2004

Introduction

In adults, cytotoxic chemotherapy became established in the 1970s as a curative treatment in advanced Hodgkin's disease [1], non-Hodgkin's lymphoma [2], teratoma of testis [3] and

Some practitioners still remain optimistic that cytotoxic chemotherapy will significantly improve cancer survival [10]. However, despite the use of new and expensive single and combination drugs to improve response rates and other

Cancer Statistics, 2020

Rebecca L. Siegel, MPH ¹; Kimberly D. Miller, MPH ¹; Ahmedin Jemal, DVM, PhD¹

¹Surveillance and Health Services Research, American Cancer Society, Atlanta, Georgia.

Corresponding Author: Rebecca L. Siegel, MPH, Surveillance Research, American Cancer Society, 250 Williams St, NW, Atlanta, GA 30303-1002; (Rebecca.siegel@cancer.org).

DISCLOSURES: All authors are employed by the American Cancer Society, which receives grants from private and corporate foundations, including foundations associated with companies in the health sector for research outside of the submitted work. The authors are not funded by or key personnel for any of these grants and their salary is solely funded through American Cancer Society funds.

We gratefully acknowledge all cancer registries and their staff for their hard work and diligence in collecting cancer information, without which this research could not have been done.

doi: 10.3322/caac.21590. Available online at cancerjournal.com

Abstract: Each year, the American Cancer Society estimates the numbers of new cancer cases and deaths that will occur in the United States and compiles the most recent data on population-based cancer occurrence. Incidence data (through 2016) were collected by the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; the National Program of Cancer Registries; and the North American Association of Central Cancer Registries. Mortality data (through 2017) were collected by the National Center for Health Statistics. In 2020, 1,806,590 new cancer cases and 606,520 cancer deaths are projected to occur in the United States. The cancer death rate rose until 1991, then fell continuously through 2017, resulting in an overall decline of 29% that translates into an estimated 2.9 million fewer cancer deaths than would have occurred if peak rates had persisted. This progress is driven by long-term declines in death rates for the 4 leading cancers (lung, colorectal, breast, prostate); however, over the past decade (2008-2017), reductions slowed for female breast and colorectal cancers, and halted for prostate cancer. In contrast, declines accelerated for lung cancer, from 3% annually during 2008 through 2013 to 5% during 2013 through 2017 in men and from 2% to almost 4% in women, spurring the largest ever single-year drop in overall cancer mortality of 2.2% from 2016 to 2017. Yet lung cancer still caused more deaths in 2017 than breast, prostate, colorectal, and brain cancers combined. Recent mortality declines were also dramatic for melanoma of the skin in the wake of US Food and Drug Administration approval of new therapies for metastatic disease, escalating to 7% annually during 2013 through 2017 from 1% during 2006 through 2010 in men and women aged 50 to 64 years and from 2% to 3% in those aged 20 to 49 years; annual declines of 5% to 6% in individuals aged 65 years and older are particularly striking because rates in this age group were increasing prior to 2013. It is also notable that long-term rapid increases in liver cancer mortality have attenuated in women and stabilized in men. In summary, slowing momentum for some cancers amenable to early detection is juxtaposed with notable gains for other common cancers. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. © 2020 American Cancer Society.

Keywords: cancer cases, cancer statistics, death rates, incidence, mortality

September 10, 2019

Immunotherapy-Induced Hyperprogressive Disease Is Real



Randi Hernandez

[Follow @RandiMHernandez](#)



The following article features coverage from the IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer meeting. [Click here to read more of Cancer Therapy Advisor's conference coverage.](#)

Following a handful of case studies and small clinical trials that suggested immunotherapies were the likely source of hyperprogressive disease in some patients with cancer, new findings from a study in lung cancer appear to confirm that tumor hyperprogression may indeed be related to some



SIGN UP FOR FREE E-NEWSLETTERS

- Cancer Therapy Advisor Weekly Highlights
- Cancer Therapy Advisor Daily Update

United States ▼

*E-mail Address

SIGN UP!

Popular

Emailed

Recent

Resequencing Gene Panels May Improve Prognostic Measurements for Chronic Lymphocytic Leukemia

После нескольких тематических исследований и небольших клинических испытаний, в которых предполагалось, что иммунотерапия является вероятным источником гиперпрогрессивного заболевания у некоторых пациентов с раком, новые результаты исследования рака легких, по-видимому, подтверждают, что гиперпрогрессия опухоли действительно может быть связана с некоторыми иммунотерапиями. Результаты были представлены во время сессии на Всемирной конференции по раку легких IASLC 2019, организованной Международной ассоциацией по изучению рака легких в Барселоне, Испания. На этом этапе было показано, что ингибирование иммунной контрольной точки, включающее блокаду PD-1 / PD-L1, включая исследования с пациентами, которым давали ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб или дурвалумаб, связано с активацией кинетики роста опухоли у некоторых пациентов с NSCLC и у некоторых людей с раком головы и шеи.

Евгений Витальевич Ледин, к. м. н., руководитель Центра химиотерапии Клинической больницы (<https://snob.ru/entry/172087/>)

- Иммуноterapia (...) это не более чем очередной шаг. Это появление дополнительных возможностей, которые никакого отношения к чудесам не имеют, лишь одна из опций, занимающая строго определенное место в общей системе лечения онкологических заболеваний.
- В онкологии было несколько переломных моментов, когда казалось, что ключик найден и сейчас рак начнет отступать. В 1980-х некоторые онкологи говорили, что скоро хирурги будут нужны только для того, чтобы взять биопсию — все остальное сделает химиотерапия. Но видите: с тех пор прошло 40 лет, а хирурги не остались без работы. Пятнадцать лет назад журнал People назвал «таблеткой от рака» Тарцеву — препарат таргетной терапии. Но оказалось, что он эффективен лишь у узкого круга пациентов.
- То же самое с иммунотерapiей: есть подтип опухолей, где работает данный механизм ускользания от иммунного ответа, и там чекпойнт-ингибиторы оказываются эффективны. Чаще это происходит при меланоме или, к примеру, при раке почки. На фоне прочих достижений это кажется чудесным: люди, которые раньше умирали в течение 6–8 месяцев, теперь стали долго жить: **четверть пациентов переживают пятилетний рубеж**, что в онкологии приравнивается к излечению. Но это не чудо: просто у этой четверти найденный ключик подходит к тому механизму, который лежит в основе их заболевания.

К приему БАДов тоже есть вопросы:


Enter words / phrases / DOI / ISBN / authors / keywords / etc.

Search

Advanced Search

ORIGINAL REPORTS | Breast Cancer

Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221)

[Christine B. Ambrosone](#), PhD¹ ; [Gary R. Zirpoli](#), PhD²; [Alan D. Hutson](#), PhD¹; [William E. McCann](#)¹; [Susan E. McCann](#), PhD, RD¹; [William E. Barlow](#), PhD³; ...

[Show More](#)

G.T.B. and K.S.A. are joint senior authors.

[Abstract](#) [Full Text](#) [PDF](#) [Figures and Tables](#) [Supplements](#)

OPTIONS & TOOLS

-  [Export Citation](#)
-  [Track Citation](#)
-  [Add To Favorites](#)
-  [Purchase](#) 
-  [Rights & Permissions](#)

COMPANION ARTICLES

No companion articles

Существовали указания на то, что применение любых антиоксидантных добавок (витамины А, С и Е; каротиноиды; коэнзим Q10) как до, так и во время лечения было связано с повышенным риском рецидива (скорректированное отношение рисков [adjHR], 1,41; 95% ДИ, От 0,98 до 2,04; $P = 0,06$) и, в меньшей степени, смерть (adjHR, 1,40; 95% ДИ от 0,90 до 2,18; $P = .14$). Отношения с отдельными антиоксидантами были слабее, возможно, из-за небольшого количества. Что касается неантиоксидантов, то использование витамина В12 как до, так и во время химиотерапии было в значительной степени связано с худшей безрецидивной выживаемостью (adjHR, 1,83; 95% ДИ, 1,15-2,92; $P < 0,01$) и общей выживаемостью (adjHR, 2,04; 95% ДИ, От 1,22 до 3,40; $P < .01$). Использование железа во время химиотерапии было в значительной степени связано с рецидивом (adjHR, 1,79; 95% ДИ от 1,20 до 2,67; $P < 0,01$), как и до, так и во время лечения (adjHR, 1,91; 95% ДИ, от 0,98 до 3,70; $P = .06$) Результаты были похожи на общую выживаемость. Использование поливитаминов не было связано с результатами выживания.

ВЫВОД

Связи между результатами выживания и использованием антиоксидантов и других пищевых добавок как до, так и во время химиотерапии согласуются с рекомендациями относительно осторожности среди пациентов при рассмотрении вопроса об использовании добавок, кроме поливитаминов, во время химиотерапии.

Article en Une

Chaque mois, la Rédaction publie des informations en accès libre.



Les 100 derniers : [1](#) | [10](#) | [20](#) | [30](#) | [40](#) | [50](#) | [60](#) | [70](#) | [80](#) | [90](#)

Tous les articles en Une

- [Les 100 derniers](#)
- [Les articles en Une depuis 2002](#)

Compléments alimentaires : consommateurs mal protégés !

Des compléments alimentaires contenant de la vinpocétine exposent peut-être à des malformations congénitales graves. D'autres, théoriquement à base de curcuma, exposent à des atteintes hépatiques graves.

En juin 2019, l'Agence étatsunienne du médicament a alerté sur les risques de la vinpocétine chez les femmes qui pourraient être enceintes. La vinpocétine est dérivée de la vincamine, un alcaloïde de la petite pervenche. Elle est vendue avec le statut de complément alimentaire et promue, sans preuve, pour améliorer les performances cognitives, accroître l'énergie et réduire la graisse corporelle. Dans des études animales, la vinpocétine a causé des pertes embryonnaires, des faibles poids des fœtus et des malformations congénitales graves, pour des concentrations sanguines du même ordre que celles observées dans l'espèce humaine avec une dose de 10 mg. Cette substance est pourtant présente dans des compléments alimentaires, largement disponibles.

En octobre 2019, les centres régionaux de pharmacovigilance italiens ont publié un rapport d'évaluation de 27 cas d'atteintes hépatiques imputées à des compléments alimentaires à base de curcuma, survenus entre novembre 2018 et juin 2019 en Italie. Dans presque tous les cas, l'effet indésirable notifié était une hépatite aiguë. La cause précise de cette série est restée indéterminée. En mars 2009, un complément alimentaire à base de curcuma a été associé à 11 atteintes hépatiques en Suède et 5 en Norvège dont des morts. Le complément alimentaire contenait du nimésulide (ex-Nexen[®] ou autre), un anti-inflammatoire non stéroïdien connu pour ses atteintes hépatiques. Certaines poudres qualifiées de curcuma sont parfois contaminées par de la poudre d'autres espèces de curcuma que *Curcuma longa*, dont le plus fréquent est le *Curcuma zedoaria* de toxicité reconnue.

Le statut de complément alimentaire ne garantit pas grand-chose en matière de composition des produits, et par conséquent protège mal les consommateurs.

©Prescrire 1er février 2020

Partager



Lire les textes complets :

[Vinpocétine : tératogène](#)
[Pdf, réservé aux abonnés](#)

[Compléments alimentaires à base de curcuma](#)
[Pdf, réservé aux abonnés](#)

Voir aussi :

[Perte de poids : un "complément alimentaire" frauduleux retiré du marché \(Avril 2016\)](#)
[Accès libre](#)

[Distinguer les médicaments des autres produits d'apparence médicamenteuse. Méfiance ! Les compléments alimentaires sont peu contrôlés](#)
[Rev Prescrire 2011 ; 31 \(334\) : 572-576.](#)
[Pdf, réservé aux abonnés](#)

Согласно Prescrire, подобное упоминание уже было связано с 16 случаями повреждения печени, в том числе несколькими смертельными, в Швеции и Норвегии в 2009 году. Пищевая добавка содержала куркуму, а также нимесулид, нестероидный противовоспалительный препарат известный своим повреждением печени. В других случаях «определенные порошки, квалифицируемые как куркума, иногда зараженные порошком других видов, кроме Curcuma longa, наиболее распространенным из которых является Curcuma zedoaria признанный токсичным», — заключает журнал.

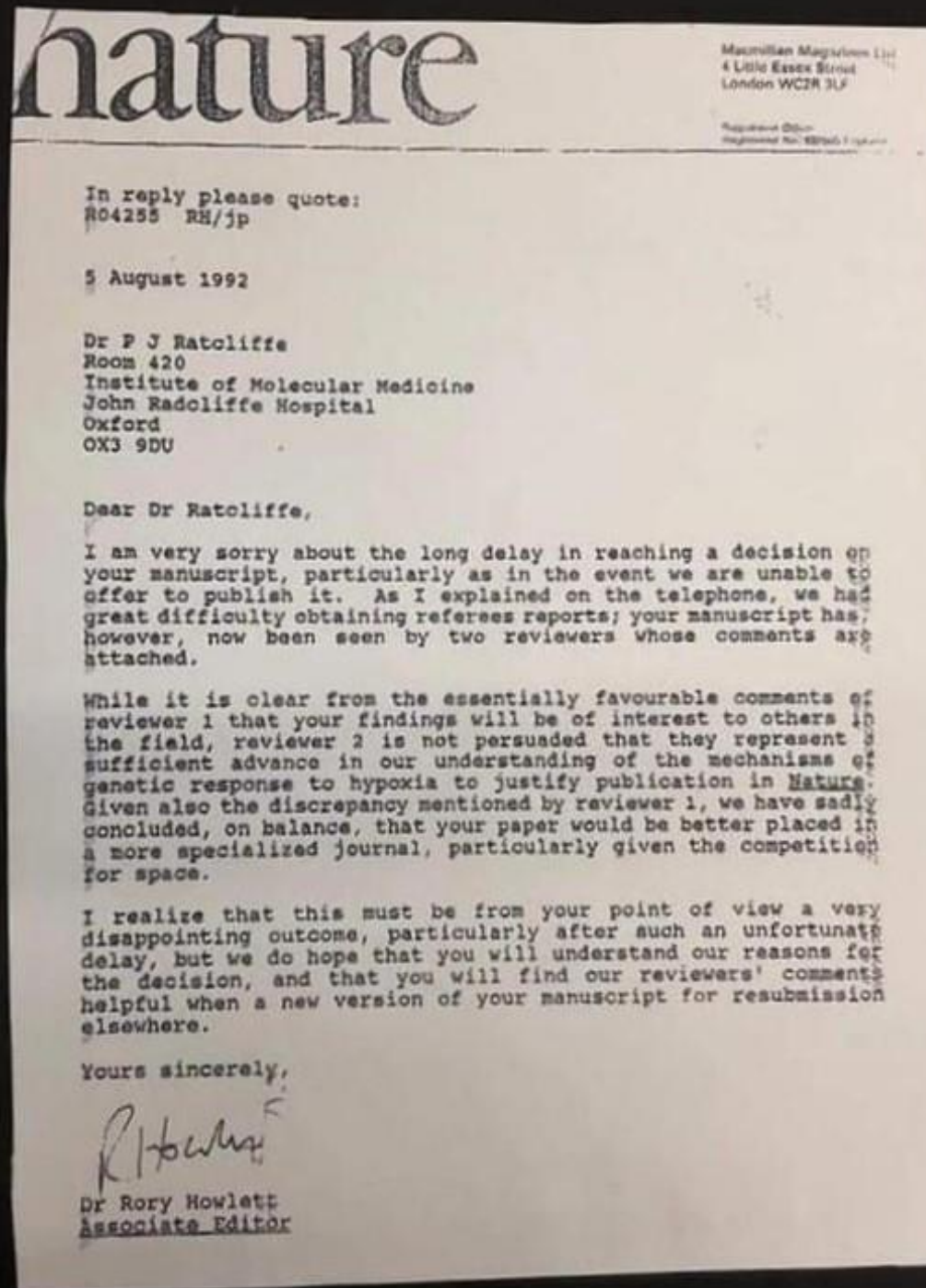
Журнал Prescrire призвал потребителей быть осторожными при употреблении пищевых добавок. «Статус БАД многого не гарантирует с точки зрения состава продукта, и поэтому плохо защищает потребителей», — уточняет журнал.

В октябре 2019 года журнал «60 миллионов потребителей» опубликовал обширное исследование 120 пищевых добавок, которое привело к выводу, что большинство из них бесполезны, даже опасны. Научные исследования, доказывающие их эффективность, это редкость, и они часто содержат опасные добавки. Стоит уточнить, что при этом, как сообщает Национальное агентство здравоохранения Франции, в период с 2014 по 2015 год около 30% людей в возрасте от 18 до 79 лет уже употребляли пищевые добавки.

Вся наука последних лет напрямую связана с онкологией

Нобелевские лауреаты 2015 - 2019

Это письмо от
августа 1992
года с отказом
принять в
печать работу.

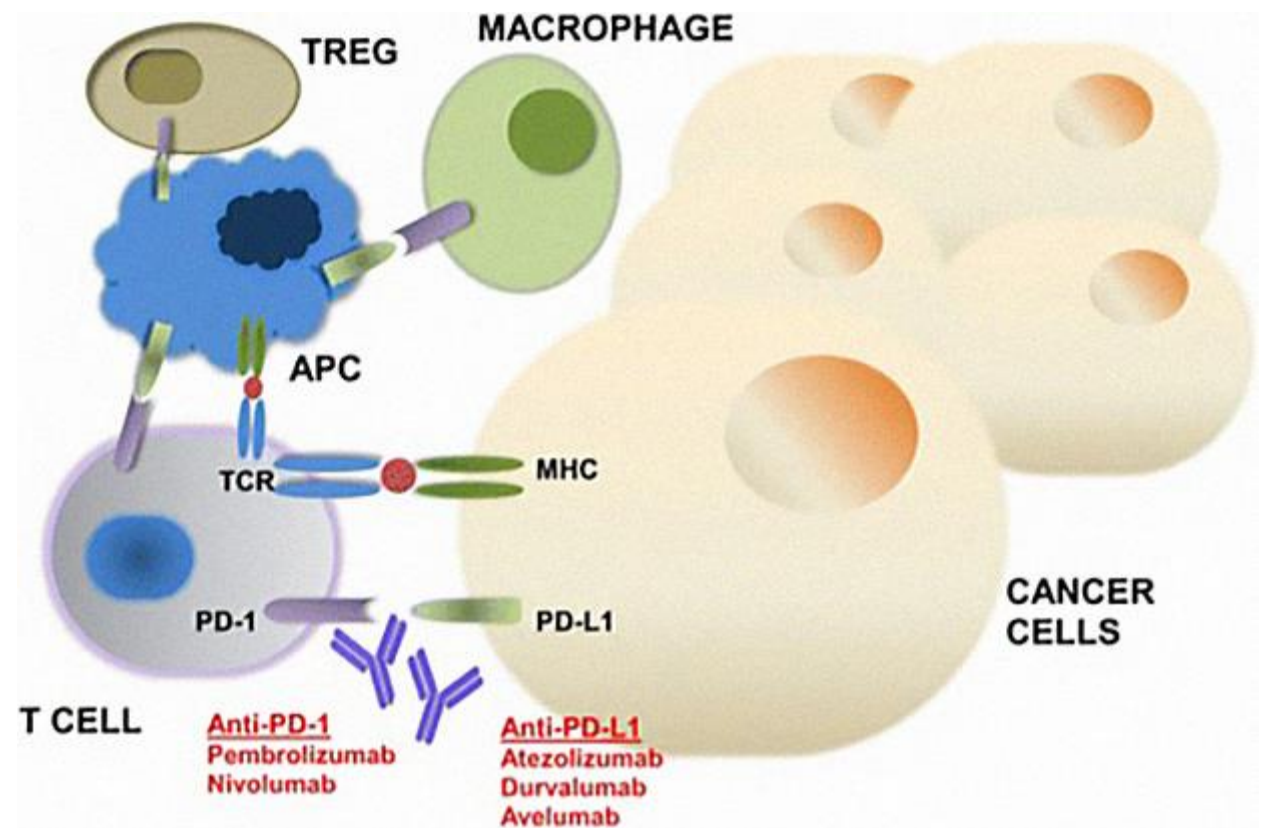


Эта работа
получила
Нобелевскую
премию в
2019 году.

- Проведя эксперименты на мышах, Грегг Семенца выяснил, что недостаток кислорода как-то влияет на участки ДНК, отвечающие за производство эритропоэтина.
- Сэр Питер Рэтклифф изучал этот феномен параллельно - и оба ученых обнаружили, что механизм, позволяющий клеткам чувствовать недостаток кислорода, работает практически во всех тканях, а не только в почках, где вырабатывается нужный гормон.
- Семенца продолжил исследования и открыл белковый комплекс, который так и назвал HIF - "фактор, индуцируемый гипоксией". Он связывается с ДНК и может тормозить или стимулировать выработку эритропоэтина.
- В процессе работы он обнаружил, что это происходит из-за сбоя в работе гена VHL. При этом раковые клетки с поврежденным геном очень чутко реагировали на недостаток кислорода, но при введении туда здорового VHL реакция приходила в норму.
- Так выяснилось, что VHL отвечает за распад одного из компонентов белкового комплекса HIF и меняет его форму в зависимости от насыщенности кислородом - что и приводит к изменениям в экспрессии ДНК.
- Таким образом клетки "чувствуют" недостаток кислорода и компенсируют этот дефицит за счет скорости обмена веществ.
- Если гипоксия продолжается длительное время, организм реагирует на кислородное голодание строительством новых кровеносных сосудов и активным производством эритроцитов. Так, например, готовятся к высотным восхождениям альпинисты.
- **Однако ровно тот же механизм включается и при быстром росте новой ткани - например, агрессивной раковой опухоли. Если его отключить, этот рост можно замедлить или даже полностью остановить.**

В 2018 году лауреатами Нобелевской премии по медицине или физиологии стали ученые Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзё. Они обнаружили на Т-лимфоцитах молекулы, которые блокируют их активность и назвали их «чекпоинтами». Оказалось, что раковые клетки могут действовать на эти чекпоинты и тем самым спасаться от иммунного ответа. Позже были разработаны лекарства — чекпоинт-ингибиторы — которые уже применяются на практике в противоопухолевой терапии.

Механизм действия ингибиторов PD-1 и PD-L1. Т-клетка содержит на своей поверхности Т-клеточные рецепторы (TCR) и рецепторы PD-1, с помощью которых лимфоцит взаимодействует как с антиген-презентирующей клеткой (APC), так и с раковой клеткой, на которой есть белок PD-L1. Антитела, блокирующие как PD-1, так и PD-L1, не дают раковой клетке «затормозить» иммунный ответ против нее.



В 2017 году премия досталась троим американцам — Джеффри Холлу, Майклу Росбашу и Майклу Янгу — за открытие молекулярных процессов, которые запускают в клетках биологические ритмы.

- ^a Office of the Report on Carcinogens, Division of the National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), Research Triangle Park, NC, United States
- ^b Department of Structural and Cellular Biology, Laboratory of Chrono-Neuroendocrine Oncology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, LA, United States
- ^c Maynooth University Department of Psychology, National University of Ireland, Maynooth, County Kildare, Ireland
- ^d Light and Health Program, Lighting Research Center, Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, NY, United States
- ^e Department of Psychology and Center for Circadian Biology, University of California, San Diego, CA, United States
- ^f Division of Intramural Research, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, United States
- ^g Danish Cancer Society Research Centre, Copenhagen, Denmark
- ^h Department of Neuroscience, Neuroscience Research Institute, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, OH, United States
- ⁱ Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA, United States
- ^j Department of Biomedical Engineering, The University of Texas at Austin, Austin, TX, United States
- ^k Sleep Medicine, The University of Texas-Houston McGovern School of Medicine, Houston, TX, United States
- ^l School of Medicine, University of Connecticut, Farmington, CT, United States
- ^m Center for Sleep & Circadian Biology, Northwestern University, Evanston, IL, United States
- ⁿ Division of Environmental Epidemiology, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University, Utrecht, The Netherlands
- ^o National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Centers for Disease Control and Prevention, Cincinnati, OH, United States
- ^p Office of Health Assessment and Translation, Division of the National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), Research Triangle Park, NC, United States
- ^q National Center on Sleep Disorders Research, Division of Lung Diseases, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Bethesda, MD, United States
- ^r Contractor in support of the NIEHS Report on Carcinogens, Integrated Laboratory Systems (ILS), Durham, NC, United States



Science of The Total Environment

Volumes 607–608, 31 December 2017, Pages 1073–1084



Review

Health consequences of electric lighting practices in the modern world: A report on the National Toxicology Program's workshop on shift work at night, artificial light at night, and circadian disruption

Ruth M. Lunn ^a, David E. Blask ^b, Andrew N. Coogan ^c, Mariana G. Figueiro ^d, Michael R. Gorman ^e, Janet E. Hall ^f, Johnni Hansen ^g, Randy J. Nelson ^h, Satchidananda Panda ⁱ, Michael H. Smolensky ^{j,k}, Richard G. Stevens ^l, Fred W. Turek ^m, Roel Vermeulen ⁿ, Tania Carreón ^o, Claire C. Caruso ^o, Christina C. Lawson ^o, Kristina A. Thayer ^p, Michael J. Twery ^q, Andrew D. Ewens ^r, Sanford C. Garner ^r, Pamela J. Schwingl ^r, Windy A. Boyd ^p ✉

В 2016 году Нобелевский комитет присудил премию по физиологии и медицине японскому ученому Ёсинори Осуми за открытие аутофагии и расшифровку ее молекулярного механизма. Аутофагия — процесс переработки отработавших органелл и белковых комплексов, он важен не только для экономного ведения клеточного хозяйства, но и для обновления клеточной структуры. Расшифровка биохимии этого процесса и его генетической основы предполагает возможность контроля и управления всем процессом и его отдельными стадиями. И это дает исследователям очевидные фундаментальные и прикладные перспективы.

- **Нарушение клеточной аутофагии у человека приводит к развитию** болезни Паркинсона, диабета II типа, **раковых заболеваний** и некоторых нарушений, свойственных пожилому возрасту. Управление процессом клеточной аутофагии, очевидно, имеет огромные перспективы, как в фундаментальном, так и в прикладном отношении.

- "Я готов поставить деньги на то, что **почти все случаи рака**, известные медицине, **возникают** не из-за радиации, канцерогенов или ультрафиолета, а в **результате естественных процессов жизнедеятельности внутри самих клеток**, связанных с гидролизом (разложением воды - прим. ТАСС) и появлением агрессивных форм кислорода", - заявил **Нобелевский лауреат по химии 2015 года Томас Линдал**.
- Эту особенность рака, по его словам, крайне важно понимать, так как и кислород, и вода играют ключевую роль в жизни организма. Их нельзя удалить из организма, предотвратить их появление в нем - в целом, с ними невозможно бороться. По этой причине, как считает Линдал, **рак невозможно победить в принципе** - можно лишь создать лекарства, которые позволят эффективнее и безопаснее уничтожать опухоли, а также максимально уменьшить другие факторы риска.
- "Конечно, можно попытаться усовершенствовать те системы починки мутаций, которые открыли мы и наши коллеги. Я сильно сомневаюсь, что мы сможем решить эту проблему - данная система совершенствовалась природой на протяжении многих миллиардов лет. Для сравнения, нам пришлось потратить более десяти лет только на то, чтобы раскрыть механизмы работы лишь одного из многочисленных механизмов репарации ДНК. Крайне сомнительно, что мы сможем что-то придумать, что природа уже не опробовала и забраковала за это время", - подытожил Линдал.

Старший вице-президент Онкологического института имени Розвелла Парка, в Баффало, Андрей Гудков

- «Способы, которыми сейчас лечат рак, направлены на то, чтобы не избавиться от него, а превратить его в хроническую контролируемую болезнь. Когда мы говорим о cancer survivors (переживших рак), мы имеем в виду людей, которые не исцелились совсем, а пройдя курс лечения (или несколько), продолжают жить с этим заболеванием и, если повезет, проживут еще долго».
- «Рак возникает из комбинации генетических и/или эпигенетических изменений. Комбинация — ключевое слово. Не бывает одного генетического изменения, которого бы хватило, чтобы превратить нормальную клетку в раковую. Для клетки мышей достаточно трех событий. Для клетки человека — 4–6».
- «Мы должны бороться не с раком как таковым, а с его способностью к адаптации»

Интегративная онкология, превентивная медицина?

- Эти два направления очень близки арсеналом средств.
- Что первое приходит на ум?
- Йога, психотерапия, акупунктура, ЛФК, питание, приём БАД, детокс.
- Много это или мало? Это всё или есть что-то ещё?
- При использовании слов «БАД» и «онкология», что всплывает в голове первое? Куркума, индол-3-карбинол, амигдалин, фунготерапия. Те, кто более продвинутые, может быть вспомнят про ароматерапию: *V.serrata*, Лаванда. Из области большой экзотики такие вещи, как бетулин, мелатонин.
- ОК. Даже, если это всё, то это тоже нужно знать кому, когда и как назначать, потому что вопросов больше, чем ответов, так как как правило у наших пациентов ещё есть довольно большая коморбидность.
- Правовая сторона, которая сейчас у нас в стране становится всё более актуальной.

**Все назначения в онкологии лучше всего проводить через
механизм протоколов ВК и клинических исследований.**

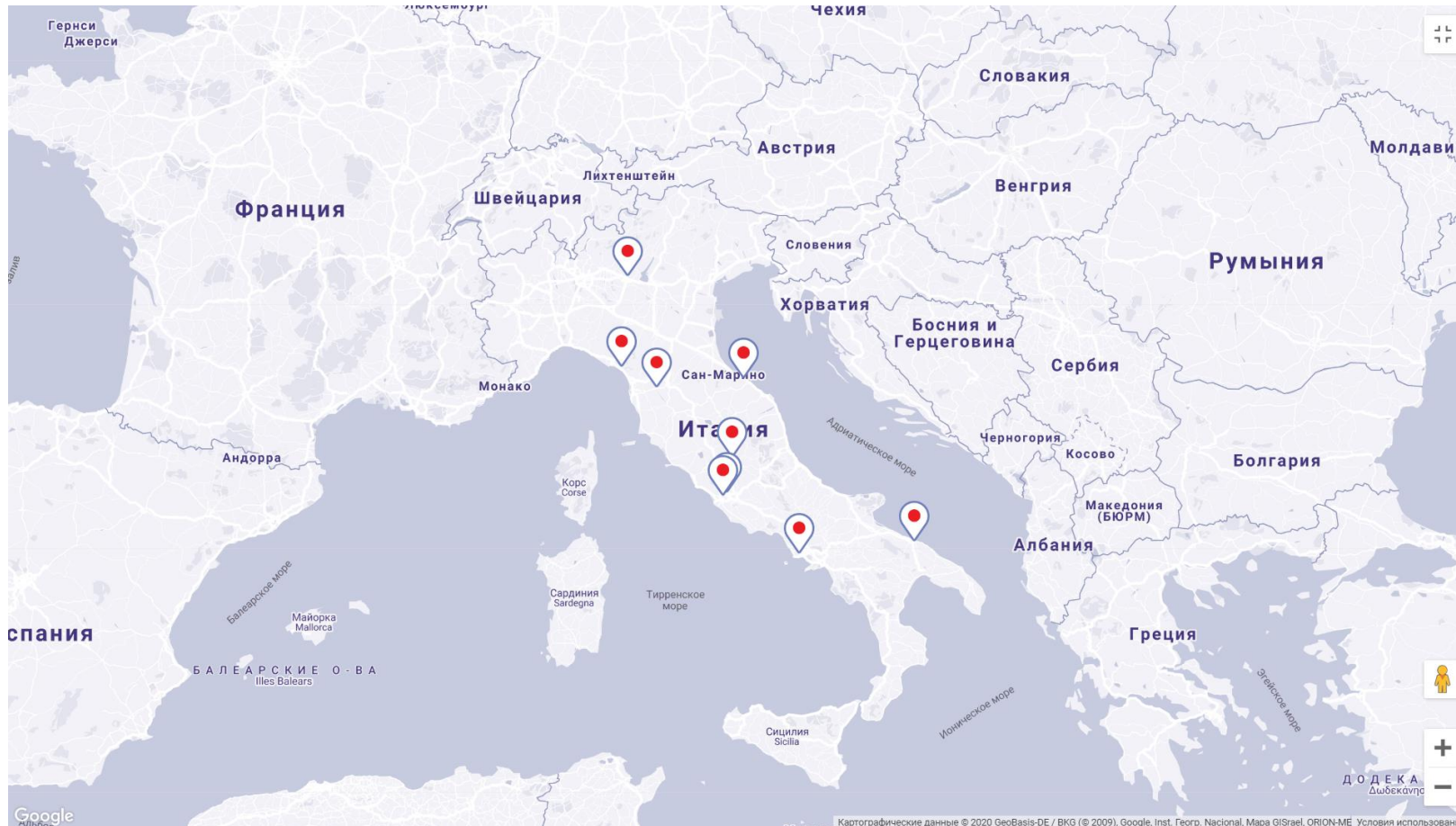
Количество клиник в России и в мире (на примере одной из наиболее распространённых методик интегративной онкологии: «модулированной электрогипертермии»)

Италия

(население около 60 миллионов человек, средняя продолжительность жизни 80,1 лет)

(9 клиник Интегративной онкологии, использующих модулированную электрогипертермию)

(одна клиника на 6.500.000 человек)

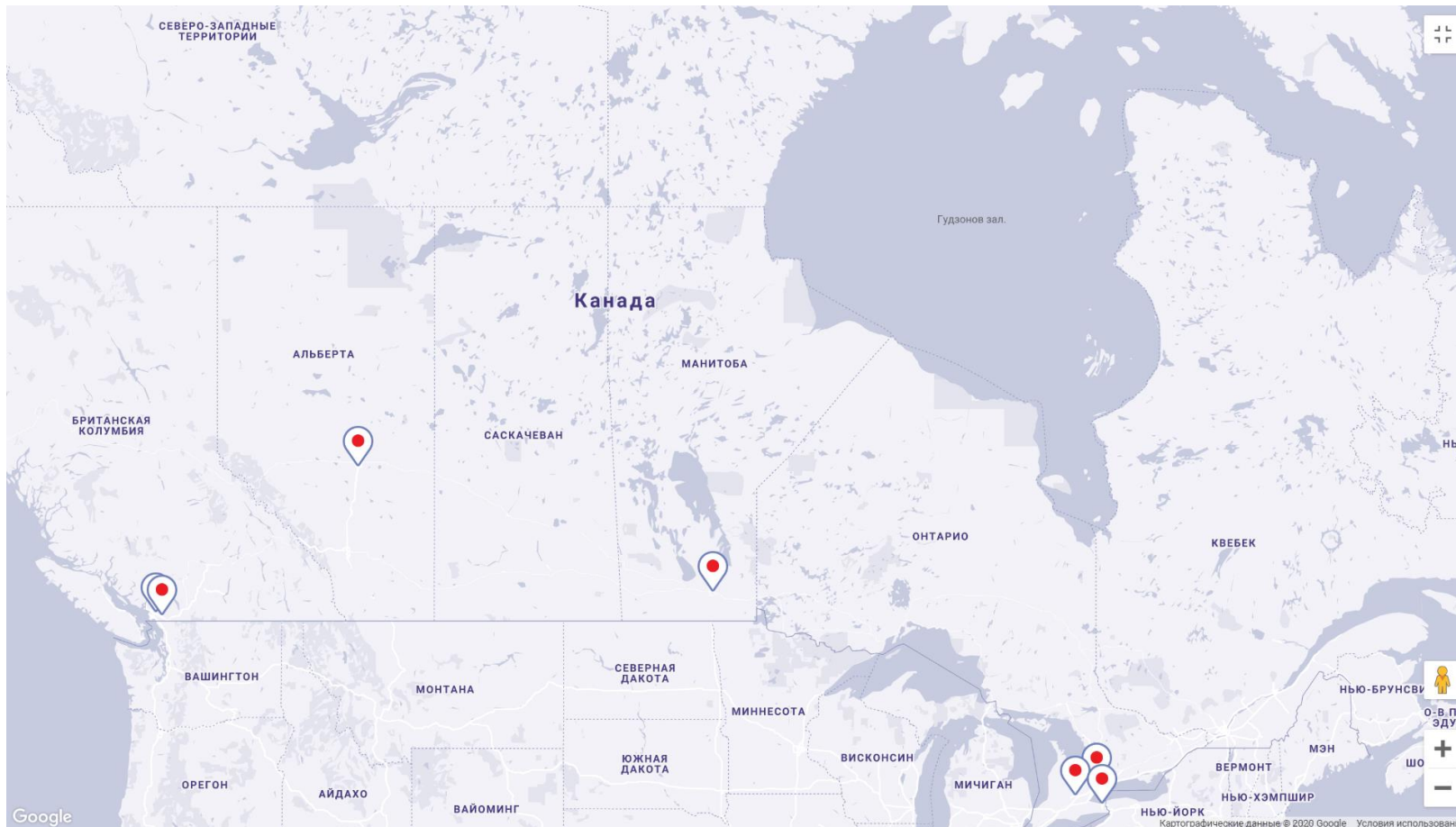


Канада

(население около 37,5 миллиона человек, средняя продолжительность жизни 80,5 лет)

(7 клиник Интегративной онкологии, использующих модулированную электрогипертермию)

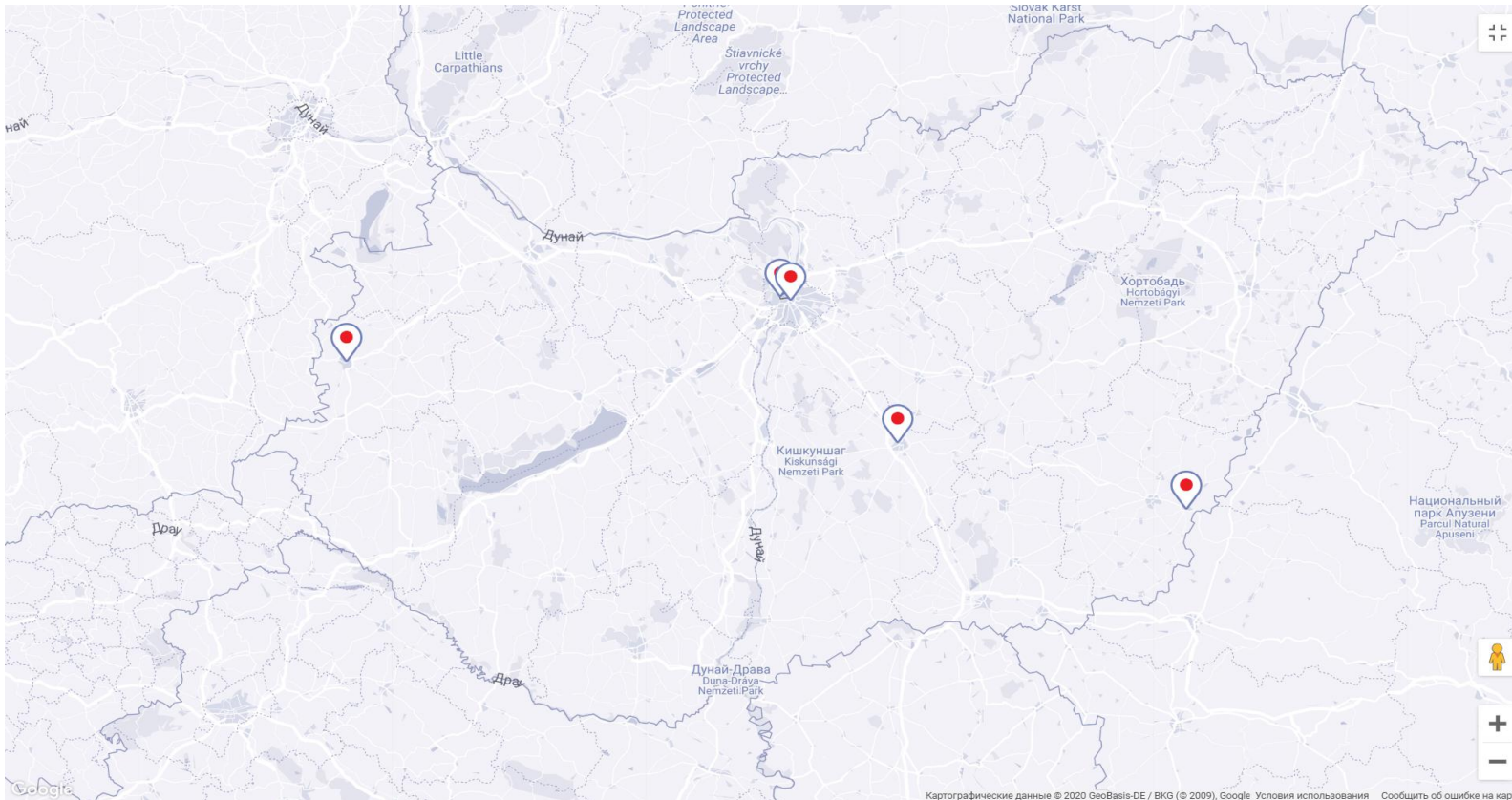
(одна клиника на 5.000.000 человек)



Венгрия

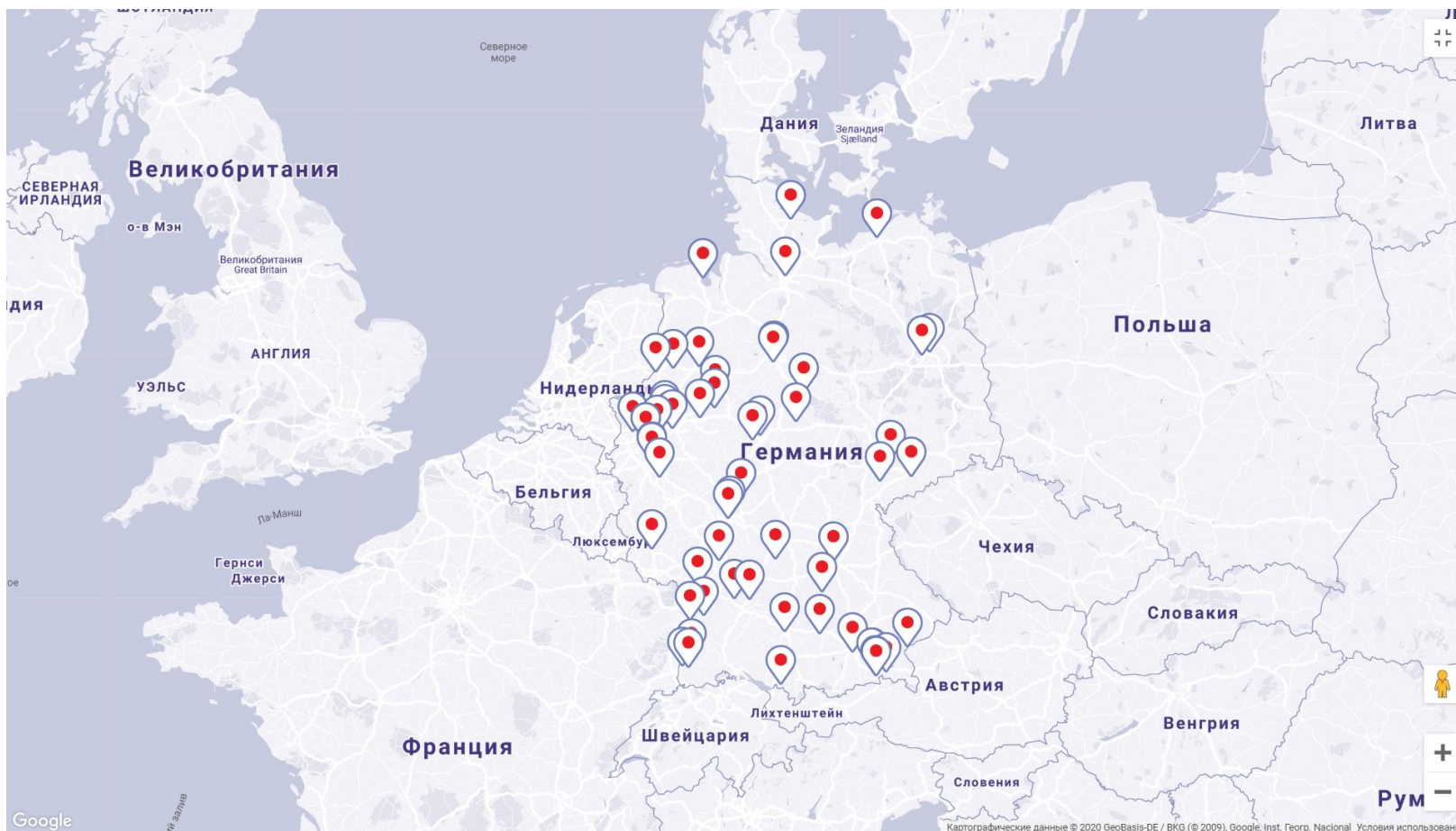
(население около 10 миллионов человек (меньше населения Москвы!),
средняя продолжительность жизни 73,1 года)

(5 клиник Интегративной онкологии, использующих модулированную электрогипертермию)
(одна клиника на 2.000.000 человек)



Германия

(население около 83 миллионов человек, средняя продолжительность жизни 79,1 лет)
(более 60 клиник Интегративной онкологии, использующих модулированную электрогипертермию)
(одна клиника на 1.500.000 человек)



(при этом основная часть клиник находится в западной и южной Германии – наиболее развитой части этой страны)

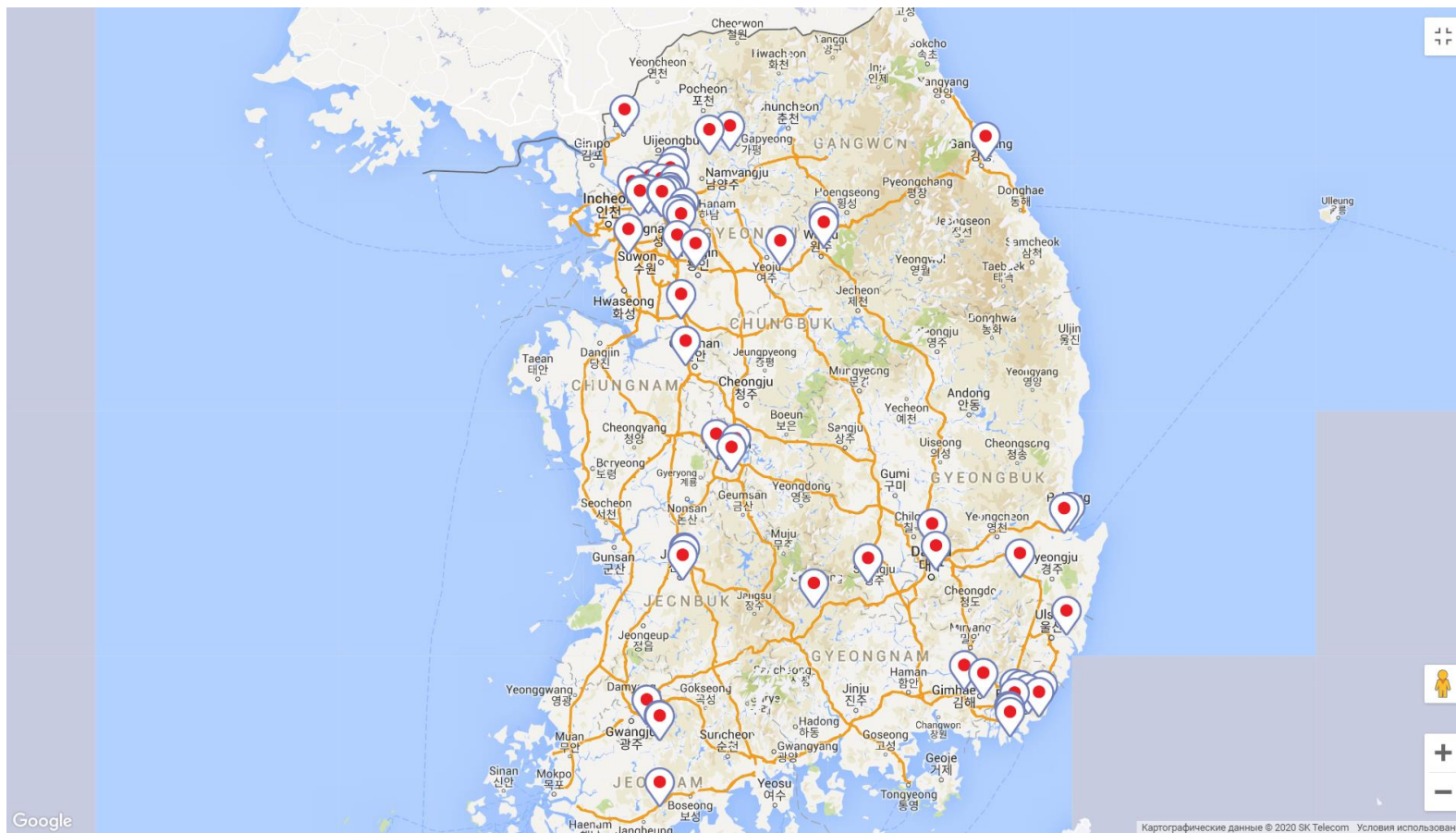
Южная Корея

(население около 51 миллиона человек, средняя продолжительность жизни 79,1 лет)

(более 60 клиник Интегративной онкологии, использующих модулированную электрогипертермию)

(одна клиника на 850.000 человек)

Страна,
ставшая в
последние
годы одним
из мировых
центров
притяжения
медицинских
туристов со
всего мира



**Получается, что в странах, где и качество медицины, и
продолжительность жизни выше, чем в России,
общепризнана необходимость и польза интегративного
подхода в лечении рака.**

ARTICLE

A Comprehensive Definition for Integrative Oncology

Claudia M. Witt, Lynda G. Balneaves, Maria J. Cardoso, Lorenzo Cohen, Heather Greenlee, Peter Johnstone, Ömer Küçük, Josh Mailman, Jun J. Mao

Affiliations of authors: Institute for Complementary and Integrative Medicine, University of Zurich and University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland (CMW); Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany (CMW); Center for Integrative Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD (CMW); College of Nursing, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada (LGB); Breast Cancer Unit, Champalimaud Cancer Center, Lisbon, Portugal (MJC); Mama Help Association, Support Centre for Breast Cancer Patients, Porto, Portugal (MJC); Integrative Medicine Program, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX (LC); Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, and Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, New York, NY (HG); Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL (PJ); Winship Cancer Institute of Emory University, Atlanta, GA (ÖK); NorCal Carcinet Community, Oakland, CA (JM); Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY (JMM).

Correspondence to: Claudia Witt, MD, MBA, Institute for Complementary and Integrative Medicine, University Hospital Zurich and University Zurich, Sonneggstr. 6, CH-8091 Zurich, Switzerland (e-mail: claudia.witt@uzh.ch).

Abstract

Background: Integrative oncology, which is generally understood to refer to the use of a combination of complementary medicine therapies in conjunction with conventional cancer treatments, has been defined in different ways, but there is no widely accepted definition. We sought to develop and establish a consensus for a comprehensive definition of the field of integrative oncology.

Methods: We used a mixed-methods approach that included a literature analysis and a consensus procedure, including an interdisciplinary expert panel and surveys, to develop a comprehensive and acceptable definition for the term "integrative oncology."

Results: The themes identified in the literature and from the expert discussion were condensed into a two-sentence definition. Survey respondents had very positive views on the draft definition, and their comments helped to shape the final version. The final definition for integrative oncology is: "Integrative oncology is a patient-centered, evidence-informed field of cancer care that utilizes mind and body practices, natural products, and/or lifestyle modifications from different traditions alongside conventional cancer treatments. Integrative oncology aims to optimize health, quality of life, and clinical outcomes across the cancer care continuum and to empower people to prevent cancer and become active participants before, during, and beyond cancer treatment."

Conclusions: This short and comprehensive definition for the term integrative oncology will facilitate a better understanding and communication of this emerging field. This definition will also drive focused and cohesive effort to advance the field of integrative oncology.

Определение интегративной онкологии с авторами

В 2017 году группой авторов из таких научных центров, как Университет Цюриха, Университетская клиника Цюриха, Цюрих, Швейцария; Институт Шарите, Берлин, Германия; Медицинский факультет Университета Мэриленда, Балтимор, MD; Университет Манитобы, Виннипег, MB, Канада; Онкологический центр Champalimaud, Лиссабон, Португалия; Университет Техаса, Онкологический Центр им. Андерсона, Хьюстон, Техас; Онкологический центр им. Герберта Ирвинга, Колумбийский университет, Нью-Йорк, Нью-Йорк; Онкологический центр и научно-исследовательский институт им. Моффита, Тампа, Флорида; Институт рака Winship Университета Эмори, Атланта, Джорджия; Сообщество NorCal CarciNET, Окленд, Калифорния; Мемориальный центр Слоана Кеттеринга, Нью-Йорк, Нью-Йорк был достигнут консенсус в терминологии.

Согласно общему мнению ведущих профильных экспертов вышеперечисленных клиник, которые являются лидерами мировой медицины «Интегративная онкология - это пациентоориентированная, основанная на доказательствах область лечения рака, которая использует психотехники и работу с телом, натуральные продукты и / или модификацию образа жизни, взятые из разных традиций наряду с общепринятыми методами лечения рака. Интегративная онкология имеет своей целью оптимизировать здоровье, качество жизни и клинические результаты во всей длительности лечения рака и давать людям возможность предотвращать рак и становиться активными участниками до, во время и после лечения рака».

- Claudia M. Witt, Lynda G. Balneaves, Maria J. Cardoso, Lorenzo Cohen, Heather Greenlee, Peter Johnstone, Ömer Küçük, Josh Mailman, Jun J. Mao, A Comprehensive Definition for Integrative Oncology, JNCI Monographs, Volume 2017, Issue 52, November 2017, lgx012, <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgx012>

Рак является основной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и является второй по значимости причиной смерти в Соединенных Штатах. По оценкам, в мире в 2012 году было зарегистрировано 14,1 миллиона случаев рака, и ожидается, что это число увеличится до 24 миллионов случаев к 2035 году. В Соединенных Штатах Америки, общая оценка новых случаев инвазивного рака, в 2018 году, составляет порядка 1 735 350 случаев, что эквивалентно 4700 новых случаев рака диагностируемых каждый день. Хотя традиционные методы лечения рака значительно снизили смертность от рака, эти методы лечения часто приводят к неблагоприятным воздействиям, которые негативно влияют на качество жизни пациентов (QOL). Следовательно, многие больные раком страдают как от симптомов самого рака, так и побочных эффектов, связанных с обычными методами лечения. Неудовлетворенные потребности пациентов в лечении этих симптомов в сочетании с их желанием сделать все возможное, чтобы предотвратить рецидив, восстановить свое здоровье, и улучшить их общее благосостояние, создают спрос для комплементарной и интегративной медицины (CIM) . По оценкам, до 88% людей, живущих с раком использовать ту или иную форму CIM, и ее использование становится все более популярным и видимым компонентом онкологической помощи.

В результате интегративная онкология стала научной областью, которая направлена на решение этой проблемы посредством совместной практики и тщательных исследований. Эта область быстро росла в последнее десятилетие, и интегративная практика онкологии появилась в Северной Америке, Европе, Ближнем Востоке и Азии. Интегративная онкология стала клинической специализацией, так же, как и исследования эффективности и безопасности CIM терапии в лечении рака. В последнее десятилетие исследователи и клиницисты в многочисленных академических центрах по всему миру имеют изучили потенциальную поддерживающую роль интегративной онкологии в управлении симптомами и повышении качества жизни больные раком и их семей.

Кроме того, последние исследования показывают, что использование интегративной онкологии имеет прямой эффект на выживание пациентов, страдающих раком.

Cohen L, Jefferies A. Comprehensive lifestyle change: Harnessing synergy to improve cancer outcomes. J Natl

Cancer Inst Monogr 2017;2017:lgx006.

Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, et al. Integrative therapies during and after breast cancer treatment: ASCO endorsement of the SIO Clinical Practice Guidelines. J Clin Oncol 2018;36:2647–2655.

Однако использование Интегративной Онкологии больными раком может быть непростой задачей для обычных врачей, многие из которых (особенно в России) имеют ограниченную подготовку в области интегративной медицины и могут не знать о растущем количестве доказательств. Большую проблему в России также создаёт языковой барьер. Хотя в российской традиции здравоохранения многие принципы и технологии интегративной онкологии давно и с успехом применяются, при этом отсутствует современный подход, как к осмыслению возможностей интегративного подхода, так и нет изучения опыта зарубежных коллег. Также есть проблема, что некоторые пациенты могут перестать получать общепринятое проверенное традиционное лечение, решив использовать вместо этого альтернативные методы лечения на свой собственный риск. В результате, диалоги между клиницистами и пациентами о дополнительной терапии в онкологии, когда они происходят, могут быть чреваты недоразумениями и предубеждениями с обеих сторон. Возникший в результате разрыв в общении может негативно повлиять на отношения между пациентом и врачом и предотвратить раскрытие информации об использовании дополнительных методов лечения в будущем. При этом также происходит ограничение использования методов интегративной онкологии, которые могут быть полезны для пациентов в данной ситуации. При отсутствии информированного клинического руководства, пациенты могут выбрать вредные, бесполезные, неэффективные и дорогостоящие методы лечения, когда эффективные методы интегративной онкологии могут оказать существенную поддержку.

EDITORIALS

Integrative Oncology: An Essential Feature of High-Quality Cancer Care

Moshe Frenkel, MD,^{1,2} and Lynda G. Balneaves, PhD, RN³



Moshe Frenkel, MD
*University of Texas
Medical Branch
at Galveston
Institute of Oncology
Meir Medical Center*



**Lynda G. Balneaves,
PhD, RN**
University of Manitoba

- Поскольку интегративная онкология продолжает расширяться, как клиническая область и направление исследований, обязательно, чтобы общение об интегративной медицине между пациентами и клиницистам следует проводить через научно обоснованный диалог.
- Только благодаря такому подходу интегративная онкология перейдёт из состояния «хорошо, чтобы иметь» к необходимому компоненту высококачественного лечения рака.

Поскольку интегративная онкология продолжает расширяться как клиническая дисциплина и область научных исследований, обязательно, чтобы разрыв в знаниях и общение об использовании интегративной онкологии между пациентами и врачами происходил через научно обоснованный диалог. Только благодаря такому подходу интегративная онкология получит признание как неотъемлемый компонент качественного лечения рака.

В этом обзоре мы поощряем этот диалог, выдвигая на первый план то, что происходит в области интегративной онкологии во всем мире. Интегративная онкология в мире несколько отличается. Существуют специалисты, которые достигли особых успехов в применении тех или иных методов Интегративной Онкологии в мировой практике. Так известен опыт докторов Frenkel при раке лёгких, Lemanne and Maizes при раке молочной железы, Abrams при раке простаты, Block при раке толстой кишки.

Frenkel, Moshe & Balneaves, Lynda. (2018). Integrative Oncology: An Essential Feature of High-Quality Cancer Care. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 24. 855-858. 10.1089/acm.2018.29053.mfl.

За последние 10 лет использование интегративной онкологии в онкологических центрах США постоянно увеличивается. Согласно недавнему систематическому обзору, наиболее частыми услугами интегративной онкологии, предлагаемыми в 45 ведущих онкологических центрах, определенных Национальным институтом рака (США), были рефлексотерапия и массаж (73,3% каждый), психотерапевтические техники (68,9% каждый), а также консультации по вопросам питания (91,1%), использование пищевых добавок (84,4%) и фитотерапии (66,7%).

По сравнению с предыдущим исследованием, проведенным в 2009 году, это означает более чем 30-процентный рост предложений по методам интегративной медицины: рефлексотерапия (30,3%, $P < 0,005$), массаж (30,7%, $P < 0,002$), психотерапевтические техники (32,8%, $P < 0,001$). По сравнению с результатами 2009 года число онкологических центров, предоставляющих информацию по интегративной онкологии, также увеличилось по большинству методов. Кроме того, более 60% вышеуказанных онкологических центров США сейчас предлагают консультации врачей по интегративной онкологии.

Обширные исследования по эффективности некоторых методов интегративной онкологии, обычно используемых выжившими от рака, привели к нескольким опубликованным руководствам по показаниям для их использования. Службы интегративной онкологии в онкологических центрах США используют эти рекомендации вместе с доступными методами лечения для предоставления персонализированного, основанного на фактических данных лечения пациентов. В крупных американских центрах пациенты обычно встречаются с врачом интегративной медицины для первоначальной консультации, которая охватывает диету, образ жизни и натуральные продукты.

Вместе врач и пациент разрабатывают индивидуальный рецепт интегративной медицины, который наилучшим образом использует соответствующие методы во время и после лечения рака. Часто рефлексотерапия и массаж рекомендуются для уменьшения боли. Психотерапия, музыкальная терапия и другие подходы типа «разум-тело» рекомендуются для снятия тревоги и стресса. Физические упражнения обычно рекомендуются всем больным раком и оставшимся в живых из-за убедительных данных о их положительном влиянии на качество жизни.

Для повышения грамотности в области интегративной онкологии для врачей разрабатываются специальные учебные курсы. И Университет Мичигана, и Мемориал Слоан Кеттеринг (MSK) предлагают программы интегративной онкологии для врачей. Онкологический центр им. М. Д. Андерсона предлагает семинары по программе интегративной медицины для медицинских работников, заинтересованных в изучении помощи при интегративной онкологии. MSK также предлагает курсы по онкологии для рефлексотерапевтов и предоставляет исчерпывающий веб-сайт, посвященный натуральным продуктам, фитотерапии и другим методам лечения интегративной онкологии - MSK About Herbs, которые на сегодняшний день посетили более 20 миллионов человек.

Руководство по клинической практике доказательного использования Интегративной терапии рака во время и после лечения рака молочной железы (2017 год)

Columbia University, New York, NY;
Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, New York, NY;
Columbia University, New York, NY;
College of Nursing, Rady Faculty of Health Sciences, Winnipeg, MB, Canada;
University of Calgary, Calgary, AB, Canada;
American College of Traditional Chinese Medicine at California Institute of Integral Studies, San Francisco, CA;
Chicken Soup Chinese Medicine, San Francisco, CA;
Integrative Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY;
The Pennsylvania State University, University Park, PA;
Harbin Clinic, Rome, GA;
Ottawa Integrative Cancer Center, Ottawa, ON, Canada;
Canadian College of Naturopathic Medicine, Toronto, ON, Canada;
University of Michigan, Ann Arbor, MI
University of Michigan, Ann Arbor, MI;
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY;
The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.



Clinical Practice Guidelines on the Evidence-Based Use of Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment

Heather Greenlee, ND, PhD, MPH^{1,2}; Melissa J. DuPont-Reyes, MPH, MPhil³; Lynda G. Balneaves, RN, PhD⁴; Linda E. Carlson, PhD⁵; Misha R. Cohen, OMD, LAc^{6,7}; Gary Deng, MD, PhD⁸; Jillian A. Johnson, PhD⁹; Matthew Mumber, MD¹⁰; Dugald Seely, ND, MSc^{11,12}; Suzanna M. Zick, ND, MPH^{13,14}; Lindsay M. Boyce, MLIS¹⁵; Debu Tripathy, MD¹⁶

CME

CNE

¹Assistant Professor, Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY; ²Member, Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, New York, NY; ³Doctoral Fellow, Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY; ⁴Associate Professor, College of Nursing, Rady Faculty of Health Sciences, Winnipeg, MB, Canada; ⁵Professor, Department of Oncology, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; ⁶Adjunct Professor, American College of Traditional Chinese Medicine at California Institute of Integral Studies, San Francisco, CA; ⁷Clinic Director, Chicken Soup Chinese Medicine, San Francisco, CA; ⁸Medical Director, Integrative Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ⁹Post-Doctoral Scholar, Department of Biobehavioral Health, The Pennsylvania State University, University Park, PA; ¹⁰Radiation Oncologist, Harbin Clinic, Rome, GA; ¹¹Executive Director, Ottawa Integrative Cancer Center, Ottawa, ON, Canada; ¹²Executive Director of Research, Canadian College of Naturopathic Medicine, Toronto, ON, Canada; ¹³Research Associate Professor, Department of Family Medicine, Michigan Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI; ¹⁴Research Associate Professor, Department of Nutritional Sciences, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, MI; ¹⁵Research Informationist, Memorial Sloan Kettering Library, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ¹⁶Professor, Department of Breast Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.

Additional supporting information may be found in the online version of this article.

Abstract: Patients with breast cancer commonly use complementary and integrative therapies as supportive care during cancer treatment and to manage treatment-related side effects. However, evidence supporting the use of such therapies in the oncology setting is limited. This report provides updated clinical practice guidelines from the Society for Integrative Oncology on the use of integrative therapies for specific clinical indications during and after breast cancer treatment, including anxiety/stress, depression/mood disorders, fatigue, quality of life/physical functioning, chemotherapy-induced nausea and vomiting, lymphedema, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, pain, and sleep disturbance. Clinical practice guidelines are based on a systematic literature review from 1990 through 2015. Music therapy, meditation, stress management, and yoga are recommended for anxiety/stress reduction. Meditation, relaxation, yoga, massage, and music therapy are recommended for depression/mood disorders. Meditation and yoga are recommended to improve quality of life. Acupressure and acupuncture are recommended for reducing chemotherapy-induced nausea and vomiting. Acetyl-L-carnitine is not recommended to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy due to a possibility of harm. No strong evidence supports the use of ingested dietary supplements to manage breast cancer treatment-related side effects. In summary, there is a growing body of evidence supporting the use of integrative therapies, especially mind-body therapies, as effective supportive care strategies during breast cancer treatment. Many integrative practices, however, remain understudied, with insufficient evidence to be definitively recommended or avoided. *CA Cancer J Clin* 2017;67:194-232. © 2017 American Cancer Society.

Keywords: acupressure, acupuncture, breast cancer, complementary therapies, integrative medicine, integrative oncology, massage, meditation, music therapy, stress management, yoga

Practical Implications for Continuing Education

- > To make informed decisions on the use of integrative therapies in the oncology setting, clinicians and patients should understand the level of evidence of associated benefits and harms for each therapy.

Анемия	«лекарственный сбор ботанический» 333 , RG-СМН Комбинированный ботанический 334 , Shenqi Fuzheng Injection 335
Тревога / снижение стресса	Art Therapy 110 , 336 , Комплексная стратегия выживания 337 , Электрическая стимуляция нерва 338 , Остеопатия 191 , 339 , , Миофасциальный релиз 341 , Рефлексология 225 , 226 , 344 , Тай-Чи 346
Кардиомиопатия	N-ацетилцистеин 347
Тошнота и рвота вследствие химиотерапии	Акупрессура 348 , Ароматерапия 349 , Agaricus sylvaticus 350 , Cocculine (комплексный гомеопатический прием) 351 , Комплексная стратегия выживания 337 , Массаж 137 , Невасическая аудиопрограмма 352 ,
Когнитивные расстройства	Природная среда 353 , Гинкго билоба 203 ,
Запор	Программа самоуправления 355
Депрессия / Настроение	Art Therapy 110 , Biofield Healing 356 , Комплексная стратегия выживания 337 , CoQ10 357 , Электрическая стимуляция нерва 338 , Gandoderma lucidium 358 , Гуарана 201 , Гипноз 359 , Мультимодальный 332 , 342 , 360 , 361 , Миофасциальный релиз 341 , Рефлексология 225 , 226 , Тай-Чи 346
Усталость	Акупрессура 331 , , Биологическое лечение 356 , Комплексная стратегия выживания 337 , CoQ10 357 , Gandoderma lucidium 358 , Световое лечение 364 , Массаж 168 , , Когнитивная терапия для разума и тела 365 , Движение 366 , Мульти- Модал 361 , 367 , 368 , поливитамины 369 , терапия полярности 370 , 371 , управление стрессом 372 , Цигун 222 , Рефлексология 226 , Релаксация 373 , 374 , Управление стрессом 112

Руководство по клинической практике доказательного использования Интегративной терапии рака во время и после лечения рака молочной железы (2017 год)

Усталость

Акупрессура [331](#) , , Биологическое лечение [356](#) , Комплексная стратегия *выживания* [337](#) , CoQ10 [357](#) , *Gandoderma lucidium* [358](#) , Световое лечение [364](#) , Массаж [168](#) , , Когнитивная терапия для разума и тела [365](#) , Движение [366](#) , Мульти- Модал [361](#) , [367](#) , [368](#) , поливитамины [369](#) , терапия полярности [370](#) , [371](#) , управление стрессом [372](#) , Цигун [222](#) , Рефлексология [226](#) , Релаксация [373](#) , [374](#) , Управление стрессом [112](#)

Лимфедема

CYCLO 3 FORT [376](#) , электротерапия [377](#) , гинкго форте [378](#) , пентоксифиллин [27](#) , [379](#) , йога [380](#)

Невропатия

Омега-3 жирные кислоты [381](#) , витамин Е [382](#) , [383](#) ,

Нейтропения / лейкопения

Кошачий коготь [384](#) , LCS101 Комбинированный ботанический [333](#) , RG-СМН Комбинированный ботанический [334](#) , Омела [230](#) , [385](#) , Shenqi Fuzheng Injection [335](#)

Боль

Комплексная стратегия выживания [337](#) , [386](#) , управление стрессом [112](#) , витамин D2 [387](#) , электрическая стимуляция нерва [338](#) , когнитивная и поведенческая терапия, гипноз [388](#) , массаж [169](#) , миофасциальный релиз [341](#) , рефлексология [226](#) , [344](#)

Физическое функционирование

Когнитивная терапия для разума и тела [365](#) , Музыкальная терапия [106](#) ,
Мультиmodalный [332](#) , Миофасциальный релиз [341](#) , Рефлексология [226](#) , Управление
стрессом [113](#) , Тай-Чи [401](#) , [403](#) , Йога [73](#) , [121](#) , [152](#) , [404](#)

Токсичность, вызванная лучевой терапией

Экстракт Adlay Bran [405](#) , Альфа-мазь с хной [406](#) , Aquaphor-Biafine-RadiaCare [407](#) , крем
Boswella [355](#) , крем календулы [389](#) , [408](#) , ромашка [409](#) , куркумин [410](#) , глютамин [411](#) ,
гомеопатические таблетки [412](#) , мед [413](#) , [414](#) , гидратация [415](#) , массаж [416](#) , эмульсия масло-в-
воде [417](#) , Ray Gel [418](#) , Экстракт эко- травы [419](#) , пентоксифиллин и витамин Е [420](#) , [421](#)

Качество жизни

Точечное [348](#) , биополя Healing [356](#) , календула крем [389](#) , Cannabis [390](#) , хлорелла экстракт [391](#) ,
CoQ10 [357](#) , куркуминоидов [392](#) , электрические Nerve Стимуляция [338](#) , Электро-терапия [377](#) ,
льняное [375](#) , *Ganoderma Lucidum* [358](#) , Гинкго форте [378](#) , управляемое воображение [393](#) ,
исцеление Touch [191](#) , Гомеопатия [394](#) - [396](#) , Гипноз [79](#) , Лазерная терапия [290](#) , Ручной
лимфодренаж [292](#) , Массаж [168](#) , Медитация [68](#) , [159](#) , Движение [366](#) , [397](#) , Музыкальная
терапия [146](#) , Мультиmodal [332](#) , [342](#) , [361](#) , [367](#) , [368](#) , [398](#) л, Мультивитамин [369](#) , Полярная
терапия [370](#) , [371](#) , Релаксация [177](#) , [178](#) , Shengi Fuzheng [335](#) , хрящ акулы [399](#) , соя [283](#) ,
поддерживающая экспрессивная групповая терапия [400](#) , тай-чи [346](#) , [401](#) - [403](#)

Руководство по клинической практике доказательного
использования Интегративной терапии рака во время и
после лечения рака молочной железы (2017 год)



Influence of adjunctive classical homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients – A pragmatic randomized controlled trial ☆

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.03.004>

[Get rights and content](#)

Summary

Objectives

The use of complementary and alternative medicine has increased over the past decade. The aim of this study was to evaluate whether **homeopathy** influenced global health status and subjective wellbeing when used as an adjunct to conventional cancer therapy.

Влияние дополнительной классической гомеопатии на глобальное состояние здоровья и субъективное благополучие у онкологических пациентов - прагматическое рандомизированное контролируемое исследование.

● ЦЕЛИ:

Использование комплементарной и альтернативной медицины увеличилось за последнее десятилетие. Целью данного исследования было оценить, повлияла ли гомеопатия на состояние здоровья в мире и субъективное благополучие при использовании в качестве дополнения к традиционной терапии рака.

● ДИЗАЙН:

В этом прагматическом рандомизированном контролируемом исследовании 410 пациентов, которые получали стандартную антинеопластическую терапию, были рандомизированы для получения или не получения классической гомеопатической дополнительной терапии в дополнение к стандартной терапии. Исследование проходило в Медицинском университете Вены, на кафедре медицины I, в клиническом отделении онкологии.

● ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными критериями оценки были состояние здоровья в целом и субъективное благополучие, оцениваемое пациентами. При каждом из трех посещений (одно базовое, два контрольных посещения) пациенты заполняли две разные анкеты.

● РЕЗУЛЬТАТЫ:

373 пациента дали по крайней мере одно из трех измерений. Улучшение общего состояния здоровья между визитами 1 и 3 было значительно сильнее в группе гомеопатии на 7,7 (95% ДИ 2,3-13,0, $p = 0,005$) по сравнению с контрольной группой. Значительное различие в группах также наблюдалось в отношении субъективного благополучия на 14,7 (95% ДИ 8,5-21,0, $p < 0,001$) в пользу гомеопатического по сравнению с контрольной группой. Контрольные пациенты показали значительное улучшение только в субъективном благополучии между первым и третьим визитами.

● ВЫВОД:

Результаты показывают, что глобальное состояние здоровья и субъективное самочувствие пациентов раком значительно улучшаются, когда в дополнение к обычной терапии назначается дополнительное классическое гомеопатическое лечение.

- Медицинский университет Вены, медицинский факультет I, клиническое отделение онкологии
- Венский медицинский университет, Центр медицинской статистики, информатики и интеллектуальных систем, Вена, Австрия
- Медицинский центр Шааре Цедек, Центр интегративной комплементарной медицины, Иерусалим, Израиль.
- Австрийская палата фармацевтов

Разум нас приводит в ту точку, которую мы сами ставим

- Что мы хотим?
- Какова «идеальная» модель пациента?
- Реабилитация и интегративная онкология

“Идеальная” модель пациента

В «идеальном» пути онкологического пациента лечение должно начинаться с такого понятия как «предреабилитация», а предреабилитация должна начинаться с психотерапии, и она должна перейти через классическую триаду лечения либо в третичную профилактику для предотвращения рецидивов, либо в паллиативную помощь. И наши технологии (Onco.Rehab) должны сопровождать человека на всех этапах лечения.

Итак, что же мы добавим к классической реабилитации:

- Метаболомно-активационная терапия (в том числе фунготерапия, пищевые добавки, коррекция питания и т.д.) + медицина газов (O₂/O₃, CO₂, Xe, H₂, N₂)
- Фото(соно)динамическая терапия
- Модулированная электрогипертермия

В принципе, это ответ на вопрос «что»?

Но всех интересует не только, что мы делаем, но и как, зачем, почему и, самое главное: наши результаты.

Общие и местные воздействия в интегративной онкологии

- Общие (системные): газы, ФДТ, метаболомная терапия
- Локальные, но с системным введением: виротерапия, клеточные технологии
- Местные (локальные): гипертермия, сонодинамическая терапия

“Идеальная” модель пациента

- Первый день
- Скорректирован по питанию и микроэлементному составу (минимум D3, мелатонин)
- В состоянии спокойной (повышенной) активации (любым способом)
- Тренируется ИГГТ
- Получает ингибиторы аутофагии
- Получает внутривенно/ректально озон
- Вводятся сенсibilизаторы + системная ФДТ
- Барокамера/прогулка/физическая нагрузка
- Лазеротерапия (+тимус со своим лазером) + УЗ локально
- Гипертермия

Большая часть неоперабельных опухолей III, IV стадий поддерживаются именно так. Речь идёт о злокачественных новообразованиях лёгких, печени, мозга, поджелудочной железы, органов репродуктивной системы у женщин, предстательной железы у мужчин, щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, костей, саркомы.

“Идеальная” модель пациента

Второй день

- ИГГТ,
- H2,
- Хе,
- транскраниальная магнитная стимуляция,
- ликворотерапия (клеточная терапия или аналоги).

Мы стали смотреть, а что можно у нас, в России

- 26 ноября 2019 года в Минздраве России прошло заседание Президиума Научного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации. По итогам заседания Ростовский НИИ онкологии пополнил список новых учреждений в сети НМИЦ. **Рекомендации были сделаны на основании результатов комплексной оценки деятельности института с учетом научной, клинической, образовательной и международной деятельности.**
- федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России)

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ
АКТИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ»

ПОСВЯЩЁННАЯ

85-ЛЕТИЮ РОСТОВСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА,

60-ЛЕТИЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОТДЕЛА,

40-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ Л.Х. ГАРКАВИ, М.А. УКОЛОВОЙ, Е.Б. КВАКИНОЙ
АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА

РОСТОВ-НА-ДОНУ

15 ДЕКАБРЯ 2016

АКТИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ



Формула открытия

Установлена неизвестная ранее закономерность развития основных неспецифических адаптивных реакций организма человека и животных под действием внешних и внутренних факторов, заключающаяся в том, что при начальном постоянном увеличении действия фактора на организм человека и животных происходит последовательное изменение адаптивных реакций: реакция тренировки – реакция спокойной активации – реакция повышенной активации – реакция стресса (реакция переактивации), а при дальнейшем увеличении воздействия наблюдается периодическое повторение цикла изменения адаптивных реакций.

Приоритет открытия

21 марта 1990 г. – по дате подписания к печати книги «Адаптивные реакции и резистентность организма» (Изд-во Ростовского университета, 1990).

На основании установленных в соответствии с действующим законодательством правовых положений Устава Международная академия авторов научных открытий и изобретений выдала настоящий диплом на открытие «Закономерность развития основных неспецифических адаптивных реакций организма человека и животных под действием внешних и внутренних факторов»

ГАРКАВИ ЛЮБОВИ ХАИМОВНЕ

Президент Российской академии
естественных наук



О.Л. Кузнецов

Президент Международной академии
авторов научных открытий и изобретений



В.В. Потоцкий

« 17 » 2008 г.
г. Москва, ул. Мясницкая, № 459

Проблемы активационной терапии

- Не системность мышления авторов.
- Наличие разных подходов
- Активационная терапия – это искусство врача лечить и мыслить системно
- Подход проф Назарова из Одессы

ПРИМЕНЕНИЕ АКТИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

(по материалам д.б.н. Шихляровой А.И., ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, 2016 год)

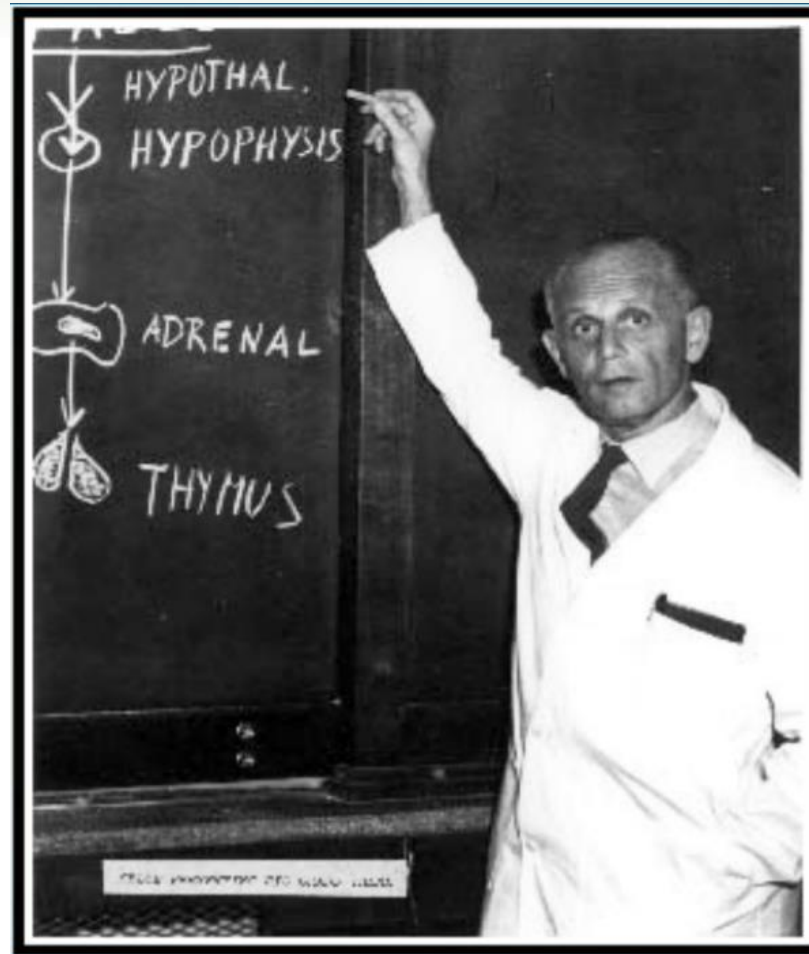
- 1. для защиты организма от побочного действия специального противоопухолевого лечения – химио- и лучевой терапии и оперативных вмешательств;
- 2. для увеличения противоопухолевого эффекта;
- 3. в промежутках между курсами специального лечения в качестве антистрессорного фактора;
- 4. для улучшения процессов реабилитации и улучшения качества жизни;
- 5. для лечения и улучшения качества жизни у пациентов в запущенных стадиях рака без традиционного специального лечения.
- ПРИМЕНЯЕМЫЕ СРЕДСТВА:
 - экстракт элеутерококка в программируемых режимах дозирования;
 - физические факторы (МП, КВЧ, НИЛО, СКЭНАР – самостоятельно и в сочетании)

The three questions most frequently asked by oncology patients on this subject are:

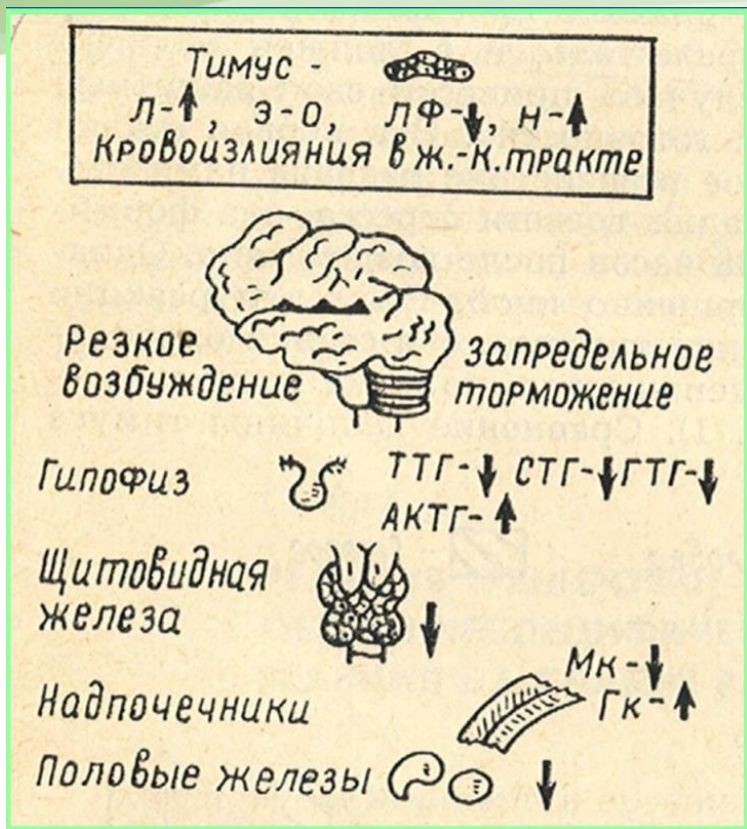
1. Can the herbal remedy “fight” or “destroy” cancer cells?
2. Can the herbal remedy “strengthen” the body’s immune system?
3. Can the herbal remedy relieve the side effects of chemotherapy, improve wellbeing, help me feel better?



Ганс Селъе



ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА ПРИ СТРЕССЕ



Стадии стресса:

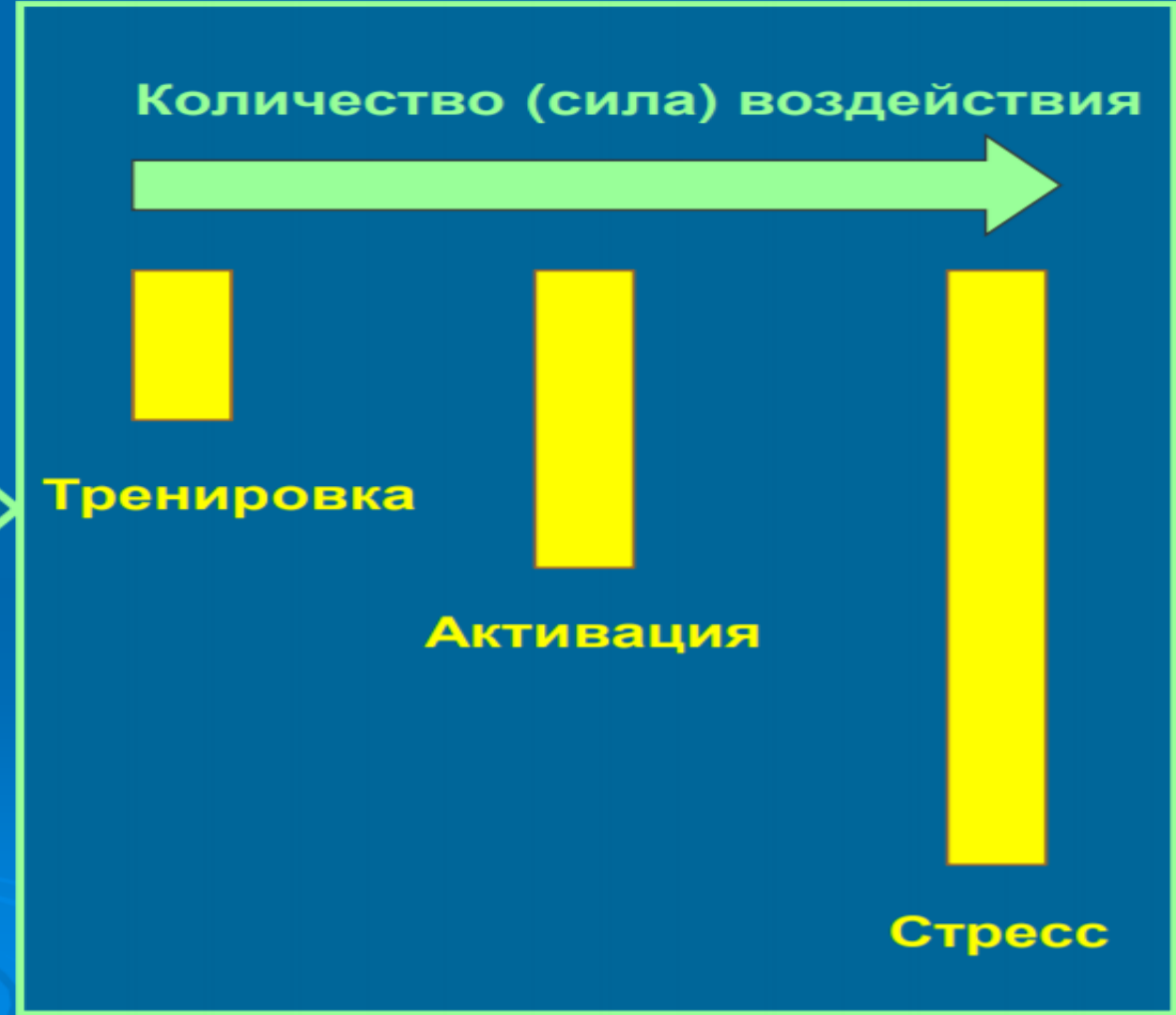
- 1. Реакция тревоги** (уменьшение тимуса, лейкоцитоз, кровоизлияния и язвы в ЖКТ, повышение секреции глюкокортикоидных гормонов, угнетение секреции минералкортикоидных гормонов, угнетены щитовидная и половые железы);
- 2. Стадия резистентности** (повышена устойчивость к вредным воздействиям, нормализация деятельности желез внутренней секреции и тимиколимфатической системы);
- 3. Стадия истощения** (повторное угнетение защитных систем организма, повышение секреции глюкокортикоидных гормонов, угнетение секреции минералкортикоидных гормонов, снижена активность щитовидной и половых желез, угнетена иммунная система)

Комплекс изменений в организме при стрессе (схема). Резистентность снижена в стадиях тревоги и истощения, повышена в стадии резистентности. Энергетические траты высоки. Противовоспалительный потенциал резко повышен (в стадиях тревоги и истощения) с угнетением активности защитных систем.

ОТКРЫТИЕ Г. СЕЛЪЕ



ОТКРЫТИЕ Л.Х. ГАРКАВИ



Сигнальные пути, которые клетка включает и использует, оказавшись в состоянии стресса.

1.

повреждение ДНК, вызванное химиотерапией, радиацией, либо другими факторами, создающими так называемый оксидативный стресс. В ответ на него клетка включает с одной стороны программу репарации, «починки» ДНК, а в некоторых случаях – программу самоубийства или апоптоза (организм «считает», что лучше избавиться от поврежденных клеток, чем плодить их потенциально опасное потомство). Всем этим «занимается» сигнальный путь, получивший название p53. Но у опухолевых клеток p53 почти всегда выключен, поскольку приобрести злокачественные мутации, не потеряв апоптоза, – трудно.

<http://genescells.ru/news/rakovyie-kletki-unichtozhit-v-zarodyishe/>

Сигнальные пути, которые клетка включает и использует, оказавшись в состоянии стресса.

2.

температурный стресс, ответом которому служит сигнальный путь, называемый «тепловым шоком», – когда клетка включает синтез большого числа специальных белков, которые не дают другим белкам терять правильную структуру, а клеткам, говоря образно, – превращаться в крутое яйцо. В опухолевых клетках этот сигнальный путь, как правило, постоянно активен, поскольку они все время производят массу «бракованного» белка и его выключение для такой клетки опасно.

<http://genesells.ru/news/rakovyie-kletki-unichtozhit-v-zarodyishe/>

Сигнальные пути, которые клетка включает и использует, оказавшись в состоянии стресса.

3.

нехватка кислорода. В ответ на нее надо срочно перейти на другой метаболизм, вместо дыхания – на гликолиз, остановить деление, и чтобы не тратить лишнюю энергию, нужно включить факторы, вызывающие рост новых сосудов, доставляющих кислород. Этим занимается сигнальный путь, «руководимый» белком HIF1альфа. Он также постоянно включен в большинстве опухолей, которым вечно не хватает кислорода из-за того, что кровеносные сосуды, как правило, не успевают за быстрорастущей опухолью.

<http://genesells.ru/news/rakovyie-kletki-unichtozhit-v-zarodyishe/>

Сигнальные пути, которые клетка включает и использует, оказавшись в состоянии стресса.

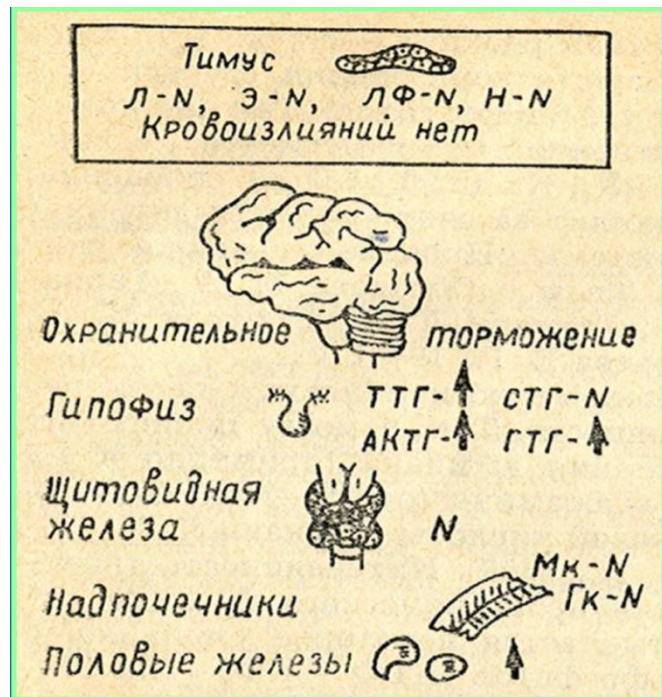
4.

ответ на появление внешнего врага – инфекционных агентов. Он связан с включением иммунитета, как врожденного, не требующего предварительного обучения, так и адаптивного, основанного на появлении иммунных клеток и антител, специально направленных против чужих антигенов. Здесь центральную роль играет белок NF-κB, который также постоянно активен в подавляющем большинстве опухолей, поскольку делает их устойчивыми, в частности, к тому же апоптозу.

<http://genesells.ru/news/rakovyie-kletki-unichtozhit-v-zarodyishe/>

РЕАКЦИЯ ТРЕНИРОВКИ – ОБЩАЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИОННАЯ РЕАКЦИЯ НА СЛАБЫЕ РАЗДРАЖИТЕЛИ

Стадии реакции тренировки:



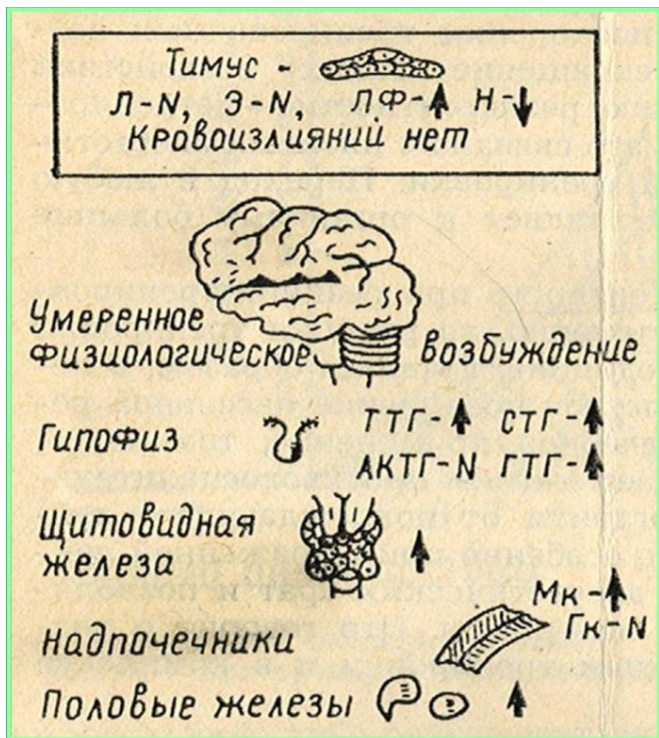
- 1. Стадия ориентировки** (щитовидная железа не угнетена, умеренно повышена активность половых желез, гипокоагуляция, охранительное торможение в ЦНС);
- 2. Стадия «перестройки»** (снижение секреции глюкокортикоидных гормонов до уровня нормы, повышение секреции минералкортикоидных гормонов, повышается активность тимико-лимфатической системы);
- 3. Стадия «тренированности»** (тимус увеличен в 1,5-1,8 раза, число лимфоцитов вблизи верхней границы, снижение содержания глюкокортикоидов до уровня нормы, содержание минералкортикоидов немного повышено, преобладание процессов анаболизма, повышение активности защитных систем организма)

Комплекс изменений в организме при реакции тренировки. Пассивная резистентность повышена в стадии ориентировки, активная резистентность существенно повышена в стадии тренированности. Энергетические траты минимальны. Умеренно повышен противовоспалительный потенциал в стадии ориентировки без подавления защитных систем организма и иммунодепрессии

РЕАКЦИЯ АКТИВАЦИИ – ОБЩАЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИОННАЯ РЕАКЦИЯ НА РАЗДРАЖИТЕЛИ «СРЕДНЕЙ» СИЛЫ

Стадии формирования реакции активации:

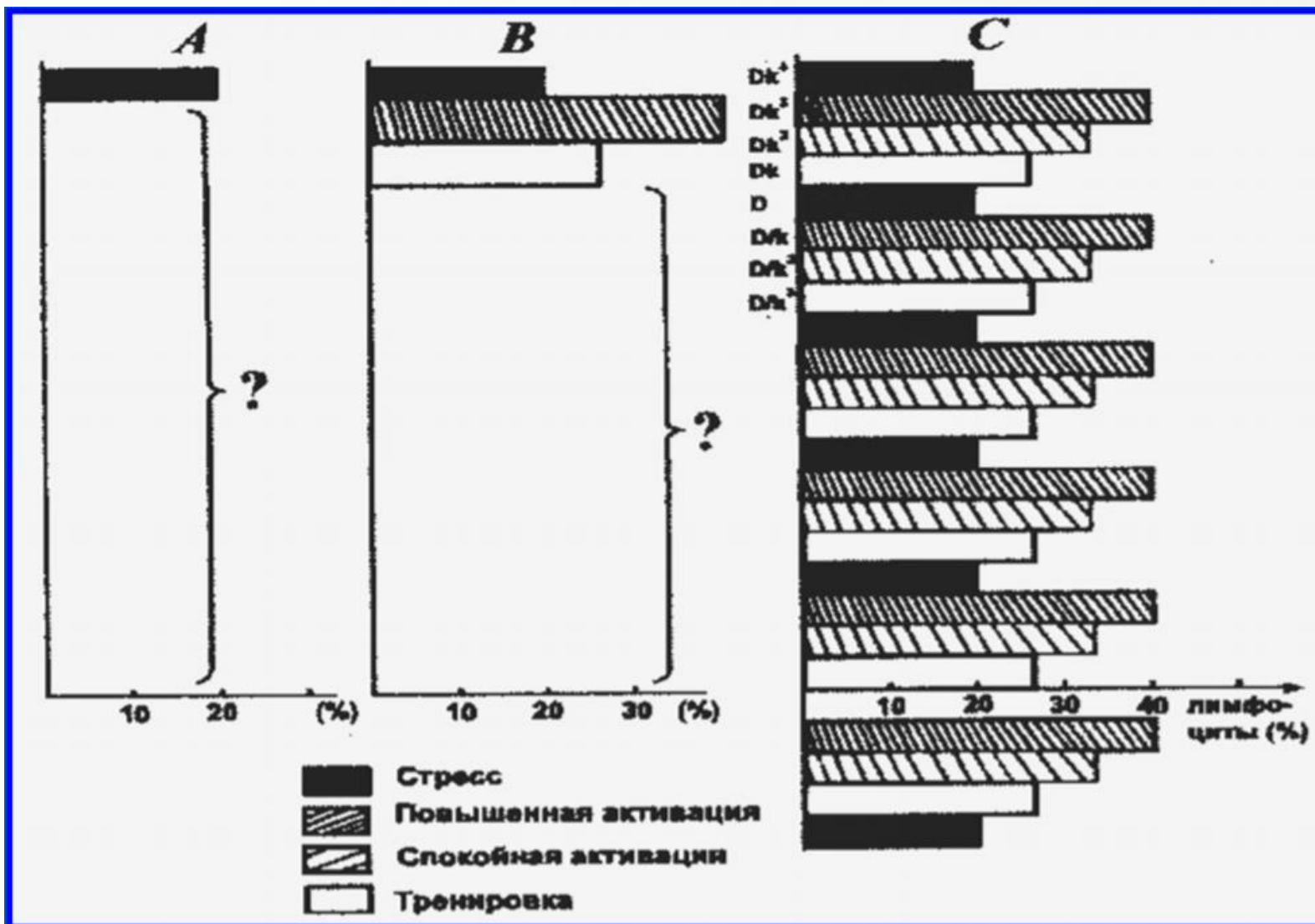
- 1. Стадия первичной активации** (тимус увеличен в 2-2,5 раза, преобладание секреции минералкортикоидных гормонов, секреция глюкокортикоидных гормонов на верхней границе нормы, уравновешены функции свертывающей и антисвертывающей системы, повышено тканевое дыхание, повышение синтеза РНК в тканях, повышение общего белка в тканях мозга, печени, сыворотке крови, умеренное физиологическое возбуждение в ЦНС, активация защитных систем организма);
- 2. Стадия стойкой активации** По степени выраженности изменений различают:
 - а) зона «спокойной» активации;
 - б) зона «повышенной» активации.



Комплекс изменений в организме при реакции активации. Активная резистентность существенно повышена в стадии первичной активации и особенно в стадии стойкой активации. Энергетические траты умеренно повышены. Существенно повышен провоспалительный потенциал организма.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ОБЩЕМ АДАПТАЦИОННОМ СИНДРОМЕ

Шкала относительных величин (больше стрессорной – меньше – и еще меньше) отражает только однократное чередование четырех адапционных реакций: тренировки, спокойной активации, повышенной активации, стресса.



Однако существует огромный диапазон величин, в пределах которого организм способен отвечать общей реакцией, т.е. шкала абсолютных значений действующих факторов.

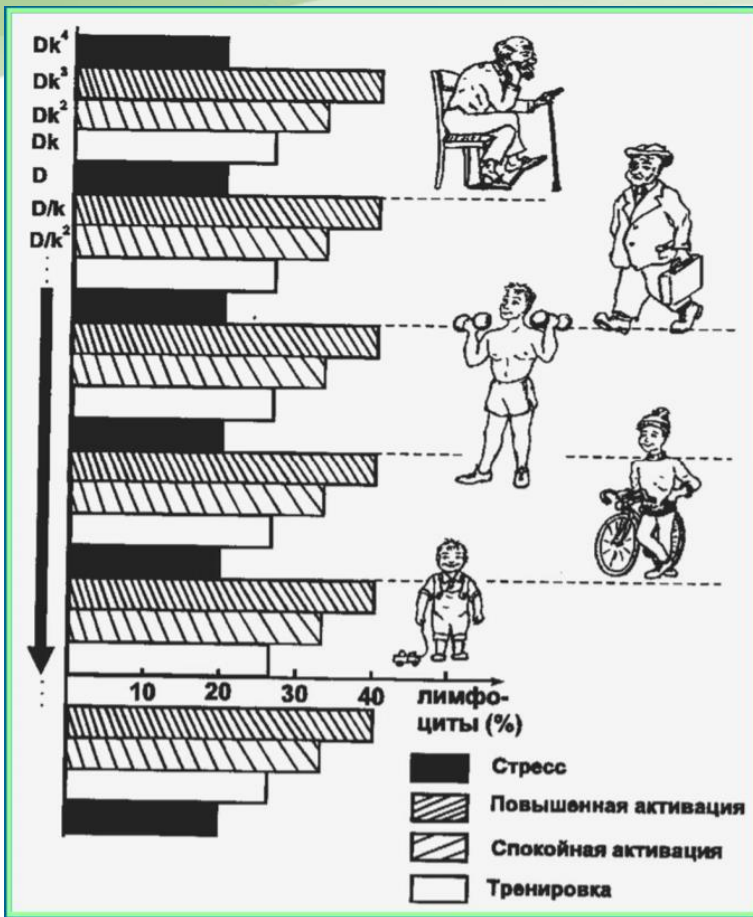
Соответствие Периодической системы реакций и Периодической системы химических элементов

ПРИНЦИП ПЕРИОДИЧНОСТИ – общий для живой и неживой природы. По отношению к адапционным реакциям это новый принцип, но он хорошо известен в других областях, и в первую очередь – из Периодического закона Д.И. Менделеева: периодического повторения электронных конфигураций и химических свойств элементов по мере возрастания атомного номера. Уровни реактивности Периодической системы адапционных реакций соответствуют периодам, а реакции – рядам Периодической системы Д.И. Менделеева.

Периодическая система адапционных реакций является эволюционно закрепившейся дифференцированной биологически целесообразной системой ответов организма на раздражители разной величины, как абсолютной (уровни реактивности), так и относительной (реакции на каждом уровне), т.е. инструментом регуляции гомеостаза.

С понижением уровня реактивности – то есть, с увеличением абсолютной величины действующего фактора – в каждой реакции появляются и возрастают признаки напряженности, десинхронизации работы подсистем организма, уменьшается доля анаболизма, увеличивается – катаболизма, снижается КПД энергетического обмена (все это – в пределах паттерна для каждой данной реакции)

T_1	CA_1	PA_1	C_1	Li	Be	B	C	N	O	F	Ne
T_2	CA_2	PA_2	C_2	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar
T_3	CA_3	PA_3	C_3	K	Ca	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
...



Сходство и различие одноименных реакций разных уровней:

1. **формула крови** (при сохранении % лф, изменение признаков напряжения);
2. **тимико-лимфатическая система** (большее увеличение тимуса при активации на ВУР при стрессе – min на НУР, max на ВУР);
3. **органы эндокринной системы** (кора надпочечников МК/ГК max на ВУР 3 β -ол ДГ);
4. **энергетический метаболизм;**
5. **уровень резистентности.**

Человек в течении жизни поднимается по «этажам» все выше и выше – на низкие уровни реактивности. Активационная терапия способствует «спуску с этажа» в любом возрасте (стрелка вниз): восстановлению более высоких уровней реактивности и здоровья.

Критерии адаптационных реакций по сигнальным показателям лейкоцитарной формулы у людей

Тип адаптационной реакции	Форменные элементы, %						Отношение лимфоциты/сегментоядерные	
	Базофилы	Эозинофилы	Палочки	Сегментоядерные моноциты	Лимфоциты	Моноциты	Гармонизированная реакция	Напряжённая реакция
Стресс	0-1	0-4	1-7	82-62	1-19,5	4-8	0,07-0,31	0,07-0,58
Тренировка	0-1	1-4	1-5	73-54	20-27	4-7	0,27-0,52	0,26-1,17
Активация:	0-1	1-4	1-4	65-40	28-45	4-6	0,45-1,12	0,44-3,0
Спокойная активация	0-1	1-4	1-4	65-49	28-33,5	4-6,5	0,45-0,64	0,44-1,43
Повышенная активация	0-1	1-4	1-4	49-40	34-40 (45)	4-6	0,7-1,12	0,57-3,0
Переактивация (Стресс)	0-1	1-4	1-4	49-40	40(45) и выше	4-6		

Оценка уровней реактивности по выраженности признаков напряжённости в лейкоцитарной формуле

Клеточные элементы	Степени напряжённости				
	0	I	II	III	IV
Моноциты	5 – 7	7,5 – 8,5 4 – 4,5	9,0 – 11,0 3,0 – 3,5	11,5 – 15 2,0 – 2,5	>15 <2
Эозинофилы	1 – 4,5	5,0 – 6,0 0,5	6,5 – 8,5 0,5	9,0 – 15,0 0	>15 0
Базофилы	0 – 0,5	1	1,5	2,0 – 3,0	>3
Палочкоядерные нейтрофилы	3 – 5,5	6,0 – 7,0 2,0 – 2,5	7,5 – 9,0 1,0 – 1,5	9,5 – 15,0 0,5	>15 0
Общее число лейкоцитов	4 – 6×10 ⁹	6,1 – 6,5×10 ⁹ 3,7 – 4,0×10 ⁹	6,6 – 7,9×10 ⁹ 3,2 – 3,6×10 ⁹	8,0 – 10,0×10 ⁹ 2,9 – 3,1×10 ⁹	>10×10 ⁹ <2,9×10 ⁹
Дополнительные сведения				1 – 2 плазматические клетки	Более 2 плазматических клеток или появление незрелых форм
Токсогенная зернистость нейтрофилов	нет	нет	в единичных клетках	в половине клеток	почти во всех клетках
	Наиболее благоприятное сочетание (идеал)	Благоприятное сочетание (ещё здоровье)	Удовлетворительное сочетание (ещё здоровье)	Ситуация требующая коррекции	Ситуация требующая неотложной коррекции
Уровни реактивности	Очень высокий	Высокий	Средний	Низкий	Очень низкий

Уровни здоровья и болезни

Оптимальная синхронизация работы подсистем

Повышенная активация высоких уровней реактивности	Идеальное здоровье
Спокойная активация высоких уровней реактивности	Здоровье
Повышенная и спокойная активация средних уровней реактивности	Здоровье
Реакция тренировки высоких и средних уровней реактивности	Нижняя граница нормы
Повышенная и спокойная активация низких уровней; тренировки средних и низких уровней; стресса высоких уровней	Предболезнь
Реакция повышенной и спокойной активации очень низких уровней реактивности; тренировки низких и очень низких уровней; стресса средних, низких уровней	Болезнь
Низкие и очень низкие уровни реактивности	Болезнь, терминальные состояния

Этажи здоровья ("Сигнальный показатель" - количество лимфоцитов в лейкоцитарной формуле)

Повышенная активация	Спокойная активация	Тренировка	Переактивация	Стресс
Хорошее здоровье	Хорошее здоровье	Не болезнь и не здоровье	Болезненное состояние	Выраженная болезнь
Устойчивое состояние организма	Снижение устойчивости организма	Выраженное снижение устойчивости организма	Низкая устойчивость организма	Тяжёлое состояние
Уровень здоровья 6400 – 3200	Уровень здоровья 3200 – 1500	Уровень здоровья 1500 – 600	Уровень здоровья 600 – 300	Уровень здоровья менее 200
Лимфоциты 34 – 40	Лимфоциты 28 – 34	Лимфоциты 20 – 28	Лимфоциты свыше 40	Лимфоциты менее 20

Таблица оценки адаптационного возраста по профессору Е.И. Назарову (Одесса, 2019)

	Стресс	Тренировка	Спокойная активация	Повышенная активация
Очень высокий	0-4	5-8	9-12	13-16
Высокий	17-20	21-24	25-28	29-32
Средний	33-36	37-40	41-44	45-48
Низкий	49-52	53-56	57-60	61-64
Очень низкий	65-68	69-72	73-76	77-80

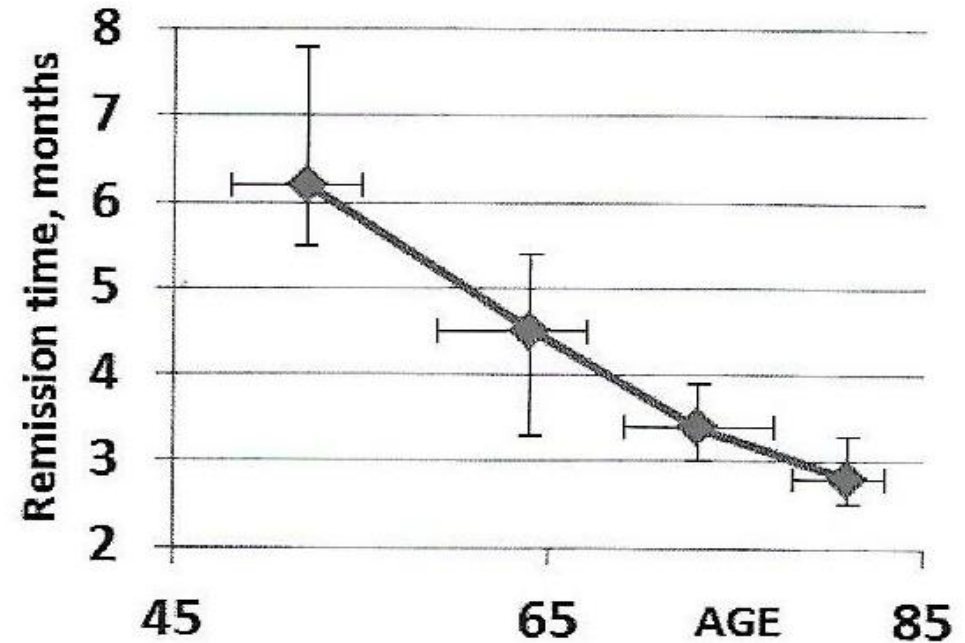
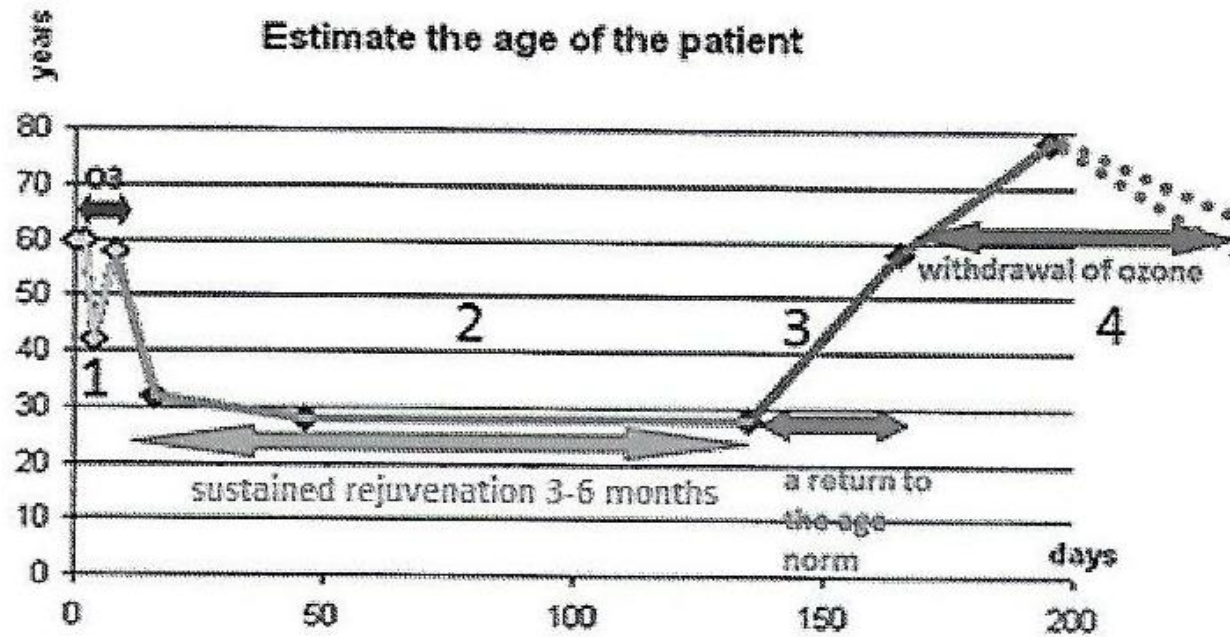


Рисунок 22. Шаблон изменения адаптационного возраста в период курса озонотерапии и в течение полугодового периода после курса. Цифрами 1- 4 обозначены основные этапы изменений адаптационного возраста, развивающиеся в ходе курса озонотерапии. 1- собственно курс озонотерапии. Продолжительность курса – 1-2 недели. 2- период адаптационного омоложения продолжительностью 3-6 месяца, 3- период спонтанного восстановления исходного возраста продолжительностью 2-3 недели, 4 – период ухудшения состояния здоровья пациента («синдром отмены озона»).

По данным одного из старейших советских гематологов – Н. А. Шульца, в годы максимума и минимума солнечной активности средний уровень лейкоцитов в крови человека неодинаков. Наибольшие его перепады отмечаются в северных широтах, где изменения солнечной активности сказываются сильнее – ведь Земля большой магнит и основная масса корпускулярных потоков вторгается в земную атмосферу в районах, близких к полюсам.

ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

(Гаркави Л.Х. АКТИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Таганрог, 2005)

- из литературы и собственных исследований уже было известно, что чаще всего рост опухоли происходит на фоне стресса и стресс способствует росту опухоли [Селье, 1972; Гаркави, 1969; Дильман, 1987; и др.]
- Организм-опухоленоситель, пока жив, продолжает бороться и развивать антистрессорные реакции, прежде всего напряженную реакцию активации низких и очень низких уровней реактивности. Еще сложнее — при развитии лимфопролиферативных заболеваний, например неходжскинских лимфом. При них часто развивается переактивация [Гаркави, Квакина, 1990а; Айрапетов, 2002; Гаркави, Квакина, Кузьменко, Шихлярова, 2003]. Поскольку переактивация часто «срывается» в стресс, то «на пути» могут встретиться антистрессорные реакции, большей частью напряженные. Такие реакции не оказывают существенного противоопухолевого действия. **Реакция переактивации (процент лимфоцитов больше 40-45%) способствует росту опухоли и процессам метастазирования.**

ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

(Гаркави Л.Х. АКТИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Таганрог, 2005)

- **Какие же реакции нужно использовать при лечении онкологических пациентов?**
- **В первую очередь, нужно стремиться к вызову реакций спокойной активации - и особенно повышенной активации высоких уровней реактивности.**
- Однако вызывать и особенно длительно поддерживать у опухоленосителей реакцию активации оказалось трудно (Гаркави Л.Х., 1968, 1969; Гаркави Л.Х., Квакина Е. Б., Уколова М.А., 1979)

ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

(Гаркави Л.Х. АКТИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Таганрог, 2005)

- Реакция на слабый раздражитель — **реакция тренировки** (Гаркави Л.Х., 1969; Квакима Е.Б., Уколова М.А., 1969) — имеет также свой комплекс изменений, отличающийся от стресса и от реакции активации, без признаков существенной стимуляции и угнетения.
- Существенного противоопухолевого действия развитие этой реакции не оказывает, отмечается лишь торможение роста опухоли в эксперименте. Реакция тренировки **оказалась даже более эффективной**, чем реакция активации, **в борьбе с** наиболее часто встречающимся побочным действием химио- и лучевой терапии опухолей — **развитием лейкопении**.

<https://vrach-profi.ru/o-nas/statya-aktivacionnaya-terapiya-v-onkologii/>

ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

(Гаркави Л.Х. АКТИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Таганрог, 2005)

- Вызывать и длительно поддерживать повышенную активацию у людей мы опасаемся. У онкологических пациентов повышенная активация (в отличие от здоровых людей) нестойкая и часто «сваливается» в стресс или переактивацию, что нежелательно в обоих случаях.
- При развитии повышенной активации близко к ее верхней границе (лимфоциты 38-40%), следует сразу принимать меры для перевода ее в спокойную активацию.
- Необходимо подчеркнуть, что при активационной терапии в онкологии мы редко ставим задачу и редко есть возможность быстро вызвать развитие реакции активации, как спокойной, так и повышенной. Чаще всего, если удастся быстро (иногда через сутки — околосуточный ритм реакции) вызвать реакцию повышенной активации, то она настолько напряженная, что вряд ли оказывает положительный эффект.

ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

(Гаркави Л.Х. АКТИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Таганрог, 2005)

- Главное в активационной терапии онкологических пациентов - это получение *положительной динамики* структуры адаптационных реакций. Часто начинается со смягчения стресса. Стресс был тяжелый (10% лимфоцитов), стал «средней тяжести» (11-15%), потом мягкий (16-19%). Это уже положительный результат. Больные отмечают существенное улучшение состояния. Затем развивается реакция тренировки — очень экономная по показателям метаболизма — и пластического, и энергетического. Траты невелики, и синтез невелик, но все же превышает траты, увеличивается число лимфоцитов, смягчается острота воспалительных процессов - они часто имеются.
- Немного (неделю-две) «поддержать» пациентов, особенно истощенных, ослабленных, в реакции тренировки нередко бывает полезно. А затем уже - попытка перейти в реакцию активации, наиболее существенно повышающую противоопухолевую резистентность организма и непосредственно - противоопухолевый эффект.

СПОСОБЫ АКТИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

(Гаркави Л.Х. АКТИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Таганрог, 2005)

Способы активационной терапии:

- применение программированных режимов различных природных биостимуляторов растительного и животного происхождения
- применение физических факторов — магнитного поля, как постоянного (ПМП), так и переменного (ПеМП), КВЧ, СКЭНАРа, мягкого лазера или фотовоздействия и их сочетания
- субстратное сопровождение

Мы с Е.Б. Квакиной в течение многих лет успешно использовали экспоненциальный режим при активационной терапии рака разных локализаций и разной степени распространенности. Если мы применяли активационную терапию совместно с химио- и лучевой терапией, то мы получали существенное снижение их побочного действия: уменьшение или отсутствие лейко- и лимфопении, отсутствие, существенное уменьшение или даже исчезновение субъективных нарушений: тошноты, рвоты, диареи, слабости, угнетения. Вначале мы проводили активационную терапию в большинстве случаев только в стационаре, а затем, в последние 10-12 лет - и в промежутках между курсами специального лечения. Мы давали больным с собой расписанный экспоненциальный режим приема природных биостимуляторов, и в этом случае, если удавалось получить и длительно поддерживать реакцию активации, особенно повышенной, то существенно и статистически значимо увеличивался и противоопухолевый эффект [Гаркави, Квакина, 1990а, б; Гаркави, Квакина, Кузьменко, Шихлярова, 2003].

- Какие мы применяли биостимуляторы? Мы предпочитали экстракт элеутерококка - доступный, недорогой и эффективный биостимулятор. Часто применяли мумие (кроме заболеваний почек), пантокрин, пантогематоген (при анемии) и вообще практически любые природные биостимуляторы по экспоненциальному режиму. Хороший эффект давал прием каменного масла и тодикампа, рекомендованный академиком А.Г. Маленковым. Но эти вещества труднодоступны и дороги, что препятствует их широкому применению.
- Последние годы часто применяли пантогематоген, который улучшает не только белую, но и красную кровь [Татков, Гаркави, 2004].
- Применение режима двойной экспоненты (на примере экстракта элеутерококка) позволило получить хороший эффект при лечении тяжелых пациентов с местно распространенным раком полости рта и гортани - не только снижение побочного действия специального лечения, но и значимое повышение противовоспалительного эффекта [Гаркави, Квакина, Кузьменко, Светицкий, 1995].

- Что касается активационной терапии с помощью различных физических факторов, то в настоящее время -это наибольшая точка роста в применении активационной терапии в онкологии.
- Применяются электромагнитные излучения разных частот, с использованием собственных частот, найденных по моей гипотезе мною с сотрудниками (Л.П. Барсукова, Г.Я. Марьяновская), активационных частот (1,5 и 1,7 Гц) и режима удвоения, для подключения к колебаниям разных уровней реактивности — фактически разных иерархических уровней. Гипотеза о соответствии комплекса частот мировой гармонии, отражающейся в музыке, была предложена мною. Проверила эту мысль и подтвердила ее Т.С. Кузьменко, хорошо знающая музыку.
- Переход с одного уровня реактивности на другой, также как из ноты одной октавы в ту же ноту другой, требовал удвоения (со знаком плюс или минус). Коэффициент перехода от одной ноты до другой - был 1,19, тогда как найденный нами коэффициент - 1,2, т.е. совпадение почти полное.

- Первое изобретение способа лечения рака мы получили совместно с клиницистами именно при активационной терапии с помощью переменного магнитного поля (А.с. 522688).
- Исследованию влияния ПеМП на рост опухолей посвящена докторская диссертация Е.Б. Квакиной (1972). Ею впервые было показано, что противоопухолевый эффект ПеМП зависит от типа и характера неспецифических адаптационных реакций организма. Наибольшее противоопухолевое действие отмечалось при развитии реакции активации, а затем - тренировки. В дальнейшем мы вместе с Е.Б. Квакиной разрабатывали зависимость развития реакции ПеМП от величины напряженности и величины экспозиции (времени действия ПеМП). Впервые было показано, что если постоянное магнитное поле (ПМП) вызывает в мозгу преобладание охранительного торможения, а в организме - развитие реакции тренировки, то ПеМП - в зависимости от напряженности - может вызывать развитие разных реакций, в том числе и реакции активации с преобладанием в мозгу процессов возбуждения. Стресс с помощью как ПМП, так и ПеМП развивался крайне редко и отмечался чаще всего тогда, когда был исходно, до действия ПМП и ПеМП, и антистрессорный эффект магнитных полей еще не был получен. Антистрессорное действие часто наблюдается при действии переменных магнитных полей (ПеМП).

- Прямо пропорциональная зависимость величины напряженности от времени действия магнитных полей (экспозиции), особенно ПеМП, отмечается только в течение 20-30 минут, потом - выход на плато, а затем - непрогнозируемые волнообразные изменения. Поэтому мы старались не увеличивать экспозицию более 30 минут.
- Затем, по моему предложению, мы стали изучать влияние на реакции и противоопухолевое действие разных частот электромагнитного излучения. Ранее мы использовали только одну частоту — от сети — 50 Гц и варьировали напряженность и время.
- Мое предложение основывалось на том, что живые организмы формировались в процессе эволюции в условиях действия внешних излучений с разными частотами [Гаркави, 2000; Гаркави, Квакина, 1997]. Под влиянием этих внешних частот формировались внутренние частоты на разных иерархических уровнях, и организм превращался в сложную колебательную систему. Это уже широко известно. По моему мнению, частота первична по сравнению с силой и, кроме того, в организме постоянно происходит трансформация частоты в силу (дозу) и наоборот. Когда надавливают на нерв с разной силой, то в зависимости от силы по нерву идет импульсация разной частоты, выделяются медиаторы в разной дозе и т.д.

- Роль частоты заключается и в формировании резонансного ответа на раздражитель, причем не только когда используются непосредственно «частотные» действия. Каждое вещество, по мнению гомеопатов и гомотоксикологов, имеет свои частотные характеристики.
- Мы думаем, что колебательная система организма представляет собой не сумму колебаний разных иерархических уровней организма, а единую сеть - систему колебаний, колебательный контур организма, и нужно такое частотное воздействие, которое способно подействовать на всю систему целиком.
- Вместе с тем очень важным системообразующим фактором является синхронизация (согласованность работы подсистем по времени) работы подсистем [Гаркави, Квакина, 1996; Путилов А.А., 1987]. Некоторый уровень синхронизации необходим даже для сохранения жизни.

- Мы изучали состояние синхронизации, определяя в одном временном срезе разные показатели реакции.
- Наибольшая десинхронизация отмечалась при тяжелом стрессе, что неудивительно. Это известно, например, при перелетах через часовые пояса, при которых развивается десинхронизация и стресс. Уровень синхронизации выше при развитии реакции тренировки, еще выше - при развитии реакции спокойной активации и выше всего - при реакции повышенной активации. При переактивации отмечается гиперсинхронизация — слишком жесткая синхронизация, что часто переходит в стресс с де-синхронизацией работы подсистем. Это видно даже при исследовании активности ферментов: резкое повышение активности - и срыв.
- В зависимости от уровней реактивности при одноименных реакциях синхронизация лучше на высоких уровнях реактивности, затем - на средних, затем - на низких и затем - на очень низких уровнях реактивности.
- Как уже говорилось, мною было высказано предположение о наличии на каждом иерархическом уровне и уровне реактивности частот, характерных для каждой адаптационной реакции.

- Мы нашли эти частоты. Ежесуточное применение наиболее интересных для нас активационных частот (1,5 Гц -спокойной активации и 1,7 - повышенной активации), в режиме удвоения (для подключения разных иерархических уровней организма), шумановской частоты — 7,8 Гц, частоты α -ритма мозга (9 Гц), очень низкой частоты (0,03 Гц) и фоточастоты приводило к хорошим эффектам.
- В настоящее время в онкологии мы применяем 8 частот, но, возможно, нужно еще добавить число частот, чтобы «колебательная сеть» всего организма колебалась в нужном нам ритме, соответствующем развитию в организме реакций активации, наиболее существенно повышающих противоопухолевую резистентность.
- Как уже говорилось, с помощью переменного магнитного поля, направленного на местный очаг, мы получили полную регрессию рака кожи и нижней губы (1-й и 2а стадии). Причем никаких видимых рубцов не оставалось, так как при развитии реакции активации разрастается нежная волокнистая соединительная ткань. Дальнейшие исследования показали, что этот способ эффективен и при опухолях внутренних органов, хотя полной регрессии опухолей не отмечается и магнитотерапия проводится в сочетании со специальной противоопухолевой терапией: химио- лучевой и оперативным лечением (А.с. 522688, 1974).

- Применение «частотных воздействий» от сверхнизких частот до КВЧ с модуляциями уже перечисленных частот в промежуточной части, сочетание общего и местного воздействия снижают вплоть до полного исчезновения побочное действие химио- и лучевой терапии, в несколько раз уменьшают число осложнений (особенно гнойно-септических), уменьшают число рецидивов и отдаленных метастазов при наблюдении в течение 4 лет [Гаркави, 1998; Гаркави, Жукова, Рубцов и др., 2001; Гаркави, Квакина, Кузьменко, 1998; Гаркави, Квакина, Кузьменко, Шихлярова, 2003; Жукова, Гаркави, Рубцов и др., 2001; Жукова, Гаркави, Шихлярова и др., 2004; Заде-рин, 2000; Салатов, 2001; Шихлярова, 2001).
- Мы понимаем, что еще далеки от победы над страшными онкологическими заболеваниями, но принципиальная возможность вызывать и поддерживать в организме состояние, помогающее успешно бороться с опухолью, уже показана.

Крайне интересен вопрос о стабилизации роста опухолей. Почему опухоль может долгое время «сосуществовать» с организмом, а затем вдруг начинает расти? Конечно, мы не знаем всех причин, особенно на клеточном уровне. Но нельзя не видеть четкую зависимость стабилизации роста опухолей (и перехода к росту) от общего состояния организма, типа и характера (уровней реактивности) неспецифических адаптационных реакций. Мы и многие другие уже многократно говорили о роли стресса в ускорении роста опухолей. Начиная с опытов сотрудницы И.П. Павлова - М.Н. Петровой, которая получила увеличение выхода опухолей у собак, которых бросали в лестничный пролет, есть громадное число исследований и наблюдений, говорящих о том, что стрессовые ситуации, самые разные по природе, ускоряют рост опухолей. И напротив, наши многолетние исследования говорят о том, что антистрессорные реакции высоких и средних уровней реактивности способствуют стабилизации роста опухолей, а стойкие реакции активации способствуют развитию противоопухолевого эффекта [Гаркави, Квакина, 1990; Гаркави, Квакина, Кузьменко, 1998; Гаркави, Квакина, Кузьменко, Шихлярова, 2003; Шихлярова, 2001].

Особая проблема - инкурабельные опухоли, которые не поддаются химио- и лучевой терапии и являются неоперабельными. Что делать с этими больными? Кроме симптоматических воздействий мы предлагаем проводить активационную терапию. Почему? В последние годы широко рассматривается вопрос об улучшении качества жизни. Активационная терапия прежде всего улучшает качество жизни: настроение, активность, сон, аппетит. Это отмечается даже при переходе тяжелого стресса (лимфоциты < 10%) в стресс средней тяжести (лимфоциты 11-15%) и мягкого (лимфоциты 16-19%) - в реакцию тренировки (лимфоциты 20-27%), не говоря уже про реакцию спокойной (лимфоциты 28-33%) и повышенной (лимфоциты 34-40%) активации. Мы уже неоднократно говорили о прекрасном психоэмоциональном состоянии при реакциях спокойной и особенно повышенной активации. Противоопухолевый эффект еще не выражен, а психоэмоциональное состояние уже значительно лучше. Нужно только помнить, что такого эффекта не дадут реакции активации низких и очень низких уровней реактивности.

- Кроме того, нужно помнить об опасности развития у пациентов с опухолями реакции переактивации.
- Поэтому мы даем верхнюю границу содержания лимфоцитов 40%, тогда как обычно говорим - 40-45% (индивидуально). При опухолевой болезни опасно переходить границу 40%.
- Очень важно у этой группы пациентов снять или уменьшить боль. Для этого мы рекомендуем использовать принцип «дать - отнять» при приеме обезболивающих и широко применять аппарат «СКЭНАР».
- И, наконец, нельзя не остановиться на использовании активационной терапии в процессе реабилитации онкологических пациентов. Трудно переоценить значение психоэмоционального состояния в эффективности социальной, семейной реабилитации. Кроме того, улучшение психоэмоционального состояния всегда сопровождается улучшением и физического состояния, работоспособности, активности.
- Поэтому активационная терапия с субстратным сопровождением уже в настоящее время способствует успеху реабилитации онкологических пациентов.

Где нижняя граница экспоненты? До какой дозы ее нужно доводить?

- Для начала не нужно снижать более, чем до 4 капель и при этом следить - реагирует ли организм пациента на все дозы или нет. Как следить? Вначале мы спрашиваем: «Когда вы себя лучше чувствуете (настроение, бодрость, активность, работоспособность по длительности и по скорости работы, сон, аппетит) - когда принимаете самые большие дозы (20, 18, 16 капель), или самые маленькие (6, 5, 4 капли), или в середине (11, 10, 9 капель)?» Если ответы не очень четкие — используем опросник самооценки, если и тогда нет ясности, то если хуже и болезнь тяжелая - определяем сигнальный показатель и проводим коррекцию дозы. Если ухудшения нет, то повторяем экспоненты многократно (от 20 до 4 капель), и постепенно картина становится ясной. Нужно сразу подчеркнуть, что экспоненциальный режим применяется долго, так как даже после выздоровления от данной болезни на нас практически постоянно падают всевозможные стрессы, в результате чего болезнь может возобновиться (рецидив) или разовьются другие заболевания, развитию которых способствует стресс. После прекращения экспоненциального режима высокая резистентность, устойчивость, свойственная повышенной активации, держится разное время - в зависимости от особенностей организма и от условий окружающей среды. Мы считаем, что такое простое безвредное и недорогое лечение нужно проводить постоянно, тем более что это не только лечение, но и оздоровление, и активная профилактика намечающихся болезней, и повышение эффективности реабилитации.

Опросник

- Высокоинформативным и довольно точным (94% совпадений) является опросник самооценки, созданный после накопления большого опыта о самочувствии людей с разными реакциями разных уровней реактивности (в том числе и собственного опыта). Задается 10 вопросов, и каждый должен быстро, без обдумывания (на уровне подсознания, которое «знает» больше, чем сознание) ответить на вопрос в числовой оценке от +3 (самый высокий балл), затем +2, 4-1, 0, -1, -2, -3 (самый низкий балл).

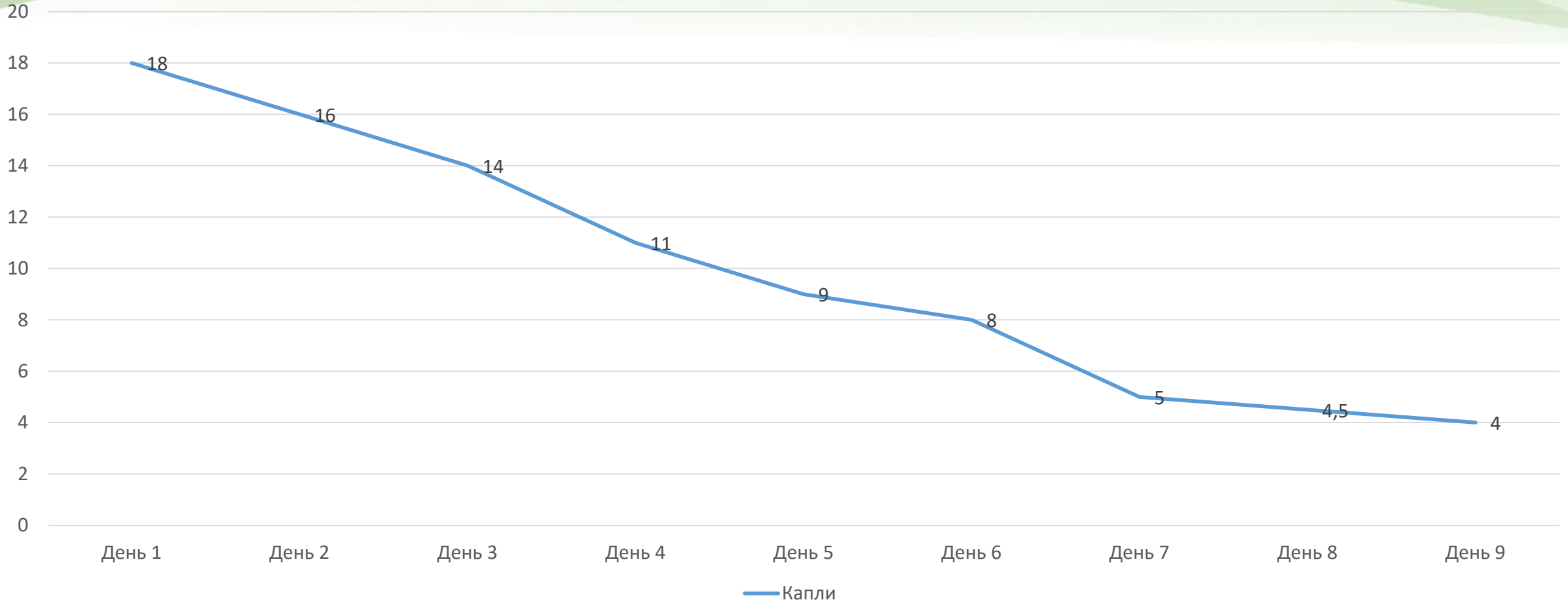
Каждый опрашиваемый должен быстро сам оценить свой ответ
в пределах от -3 до +3
(-3, - 2, -1, 0, +1, +2, +3)

Опросник

Вопросы:

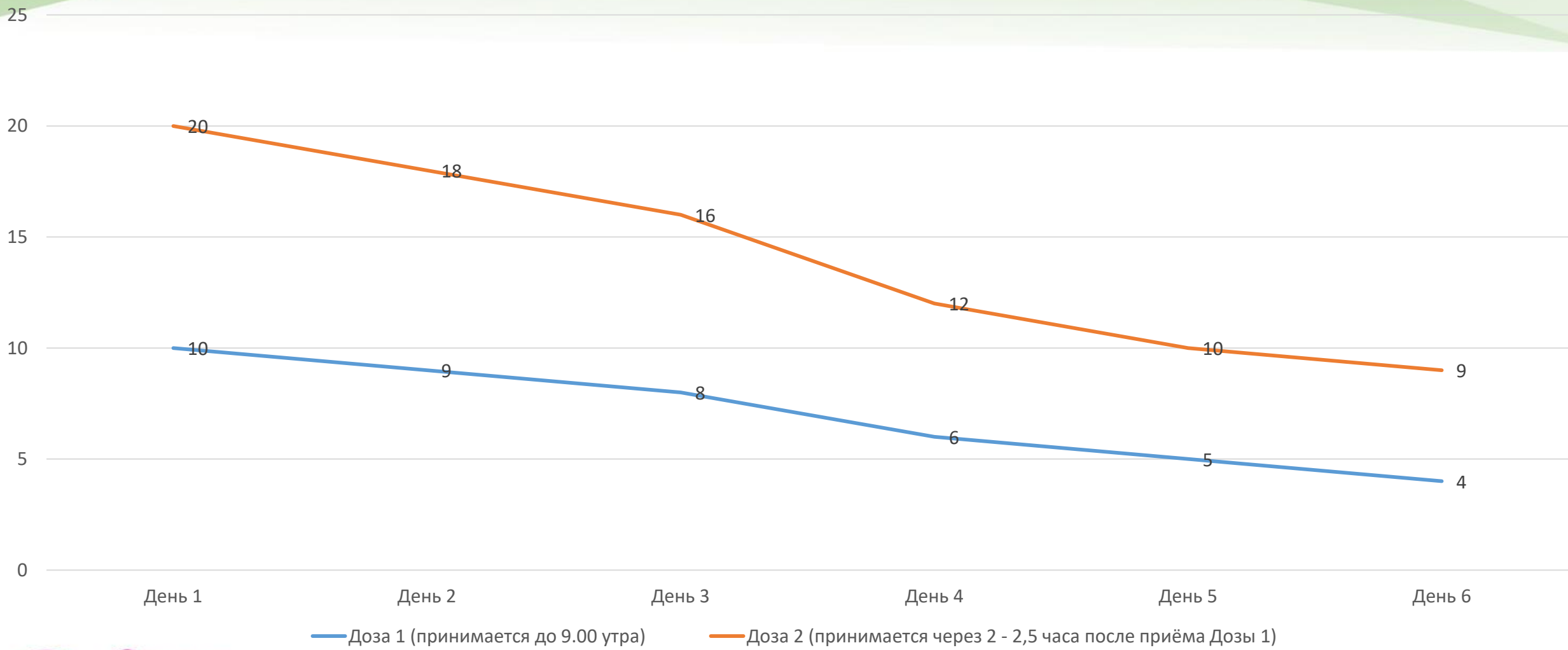
- 1) тревожность;
- 2) раздражительность;
- 3) утомляемость;
- 4) угнетенность;
- 5) работоспособность по времени (как долго можете работать);
- 6) работоспособность по скорости (как быстро Вы можете работать);
- 7) аппетит;
- 8) сон;
- 9) оптимизм;
- 10) активность.

Капли



Первая доза 18 капель – женщина после операции, хотя сердечно-сосудистые заболевания отсутствуют. Если бы ей проводили предоперационную активационную терапию, то начинали ее с большей дозы — 20—22 капли, но в послеоперационном периоде чувствительность увеличивается и дозы активационной терапии необходимо уменьшать.

Дозировка



Лучший результат получился там, где
использовались воздействия, одни и те же по
качеству
[А.с. 1474952 «Т», 1984].

Принципы активационной терапии (Принцип 1: целенаправленное получение нужной адаптационной реакции)

- При активационной терапии, во-первых, применяется сочетание общих и местных воздействий, во-вторых, в зависимости от тяжести и давности заболевания применяются специальные методы лечения (вплоть до операции) и специальные лекарства постепенно отменяются по мере улучшения и выздоровления. Сочетание специальной терапии и активационной существенно повышает ее эффективность, снижает побочное действие лекарств, значительно (в несколько - 2—10 раз) снижает необходимое количество лекарств, делает рецидивы болезни более редкими и легкими. При наличии очень тяжелых заболеваний, например онкологических, тактика возвращения к реакциям здоровья очень сложная и часто длительная, не говоря уже о том, что это далеко не всегда удается. Обычно у таких пациентов преобладает стресс низких и очень низких уровней реактивности, хотя могут встречаться кратковременные и очень напряженные реакции активации, чаще повышенной. Организм, пока жив, сопротивляется. В связи с этим первая задача активационной терапии - хотя бы смягчение стресса. Если эту задачу удастся осуществить, то возникает реальная возможность перевода стресса в антистрессорные реакции, часто вначале - в реакцию тренировки и только затем - в реакцию спокойной, а потом - повышенной активации. Нужно помнить, что при онкологических заболеваниях развитие реакции переактивации крайне опасно, так как эта реакция значительно снижает противоопухолевую резистентность. Таким образом, определение «местоположения» пациента в периодической системе неспецифических адаптационных реакций организма помогает выбрать правильную тактику целенаправленного получения нужной адаптационной реакции, на нужном уровне реактивности.

Принципы активационной терапии (Принцип 2: тактика активационной терапии выбирается индивидуально)

- Учет индивидуального ответа - необходимое условие эффективности активационной терапии. Выбор дозы, силы воздействия должен быть индивидуальным. Если ожидаемого эффекта не получается сразу, силу воздействия, а иногда и режим нужно подбирать индивидуально, по ответу пациента.

Принципы активационной терапии (Принцип 3: Минимизация воздействия)

- Уже говорилось, что реакции высоких уровней реактивности, т.е. на малые по абсолютной величине воздействия, наиболее благоприятны. Однако, учитывая обилие стрессов в нашей жизни, организм постоянно теряет чувствительность и перестает реагировать на малые по абсолютной величине воздействия. Такое снижение чувствительности происходит в первую очередь у мужчин. Женщины - возможно в связи с циклическими изменениями — теряют чувствительность медленнее, дети обычно сохраняют высокую чувствительность. Однако в нашем регионе (Ростовская область) после черновыльской аварии мы отмечали снижение чувствительности, как у женщин, так и даже у детей. Начальные дозы режимов пришлось увеличивать, так как на прежние величины вызывать развитие реакций не удавалось. При наличии высокой чувствительности проведение активационной терапии облегчается, поскольку сразу можно вызывать благоприятные реакции высоких уровней реактивности. Поэтому первой задачей активационной терапии является повышение сниженной чувствительности. Обычно это необходимо всем людям, не только мужчинам в возрасте от 25 до 60 лет. Поэтому столь распространен экспоненциальный режим, отражающий путь самого организма по дозе вниз, путь повышения чувствительности с помощью реакции активации

Принципы активационной терапии (Принцип 4: Защиты малым от большого)

- при лечении большинства заболеваний применяется местное воздействие, иногда даже без специального общего. Общее воздействие оказывает любой раздражитель, даже малый, а для получения местного эффекта нужно применять более сильное воздействие, так как подсистемы, органы, ткани организма менее чувствительны, чем организм в целом. В результате — на организм оказывается довольно сильное, а иногда и очень сильное воздействие, что вызывает развитие общих неспецифических адаптационных реакций на неблагоприятных низких уровнях реактивности, а отнюдь не на нужных чаще всего высоких уровнях реактивности. Иногда даже развивается стресс разной тяжести и переактивация. Вместе с тем так получается почти всегда при физиотерапевтических процедурах, при использовании только местно физических факторов. Как быть, чтобы защитить организм от последствий излишне сильного местного воздействия и сохранить эффективность этого воздействия? Мы предложили защищать организм с помощью предварительного общего воздействия той же модальности (качества), т.е. использовать принцип «спортивной разминки». В эксперименте животным давали: малую дозу адреналина, затем - большую дозу адреналина; малую величину ПемП на голову, затем - большую величину ПемП местно; малую дозу адреналина - большую величину ПемП; малую величину ПемП, затем - большую дозу адреналина. Лучший результат получился там, где использовались воздействия, одни и те же по качеству [А.с. 1474952 «Т», 1984]. После двойного воздействия изменения в иммунной системе в сигнальном показателе реакции были так же благоприятны, как и при действии только малого по абсолютной величине действующего фактора. Дальнейшие эксперименты и многолетние исследования в клинике подтвердили принцип «защиты малым от большого». Чаще всего этот принцип используется при физиотерапии и действии различных физических факторов (ПемП, ЭМИ разной частоты и их сочетания).

Принципы активационной терапии (Принцип 5: Обязательное изменение дозы в процессе терапии)

- Возможность и необходимость изменить дозу (чаще уменьшать, иногда — повышать, иногда менять по принципу новизны, т.е. с использованием генераторов случайных чисел или таблицы случайных чисел) - это необходимое условие применения, вызова в организме целенаправленно нужной реакции, поддержания ее длительное время, сохранения чувствительности к меняющимся воздействиям. А к чему приводит применение изо дня в день одной и той же дозы (силы) воздействия? В первую очередь, к привыканию, называемому адаптацией, но фактически к привыканию. На качество организм продолжает реагировать (частично), но реакция на количество, неспецифическую составляющую исчезает. Затем может исчезать и «качественная» составляющая (так, при приеме обезболивающих, особенно сильных, исчезает и специфический обезболивающий эффект). Существует представление, что в случае привыкания организм будет реагировать только на увеличение дозы, что приводит к ненужному и вредному применению все больших и больших доз. Однако это не так. Организм реагирует на изменения не только вверх, но и вниз, особенно если это изменение соответствует собственным закономерностям самого организма: либо логарифмической зависимости развития реакций от дозы (силы) воздействия (экспоненциальный режим с определенным коэффициентом — см. «Программированные режимы»), либо режиму новизны, когда доза (сила) меняется непредсказуемо. Наш опыт (и экспериментальный, и клинический) говорит о том, что чувствительность восстанавливается и привыкание исчезает и при изменении дозы «вниз». Далее пока в единичных случаях, когда мы решились на это, удалось восстановить обезболивающий эффект, снижая по экспоненте (короткой) дозу обезболивающего средства. Таким образом, чтобы сохранить и специфический, и неспецифический эффект применяемого воздействия, дозу (силу) его необходимо менять в соответствии с околосуточным ритмом реакции организма

Принципы активационной терапии (Принцип 6: «Дать-отнять»)

- Основной принцип медицины: если чего-то в организме не хватает - неактивна иммунная система, антиоксидантная, эндокринная, нарушен метаболизм, следует «дать» - иммуномодулятор, антиоксидант, метаболит, гормон. При этом как-то забывается вполне известное положение — организм работает в основном по принципу отрицательной обратной связи. Дашь гормон - собственная железа начинает его вырабатывать меньше, дашь иммуномодулятор - снижается активность соответствующего звена иммунитета, дашь антиоксидант - свой вырабатывается меньше и т.д. Особенно это выражено, когда доза большая и дается без изменений. Вместе с тем при развитии стресса и многих заболеваний организму часто не хватает субстратов, чтобы сформировать при активационной терапии нужную реакцию - чаще всего реакцию активации. При активационной терапии с помощью физических факторов (ЭМИ разных частот) в организм не вводится вообще никаких субстратов. Подсистемы организма имеют разную чувствительность и разную повреждаемость. В ЦНС - в первую очередь повреждаются центры положительных эмоций, с чем связано ухудшение психоэмоционального состояния при стрессе, многих болезнях. В системе иммунитета - в первую очередь страдает клеточный иммунитет. В эндокринной системе - в первую очередь страдают щитовидная железа и эпифиз. В энергетическом обмене — окислительное фосфорилирование. Однако просто «дать» организму нужные вещества не приводит к желаемому результату (кроме кратковременного), так как при этом выработка этих веществ в организме угнетается и сразу встает вопрос — как их отменять, что особенно трудно при даче, а потом отмене гормонов. Мы предлагаем заменить принцип «дать» на «дать - отнять». Для успешного использования этого принципа и давать, и отнимать нужно не много, а $1/2$ - $1/3$ - $1/4$ - $1/5$ терапевтической дозы. Тогда если дашь, то не сильно угнетаешь соответствующую собственную функциональную активность, а когда затем отнимаешь (тоже немного), то организм (подсистема, орган, ткань) стремится подняться до прежнего уровня, происходит как бы тренировка активности соответствующих подсистем.

Принципы активационной терапии (Принцип 6: «Дать-отнять»)

Практически мы поступаем так: 1. Расписываем, например, 4 дозы – $1/2$ - $1/3$ - $1/4$ - $1/5$ терапевтической дозы и по режиму новизны выбираем каждодневную дозу (таблица случайных чисел, бросание монеты). Получается то немного больше (дать), то немного меньше (отнять). Такие дозы не угнетают и потом позволяют восстанавливать, а затем и увеличивать прежнюю активность. 2. Используем уменьшение дозы по короткой экспоненте: $1/2$ терапевтической дозы - 1-й день, уменьшение на 10% - 2-й день, еще на 10% - 3-й, на 0,7 - 4-й, и затем повторение. Можно потом еще уменьшить, т.е. чередование небольшого (разного) увеличения и небольшого (разного) уменьшения не подавляет, а тренирует функциональную активность соответствующей подсистемы. По этому принципу мы давали антидепрессанты (ме-липрамин), иммуномодуляторы, антиоксиданты, метаболиты (янтарную кислоту и аминокислоты) и в последнее время обезболивающие (вплоть до препаратов морфина в единичных случаях). Эффект почти всегда был хороший, организм более эффективно формировал нужную полноценную, гармоничную адаптационную реакцию (чаще — реакцию активации). Наиболее повреждаемые подсистемы «подтягивались» до уровня, необходимого для формирования реакции высоких уровней реактивности, т.е. развивающейся на малые по абсолютной величине действующие факторы.

Принципы активационной терапии (Принцип 6: «Дать-отнять»)

- Иными словами, это способствовало повышению чувствительности, т.е. реализации принципа минимизации. Управляющим (вызывающим развитие адаптационных реакций) становился все меньший по абсолютной величине раздражитель. Мы уже упоминали, что общие неспецифические адаптационные реакции имеют околосоточный ритм. Обычно они формируются в подкорковых отделах мозга в утреннее время, за редким исключением особенно выраженных «сов» с перевернутым околосоточным биоритмом. Учет биоритмов - необходимое условие развития адаптационных реакций. Наши исследования до настоящего времени говорят, что в течение суток разнообразные встречающиеся воздействия (кроме очень сильных) не меняют тип реакции, но могут менять на какое-то время уровень реактивности. Мы думаем, что принцип «дать - отнять» найдет применение не только в активационной терапии, но и в других видах терапии, использующих субстратное подкрепление: иммунотерапии, гормонотерапии, разных видах метаболической терапии и т.д., во всех случаях, когда надо не подавлять собственную функциональную активность подсистем, а повышать ее, тренируя с помощью тактики «дать - отнять». Говоря о будущем, нужно отметить, что другая задача - снизить чрезмерно повышенную функцию - возможно, заключается, как это ни парадоксально, тоже в стратегии «дать - отнять». Тут в начале, если исходить из теоретических представлений, нужно давать довольно много (но не более недели и меняя дозу от терапевтической и на 10% ниже). Потом, когда появятся симптомы снижения чрезмерно повышенной функции, перейти на обычный режим «дать - отнять». Мы пробовали этот подход при чрезмерном повышении оксидантной или антиоксидантной активности: давали не противоположные по значению вещества, а, напротив, те, которые исходно повышены, вызывая, как говорят биохимики, торможение конечным продуктом реакции. Иначе говоря, заставляли работать отрицательную обратную связь, вызывающую нормализацию: при повышении - снижение, при снижении - повышение.

Принципы активационной терапии (Принцип 7: выбор средств с множественными точками приложения в организме)

- Синтетические «очищенные» препараты обычно адресуются к какой-либо одной или небольшому числу «точек приложения» — подсистем, органов, тканей. Поэтому реакция получается не гармоничная, так как многие подсистемы, органы, ткани участвуют в ней лишь как части общей реакции, чего во многих случаях бывает недостаточно для развития гармоничной реакции. В связи с этим мы обычно пользуемся природными веществами – биоструктурами - адаптогенами растительного или животного происхождения. Эти вещества сложны, и их активные компоненты адресованы ко многим «точкам приложения» на разных иерархических уровнях. Поэтому реакция получается гармоничной. На этом принципе основано лечение многими травами в восточной, в частности тибетской, медицине. Более подробно об этом принципе мы будем говорить при действии частотных физических факторов. Мы рассмотрим принципы активационной терапии в применении к физическим факторам и увидим общность и особенности действия и применяемых веществ, и физических факторов.

Принципы активационной терапии (Принцип 8: выбор средств с множественными точками приложения в организме)

- И, наконец, активационная реабилитация инвалидов, пациентов с неизлечимыми болезнями (например, онкологическими). В первую очередь, задачей такой реабилитации является улучшение качества жизни. Активационная терапия, если удастся улучшить структуру неспецифических адаптационных реакций или даже вызвать развитие реакций активации (особенно повышенной), пусть и не высоких уровней реактивности, в первую очередь улучшает психоэмоциональное состояние организма: настроение, активность, общительность и т.п. Мы с Е.Б. Квакиной были поражены, когда у онкологической пациентки при развитии такой реакции было хорошее настроение, оптимизм, бодрость (делала гимнастику под музыку, смеялась). Мы понимали, что опухоль не исчезла, но такое настроение способствует семейной, рабочей, социальной реабилитации, улучшает качество жизни. Если удастся длительно поддерживать реакции активации, то иногда происходит улучшение, переводящее таких пациентов из разряда incurable в curable. Таким образом, активационная терапия и в этом тяжелом случае может быть полезна, улучшая качество жизни и социальную реабилитацию тяжелых пациентов.

- По мнению профессора С.В.Круглова использование активационной терапии в онкологии улучшает результаты лечения от 20 до 50%

[\(https://vrach-profi.ru/o-nas/statya-aktivacionnaya-terapiya-v-onkologii/\)](https://vrach-profi.ru/o-nas/statya-aktivacionnaya-terapiya-v-onkologii/)

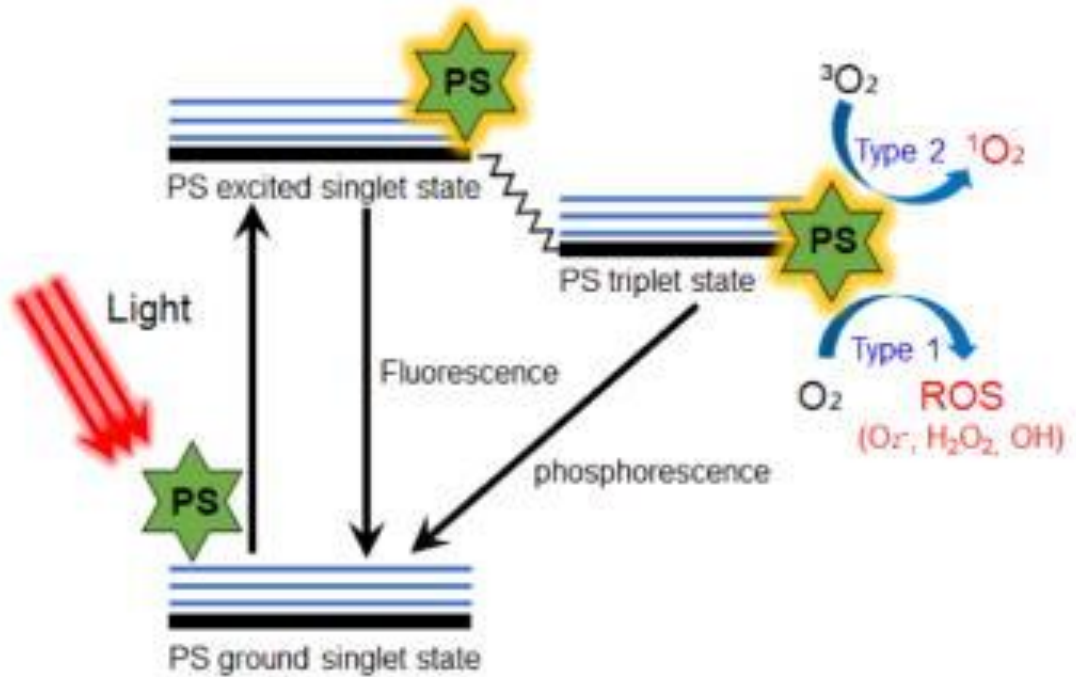
Сочетание разных методик приводит к более длительному и стойкому эффекту.

Например, 6 озонов, 4 магнитные стимуляции и ещё 2 озонотерапии, Дают лучше и длительнее эффект, чем 12 сеансов озонотерапии или магнитотерапии.

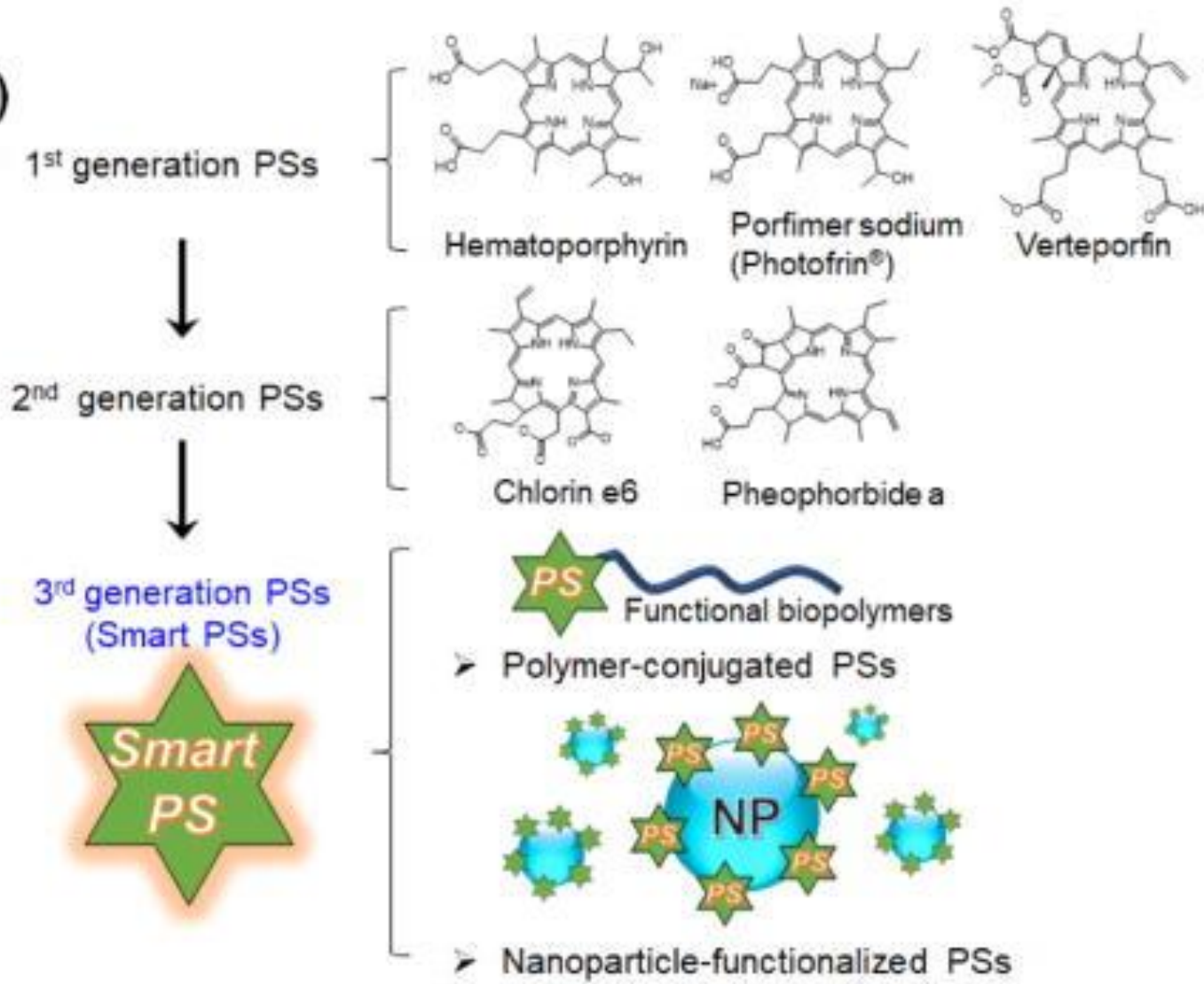
(проф. Назаров Е.И., 2019)

Фотодинамическая терапия (ФДТ) использует светочувствительные молекулы для лечения заболеваний. Светотерапия имеет историю более 3000 лет. Древние использовали свет для лечения различных заболеваний, таких как псориаз, рахит, отеки и рак кожи. С 1960-х годов ФДТ был предложен в качестве альтернативной терапии рака, и его начали клинически использовать для лечения рака в 1970-х годах. ФДТ лечит злокачественные опухоли путем облучения участка рака определенной длиной волны света после введения специфичных для рака фотосенсибилизаторов (ПС), что позволяет уменьшить системные побочные эффекты, которые обычные неспецифические противоопухолевые препараты могут вызывать в противном случае. В настоящее время показано, что ФДТ эффективен против ранних форм рака и рекомендуется для неоперабельных онкологических пациентов, имеющих много осложнений. Клинический ФДТ часто используется для лечения рака молочной железы, гинекологических опухолей, внутриглазных опухолей, опухолей головного мозга, рака головы и шеи, колоректального рака, кожных злокачественных новообразований, внутрибрюшинный рак холангиокарцинома и рак поджелудочной железы . Два нетоксичных компонента, PS и свет определенной длины волны, используются для уничтожения определенных раковых клеток и тканей в зависимости от кислорода. PS, активированных светом определенной длины волны, передают свою энергию молекулам кислорода, что приводит к образованию цитотоксических активных форм кислорода (АФК), таких как синглетный кислород ($^1 O_2$). Как правило, ПС образуют АФК в результате реакций типа 1 (перенос электрона) и / или типа 2 (перенос энергии). Реакции типа I производят радикальные и радикальные анионные формы (например, $O_2 \cdot^-$ и $HO \cdot$), в то время как реакции типа II генерируют синглетный кислород ($^1 O_2$). Генерируемая АФК убивает раковые клетки путем окисления важных биомолекул и органелл в раковых клетках.

(a)



(b)



После возбуждения света в полосе поглощения сенсibilизатора фотовозбуждение в долгоживущих молекулах триплетного состояния может инициировать два типа реакций.

Первый тип - прямая передача энергии от сенсibilизатора молекулам кислорода, растворенным в ткани, и генерация синглетного кислорода, токсичного для клеток.

Вторым путем индуцированной фототоксичности для клеток является прямая реакция с клеточной мембраной или другой молекулой, и перенос атома водорода (электрона) с образованием радикалов, которые взаимодействуют с кислородом и производят окисленные продукты.

Хронобиология & Хрономедицина

- Проблемная комиссия «Хронобиология и хрономедицина» РАН

- **ЧИБИСОВ Сергей Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

- **РАПОПОРТ Семен Исаакович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМТН, главный научный сотрудник Научно-исследовательского отдела здоровьесберегающих технологий Научно-исследовательского центра ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), г. Москва.

- **РАГОЗИН Олег Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ханты-Мансийск.

- **БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова, руководитель Научно-учебной лаборатории функциональных методов исследования, хронобиологии и хронокардиологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

- **ГОРЯЧЕВ Вячеслав Александрович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ПРОБЛЕМНАЯ КОМИССИЯ
«ХРОНОБИОЛОГИЯ И ХРОНОМЕДИЦИНА»

О Т Ч Е Т

о научно-исследовательской работе
Проблемной комиссии РАМН
по хронобиологии и хрономедицине
(ПК 31.07)

за 2012 г.

Председатель Проблемной комиссии
академик РАМТН,
Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор

С.И. Рапопорт

Москва 2012

- АНИСИМОВ Владимир Николаевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Отдела канцерогенеза и онкогеронтологии ФГУ НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург).
- АРУШАНЯН Эдуард Бениаминович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, почетный профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (г. Ставрополь).
- БОРИСЕНКОВ Михаил Фёдорович, доктор биологических наук, руководитель лаборатории Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН (г. Сыктывкар)
- БРЕУС Тамара Константиновна, доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник Института космических исследований РАН (г. Москва).
- ВИНОГРАДОВА Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет» Минобрнауки России (г. Петрозаводск).
- ГОЛИЧЕНКОВ Владимир Александрович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой эмбриологии МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва).
- ГУБИН Денис Геннадьевич, доктор биологических наук, зав. кафедрой биологии ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет» Минобрнауки России (г. Тюмень)
- ДАТИЕВА Фатима Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
- **ЗАГУСКИН Сергей Львович, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории хронобиологии НИИ физики ФГОУ ВПО «Южный федеративный университет Минобрнауки РФ (г. Ростов-на-Дону).**

ЗАСЛАВСКАЯ Рина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист ФГБУН «Институт космических исследований Российской академии наук» (ИКИ РАН)

КАРП Виктория Павловна, доктор технических наук, профессор, профессор кафедры Информационных систем Московского государственного института радиотехники, электроники и информатики (технический университет) Минобрнауки РФ (г. Москва).

КОРЯГИНА Юлия Владиславовна, доктор биологических наук, профессор, руководитель центра медико-биологических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения Северо-Кавказский Федеральный научно-клинический центр ФМБА России

ЛОБАНКОВ Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель декана медицинского факультета Псковского государственного университета

ПЯТАКОВИЧ Феликс Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Белгородского государственного университета Минобрнауки РФ (г. Белгород).

РАГУЛЬСКАЯ Мария Валериевна, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник УРАН «Институт земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова» РАН (г. Москва)

РАДЫШ Иван Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель декана медицинского факультета, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ (г. Москва).

ТАГАЕВА Ирина Романовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией хронобиологии и хрономедицины УРАН «Институт биомедицинских исследований» ВНЦ РАН (г. Владикавказ).

ШЕМЕРОВСКИЙ Константин Александрович, доктор медицинских наук, заместитель руководителя Отдела физиологии висцеральных систем НИИ Экспериментальной медицины СЗО РАМН, ведущий научный сотрудник Лаборатории адаптивной регуляции висцеральных функций (г. Санкт-Петербург), отличник здравоохранения.

- **Загускин С.Л.,** Никитенко А.А., акад.Овчинников Ю.А., **акад.Прохоров А.М.,** Савранский В.В., Дегтярева В.П., Платонов В.И. О диапазоне периодов колебаний микроструктур живой клетки. //Докл. АН СССР, 277, N6, 1984, С.1468-1471.
- **Загускин С.Л., Прохоров А.М.,** Савранский В.В. Способ усиления биосинтеза в нормальных или его угнетения в патологически измененных клетках. //А.С.СССР N1481920"Т" от 22.01.89. Приоритет 14.11.86.

The Nobel Prize in Physics 1964

Charles H. Townes
Nicolay G. Basov
Aleksandr M. Prokhorov

Share this



Aleksandr M. Prokhorov Facts



Photo from the Nobel
Foundation archive.

Aleksandr Mikhailovich Prokhorov
The Nobel Prize in Physics 1964

Born: 11 July 1916, Atherton, Australia

Died: 8 January 2002, Moscow, Russia

Affiliation at the time of the award: P.N. Lebedev Physical
Institute, Moscow, USSR

Prize motivation: "for fundamental work in the field of
quantum electronics, which has led to the construction of
oscillators and amplifiers based on the maser-laser principle."

Prize share: 1/4

Научное открытие "Светогидравлический эффект".

Формула открытия: "Экспериментально установлено неизвестное ранее явление возникновения гидравлического ударного импульса при поглощении внутри жидкости светового луча квантового генератора (Светогидравлический эффект)".

Авторы: А. М. Прохоров, Г. А. Аскарьян, Г. П. Шипуло.

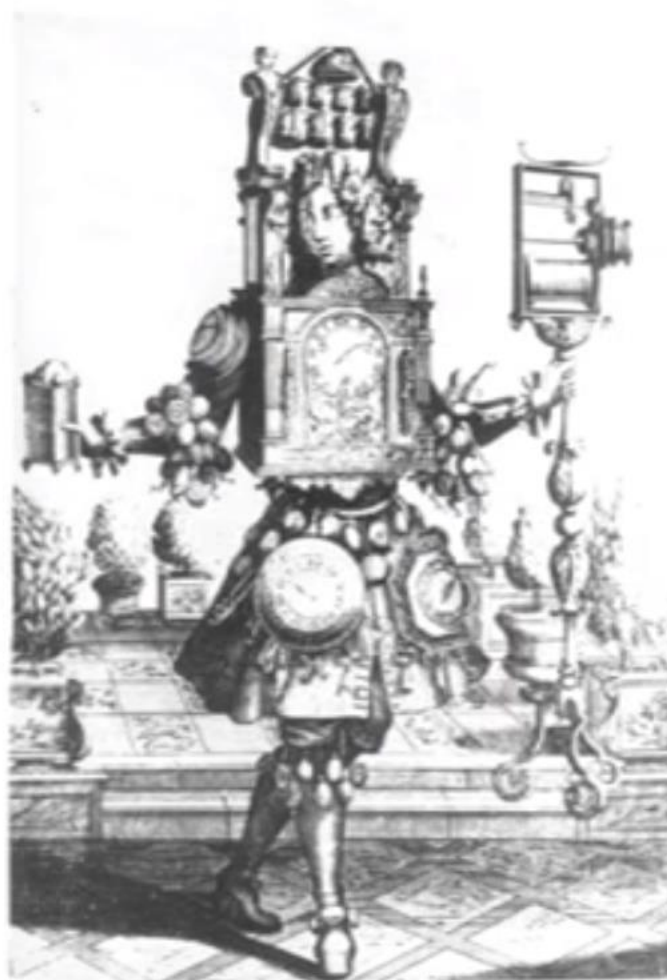
Номер и дата приоритета: № 65 от 28 февраля 1963 г.

Описание открытия.

Инженерам хорошо известен так называемый электрогидравлический эффект, впервые примененный изобретателем Л. А. Юткиным. Если в сосуд, наполненный водой, опустить два электрода и образовать между ними электрическую искру, возникнет мощный гидравлический импульс. Удар будет настолько силен, что сосуд может не выдержать и разорваться. Такие гидравлические импульсы используются для упрочнения материалов, штамповки и т. п. До сих пор источниками создания этих импульсов были либо электрическая искра, либо подводный взрыв, либо удар быстро летящего тела.

Советские физики установили, что мощные гидравлические волны можно получать, используя луч квантового генератора. Открытие было сделано учеными Физического института АН СССР имени П. Н. Лебедева академиком А. М. Прохоровым и кандидатами физико-математических наук Г. А. Аскарьяном и Г. П. Шипуло. Они обнаружили, что, если луч мощного квантового генератора пропустить через жидкость, возникнет светогидравлический удар. Для того чтобы усилить взаимодействие луча света с жидкостью, ученые фокусировали луч в жидкости, погружали в нее тела, поглощающие свет, подкрашивали ее. Все это значительно увеличивало интенсивность гидравлических импульсов. Даже при средних мощностях квантовых генераторов были получены сильные гидравлические удары с выбросом жидкости на большие расстояния. Погруженные в жидкость тела при этом оказывались сильно деформированными. Характерно, что резкое выделение энергии приходилось на очень короткий промежуток времени. Ведь длительность импульсов у современных квантовых генераторов в тысячи раз меньше, чем у всех известных источников возбуждения гидравлических волн.

Пока еще не удалось полностью объяснить механизма поглощения света. Однако с помощью светогидравлического эффекта получены ударные волны с давлением, достигающим до миллиона атмосфер, и это имеет большое практическое значение. По-видимому, открытие даст возможность получать мощные гидравлические ударные импульсы и использовать их, например, для штамповки, обработки и упрочнения материалов, для ударной сварки и т. д. Светогидравлический эффект очень важен для микроэлектроники, для условий особо чистых поверхностей, для обработки таких материалов и изделий, которые исключают применение электродов, и т. д. Используя Светогидравлический эффект, можно издалека, дистанционно, возбуждать гидравлические и ультразвуковые импульсы лучом света, падающим на поверхность воды.



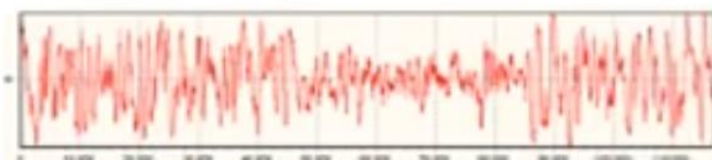
Организм человека представляет собой сложную саморегулируемую, иерархически организованную систему осцилляторов, благодаря взаимному сопряжению которых поддерживается согласованность различных процессов во времени, характерная для здорового организма

Характеристики параметров биологических ритмов модифицируются с возрастом и при заболеваниях (десинхронозы). Однако эти модификации неравнозначны для разных функций и различаются при нормальном старении и при развитии заболеваний

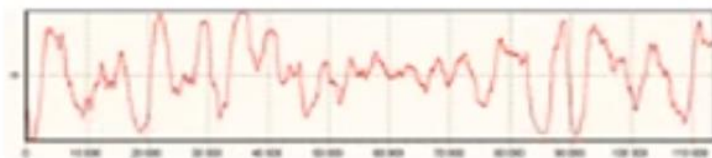
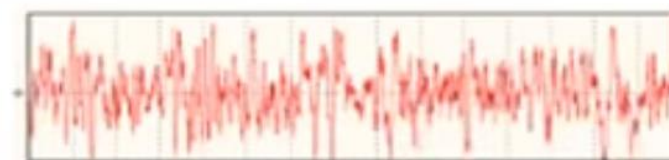
Больной В. Положительная динамика

Больной Х. Ухудшение состояния

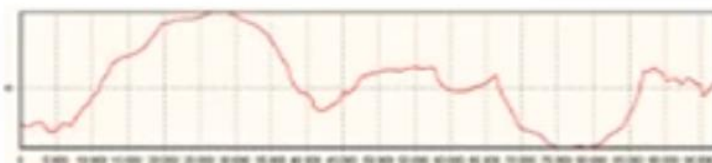
Коэффициент корреляции Пирсона R-R интервалов суточного мониторинрования ЭКГ



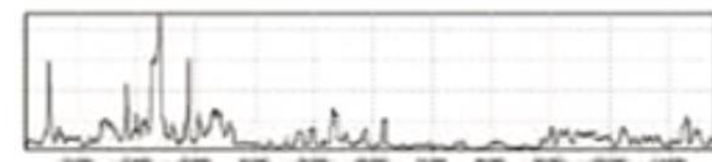
Ритм 5-10мин.



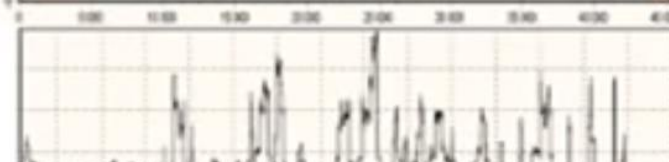
Ритм около 1ч.



Ритм 24ч.



Индекс
Баевского



Дисперсия

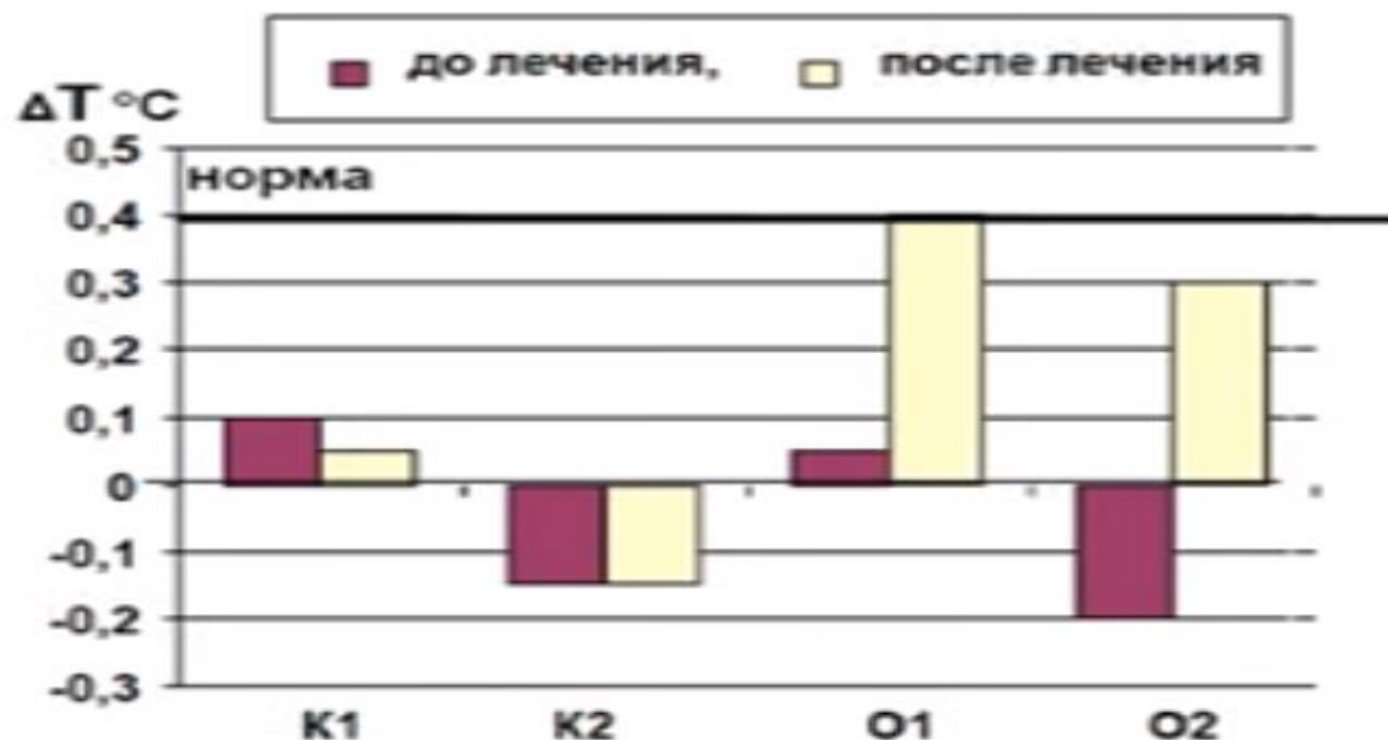


10ч 16ч 22ч 4ч

10ч 16ч 22ч 4ч

Повышение температуры в зоне над тимусом относительно температуры в зоне подключичной впадины как показатель повышения клеточного иммунитета в основных группах больных (O1 и O2) и отсутствие улучшения иммунитета в контрольных группах (K1 и K2).

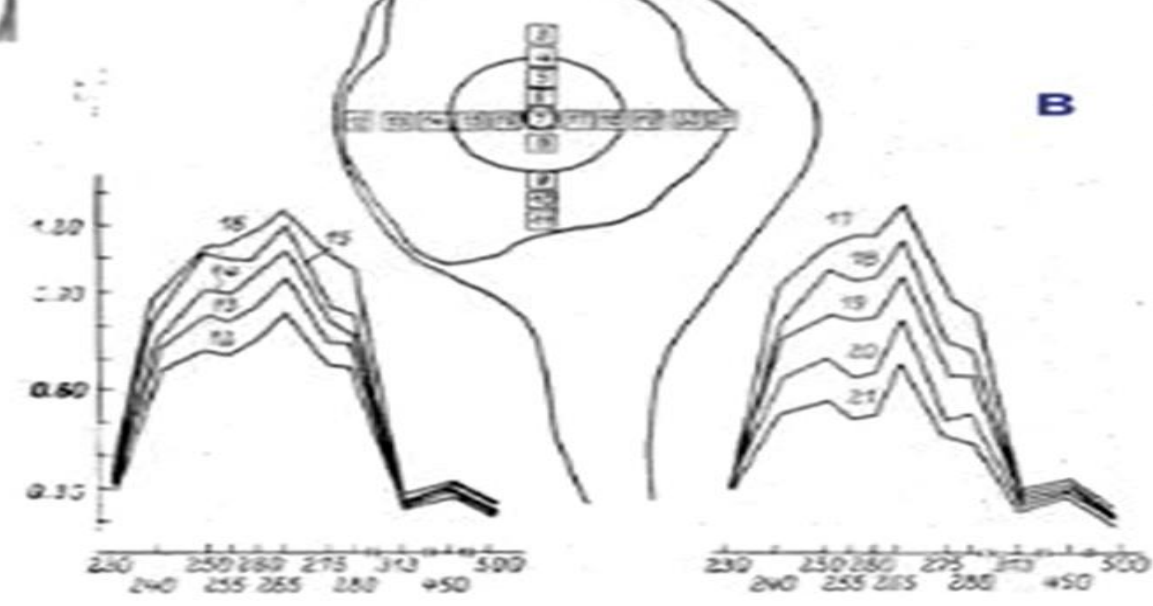
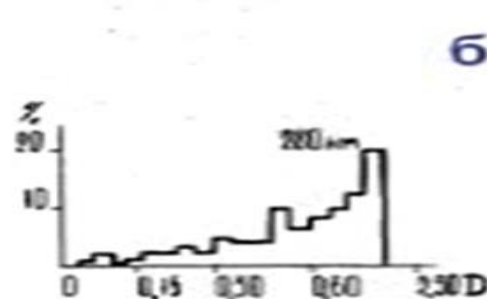
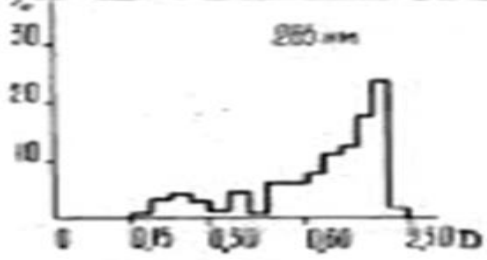
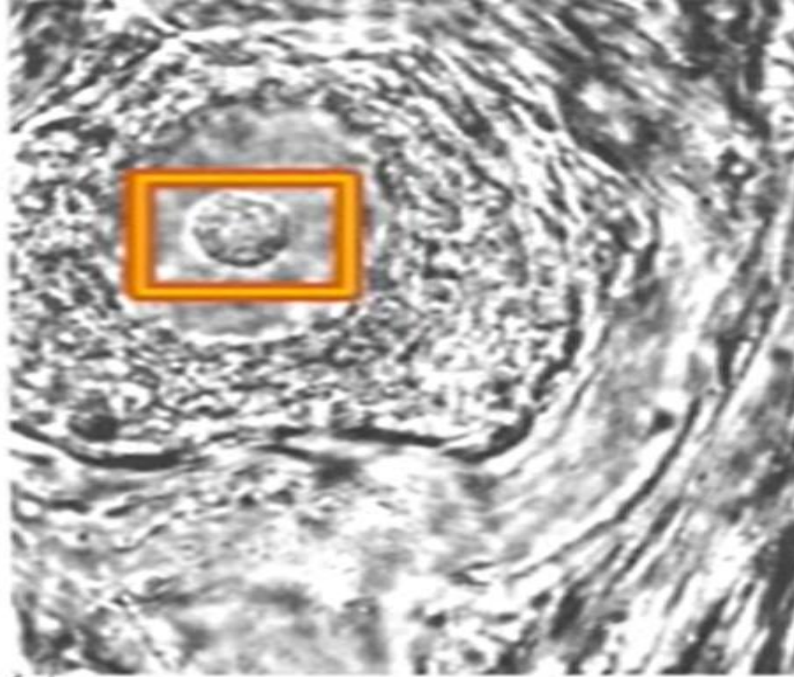
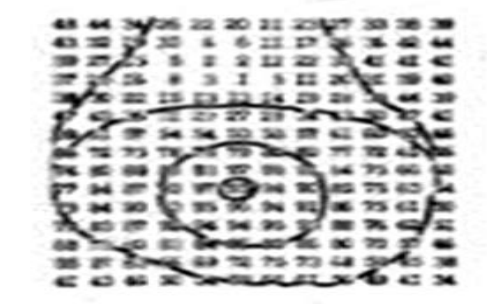
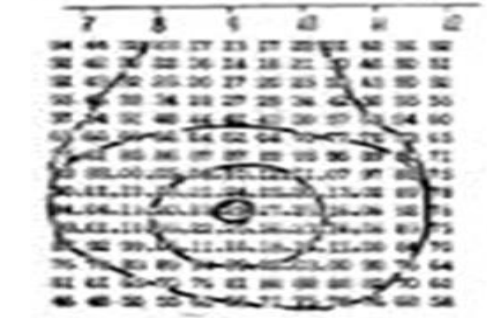
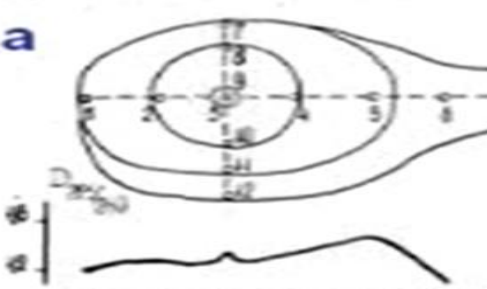
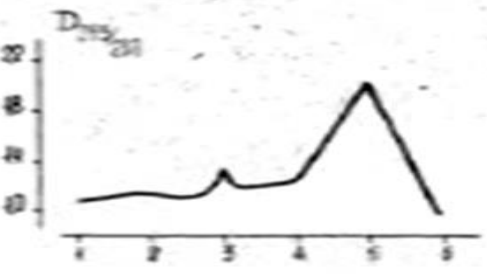
В норме разность температур $\Delta T = T_T - T_{ПВ} \geq +0,4 \text{ C}^\circ$

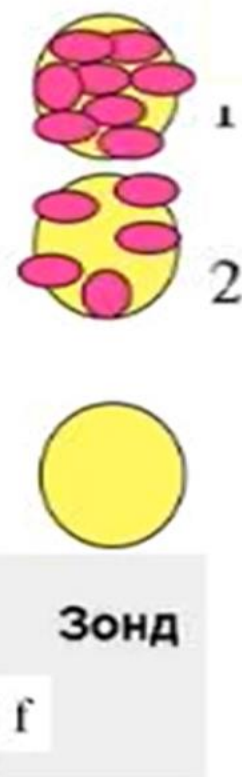
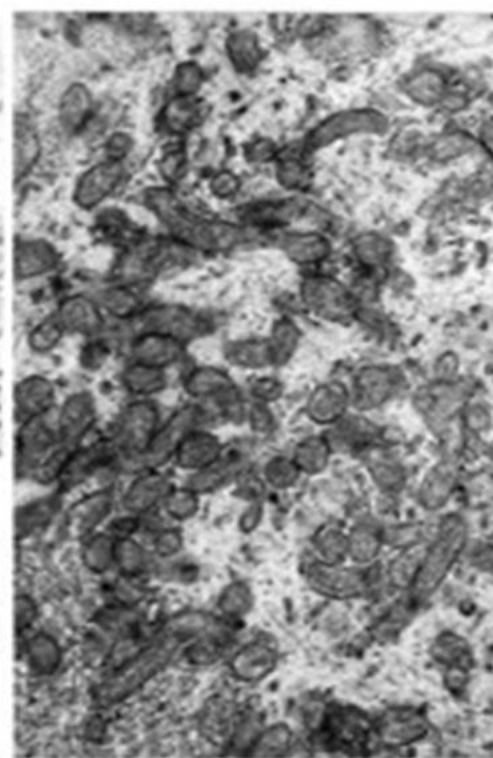
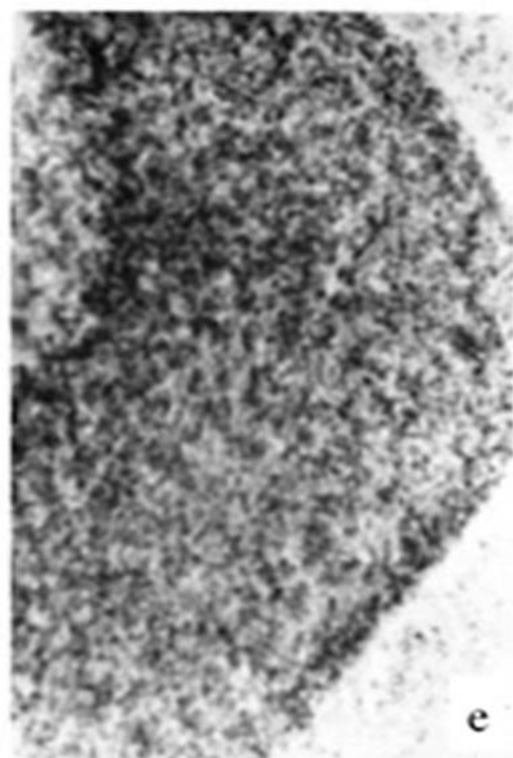
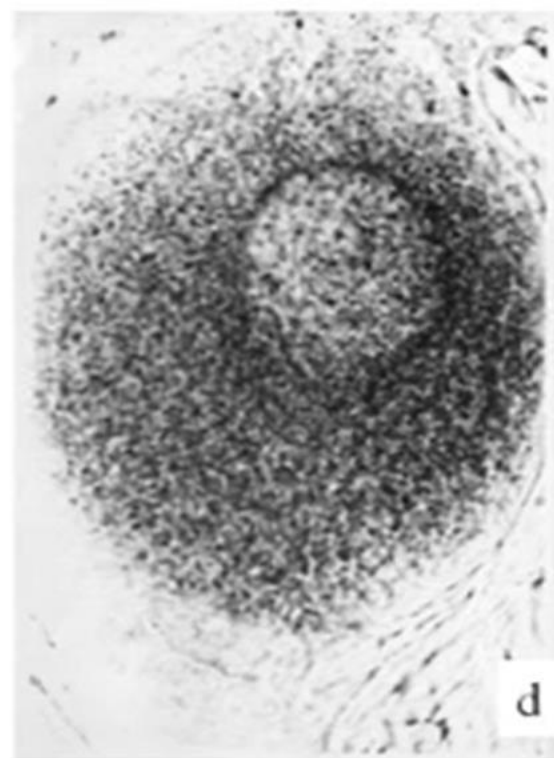
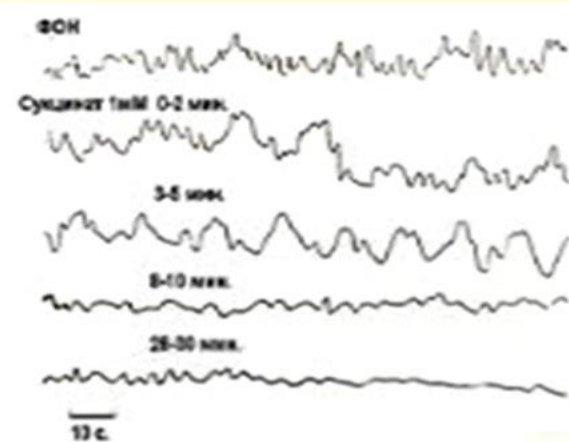
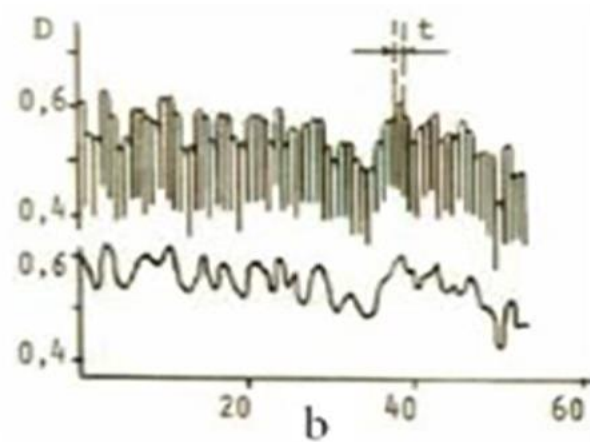


<p>Гель-Золь переход при энергозависимом секвестировании кальция, при увеличении АФК, при поглощении ИК излучения и тепловой диссипации поглощенной энергии других физических воздействий.</p>	<p>Золь-Гель переход при увеличении в цитозоле концентрации кальция, при его диффузии из внешней среды и освобождении из различных внутриклеточных депо.</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Расслабление мышцы. 2. Увеличение метаболизма, увеличение диффузии веществ в 10^7 раз. 3. Синаптическая передача сигнала, распространение нервного импульса. 4. Восприятие внешних физических и химических воздействий. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сокращение мышцы. 2. Торможение метаболизма, снижение чувствительности. 3. Блок передачи сигналов в нервной клетке, блок проницаемости мембран. 4. Генерация акустических и ЭМ полей.

Согласование дискретного спектра периодов ритмов фазовых золь-гель переходов в направлении мультифрактальности между собой и с ритмами внешней среды обеспечивает все свойства жизнедеятельности, включая: 1. возникновение и эволюция жизни на Земле, 2. морфогенез и рост, 3. деление клетки и размножение, 4. саморганизация и избыточный анаболизм, 5. биологическая память и обучение, 6. пассивная и активная адаптация, 7. дифференцировка и канцерогенез, 8. цистирование и анабиоз, 8. все виды внутриклеточного движения, амёбовидного движения и изменения формы клеток, 9. репарация и регенерация, 10. сон, летаргия и зимняя спячка, 11. дегенерация и апоптоз, 12. развитие и старение, 13. телепатия, другие феномены человеческой психики, опережающего отражения, дистантных взаимодействий и рецепции физической природы, 14. эффекты медитации, гипноза, внушения и самовнушения, 15. бионанотехнологии и получение гибридом.

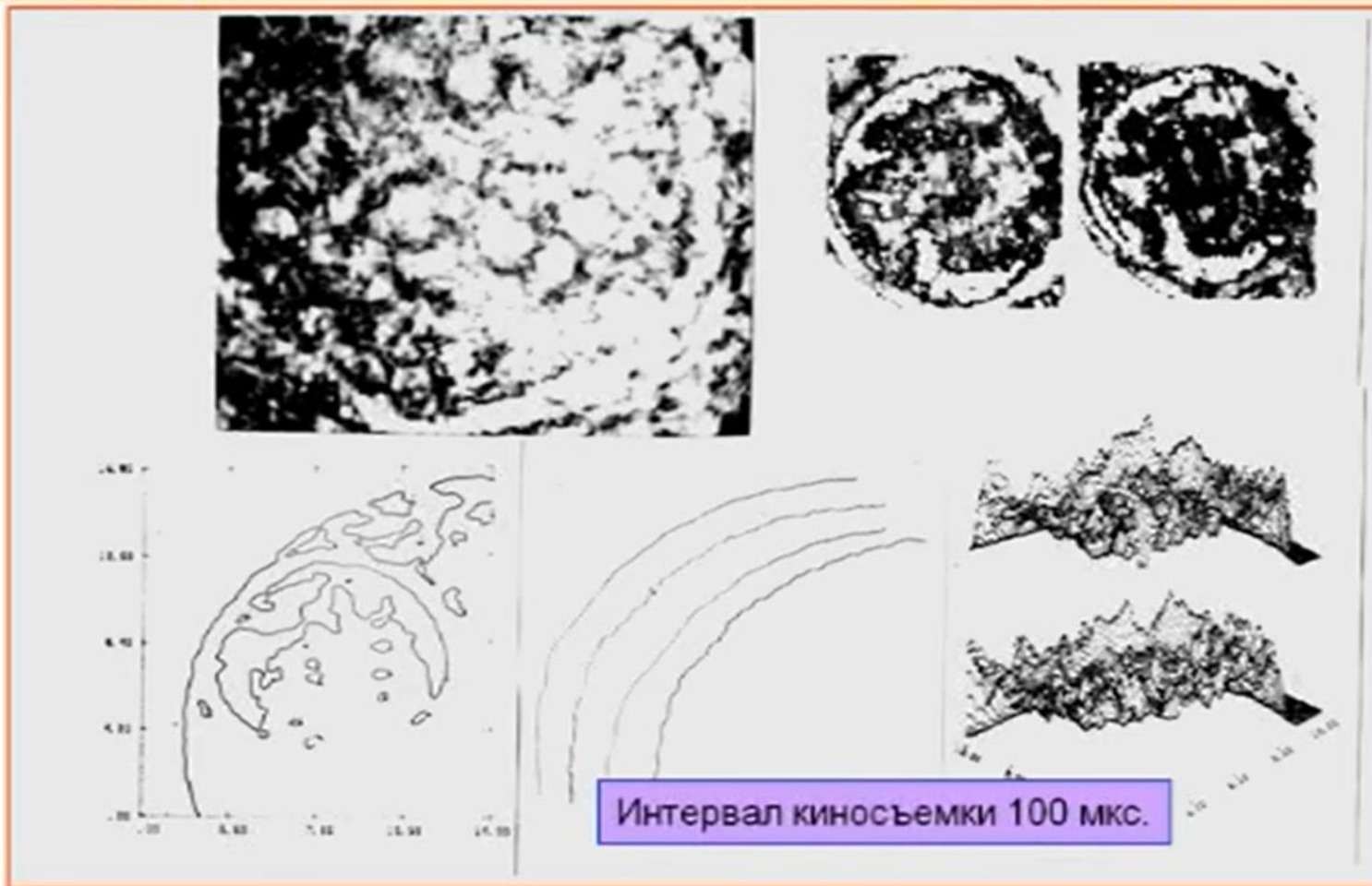
Отношение экстинкций 265 и 280нм (а), гистограммы (б) и спектр поглощения (в) участков живой клетки





Совместно с академиком Прохоровым

Исследование ритмов хроматина в интерфазном ядре живой клетки с лазерным усилением яркости изображения и скоростной микрокиносъемкой (до 100тыс. кадров в сек.). Перспектива – биоуправление функцией генетического аппарата клетки.



- Переход от геля в золь требует энергии для закачивания кальция
- Переход от золя в гель: возникает гидродинамический удар (Нобелевская премия Прохорова)

- Гель-золь переход: крылья бабочки, язык хамелеона. 10-11 000 переходов в минуту
- Грибы при росте до 4 атмосфер

- Многочастотный параллельный резонансный захват (Прохоров)

РИТМЫ ЗОЛЬ-ГЕЛЬ ПЕРЕХОДОВ В КЛЕТКЕ КАК АКЦЕПТОРЫ И РЕЦЕПТОРЫ ВНЕШНИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

Физические воздействия

Первичные акцепторы

$t^{\circ}\text{C}$, pH, $P_{\text{осм}}$

Кровоток

Химические воздействия

Рецепторы клеточной мембраны

H_2O

$^1\text{O}_2$

Гель

Золь

Са депо

Ca_i

ЦН

Pm

Энергетический обмен клетки

МП

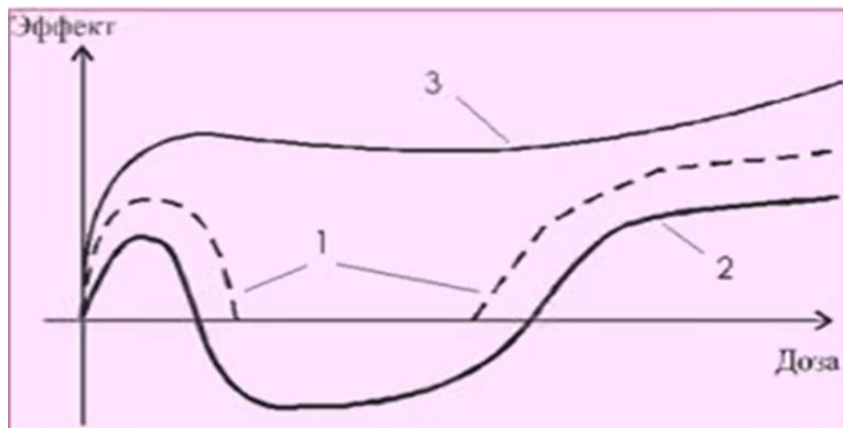
Биосинтез

Функция

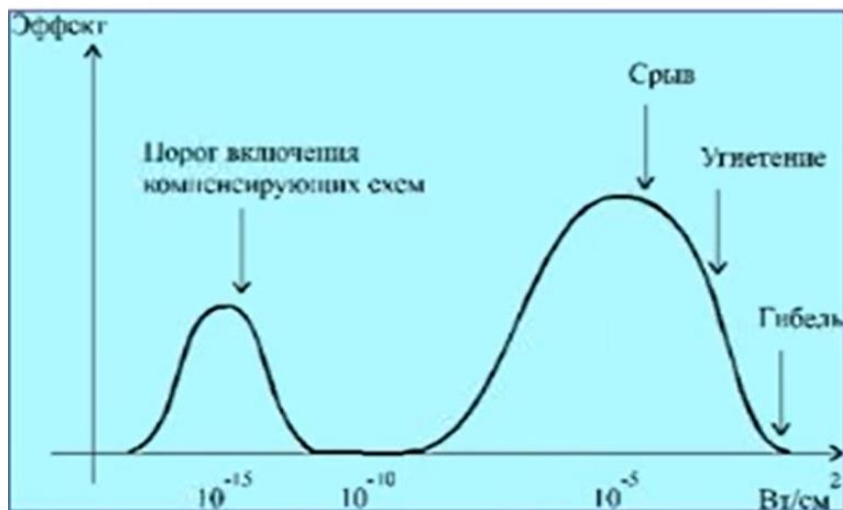


—————> Прямые функциональные связи,
 —————> Обратные связи, —————> Энергетические связи

- Бурлакова химические разведения мультимодальная зависимость от дозы-эффекта.
- Ответ в живых системах не монотонный, а дозозависимый.
- Иерархия ритмов золь-гель переходов
- Золь: более слабое воздействие может дать интегральную реакцию



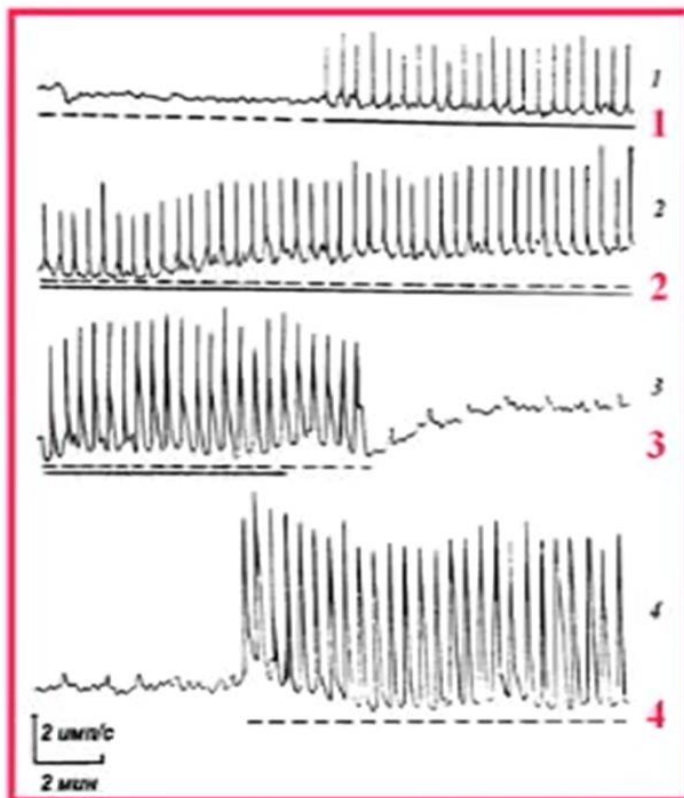
Бимодальность
кривых
«доза-эффект»
для сверхмалых
доз БАД



и для зависимости
физиологического
эффекта от
плотности
мощности СВЧ
облучения

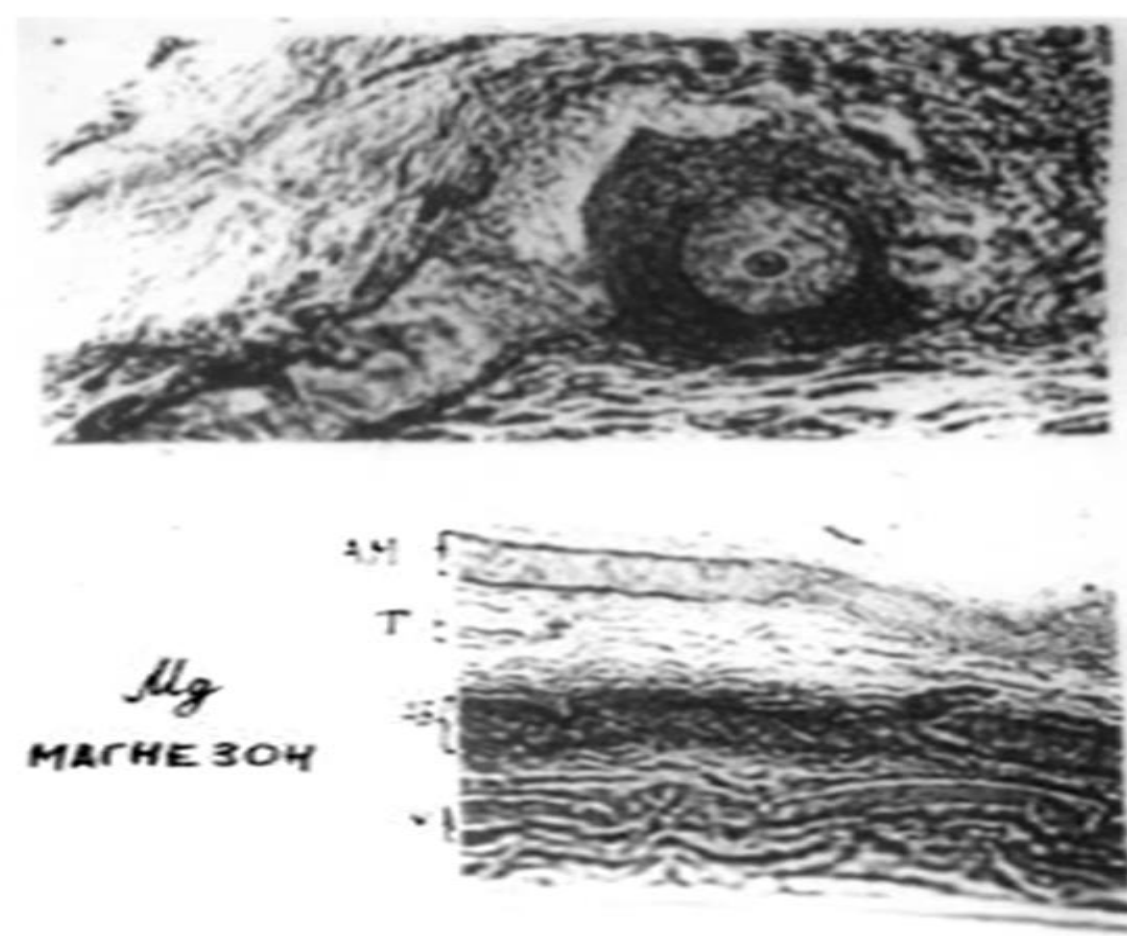
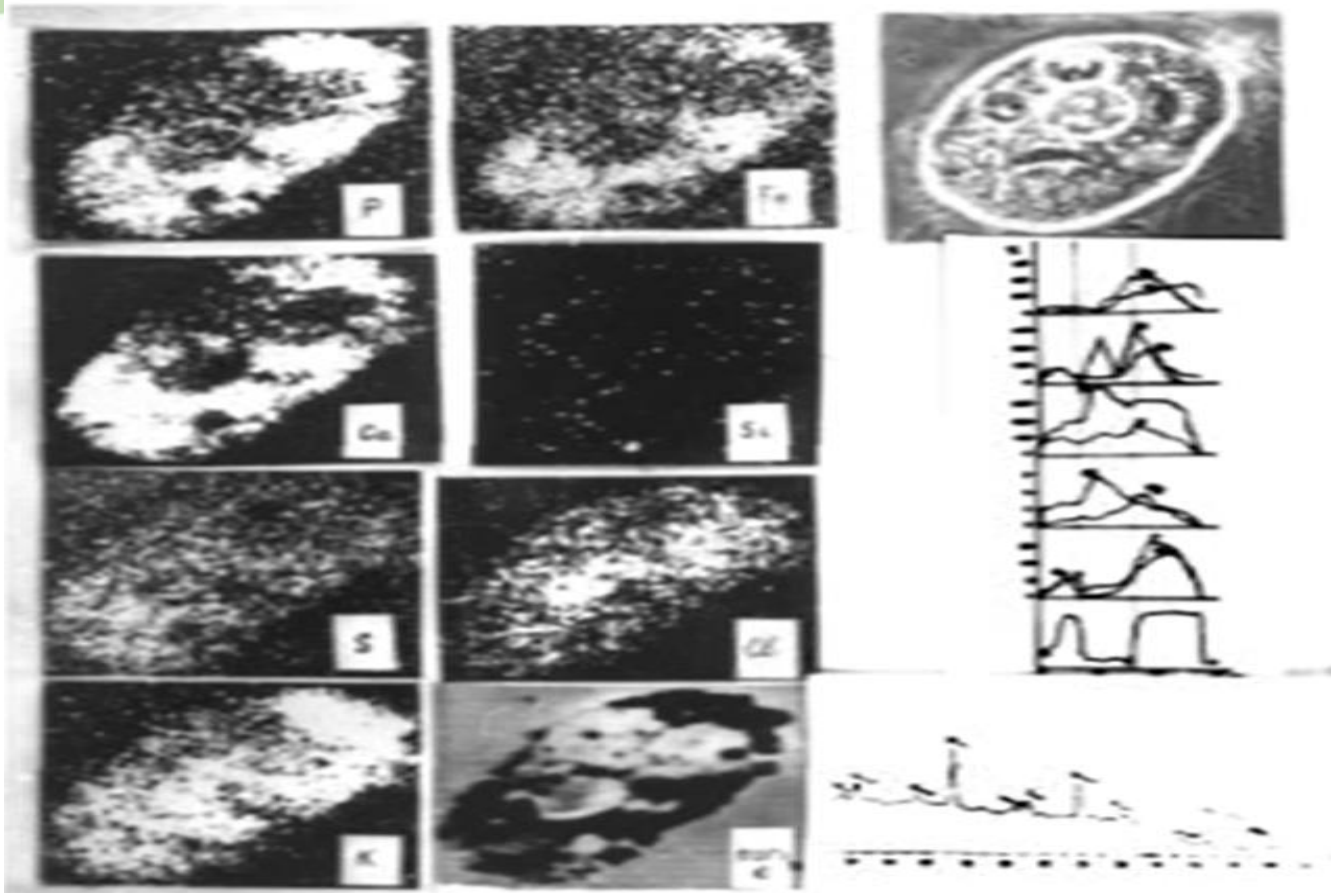
- Фролов РУДН. Изменение ультраструктуры митохондрий в клетках миокарда кролика больше от сезона к сезону, чем при развитии патологии (инфаркт)

Выработка временной связи на одиночном изолированном нейроне после усиления его энергетического обмена



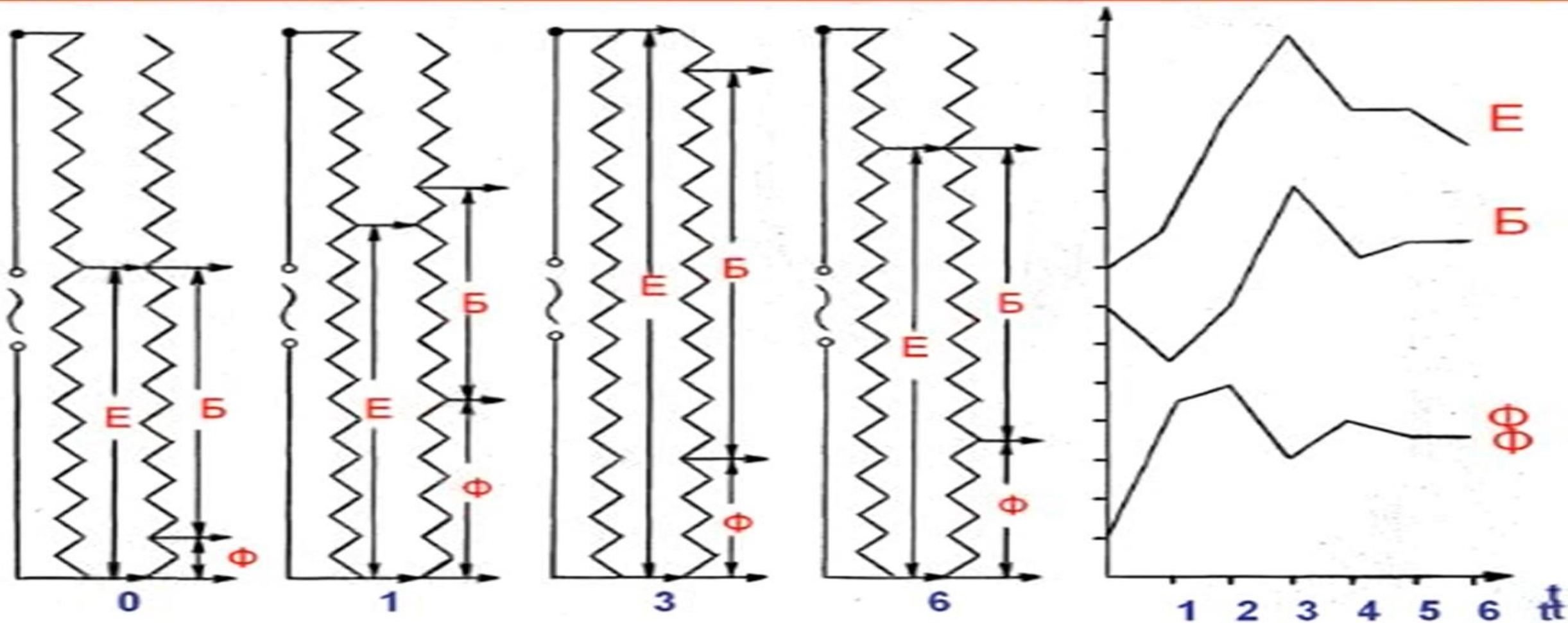
1- частотограмма импульсной активности нейрона при действии пеходно подпорогового электрического (лазерного) воздействия (пунктирная отметка) и подкрепляющего механического раздражения (сплошная отметка),
 2- сочетанное воздействие,
 3- после прекращения подкрепляющего механического воздействия видны ответы на только одно электрическое раздражение и следовые колебания средней частоты после прекращения обоих видов раздражения,
 4- ответы нейрона на включение только ранее подпорогового электрического воздействия

Рентгеноспектральный (электронно-зондовый) микроанализ химических элементов в инфузории и цитохимический анализ магния в теле нейрона и в нервных волокнах речного рака



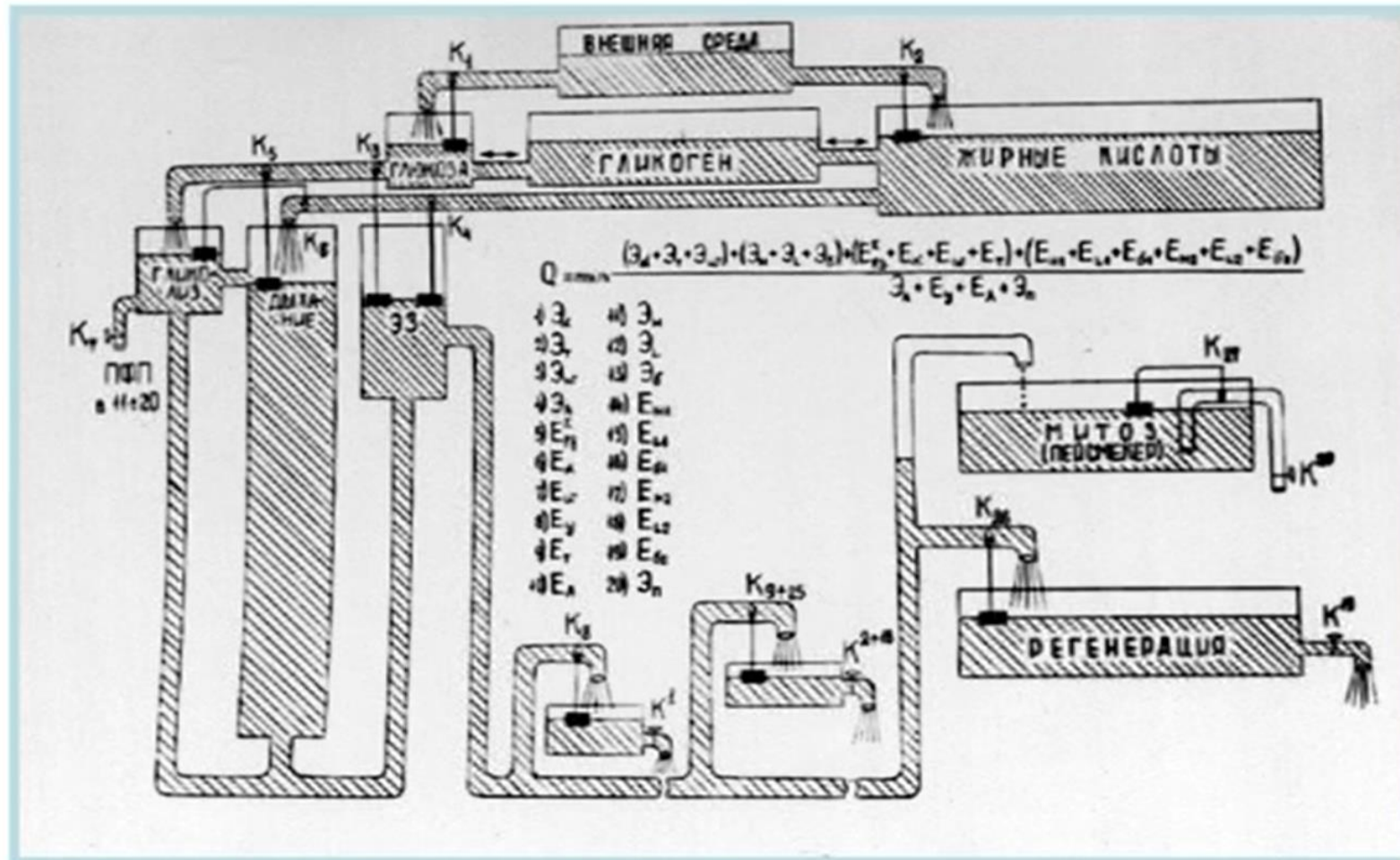
Реостатная модель связи энергетика (Е), биосинтеза (Б) и функции (Ф) нервной клетки в переходном процессе внешнего воздействия.

Инерционность $Б > Е > Ф$. Изменения плотности и скорости потока энергопотребления и энергопродукции определяют энергетическую параметрическую регуляцию функциональной индукции пластических процессов и все варианты экспериментальных связей биоритмов $Ф, Е$ и $Б$.



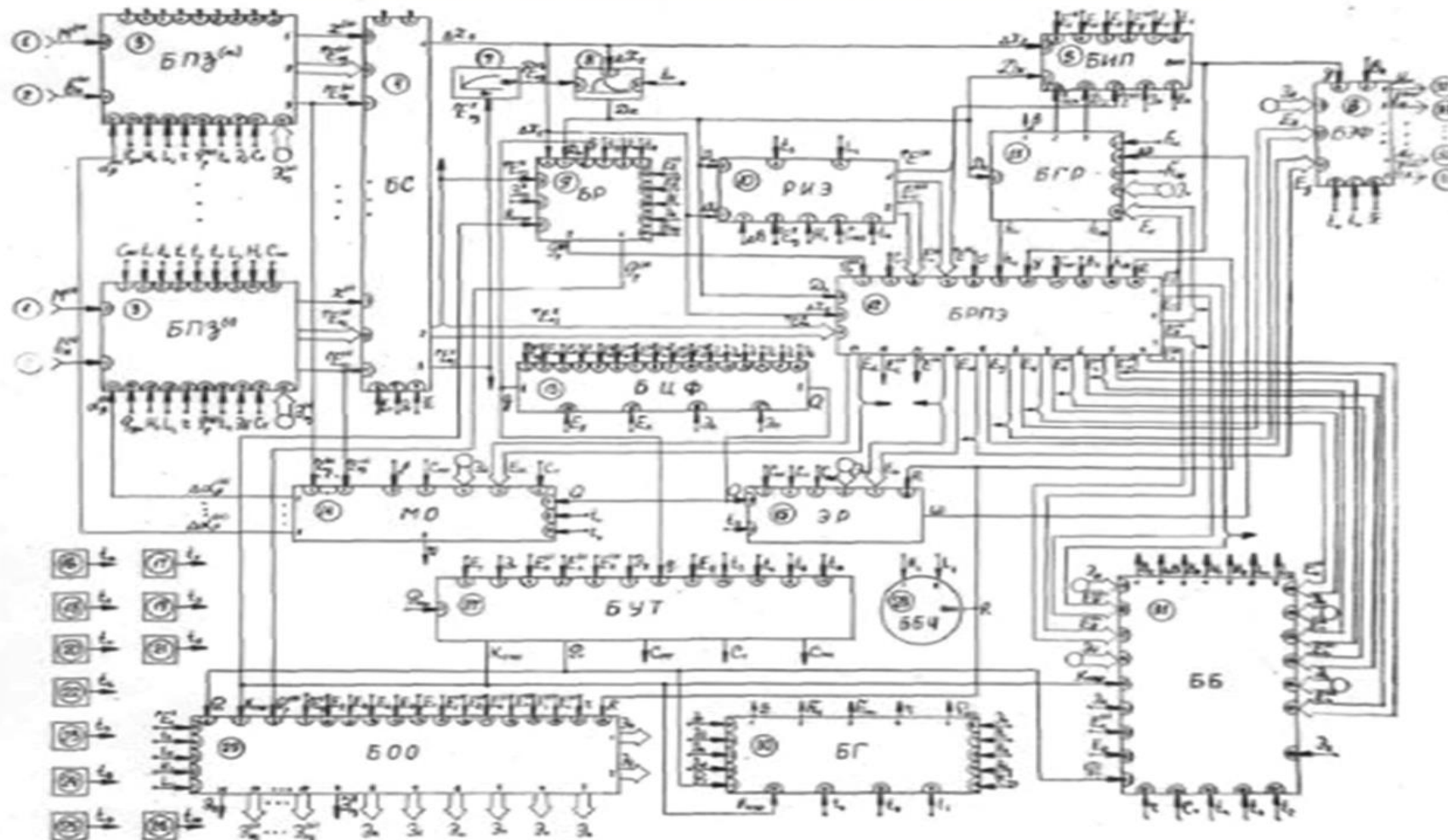
26 колебательных контуров

Гидродинамическая модель энергетической взаимосвязи колебательных процессов в клетке

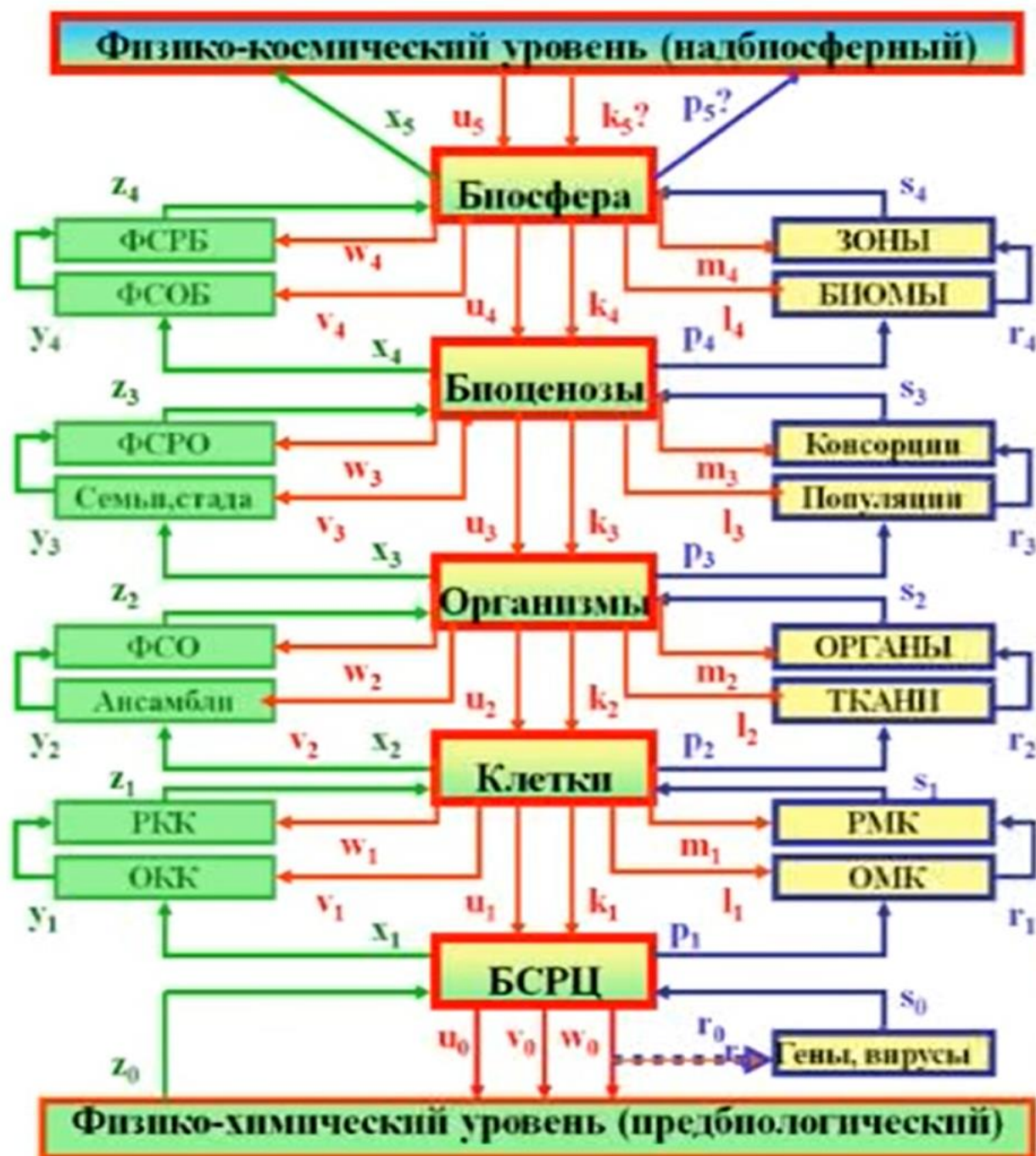


Гринченко диссертация доктора наук

АЛГОРИТМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КЛЕТКИ



Основные уровни биологической интеграции	Энергетические потоки				Периоды колебания или длительность переходных процессов		
	Функция		Структура		Реликтовые	Основные	Координации
	Расход	Вход	Расход	Вход			
↑ БИОСФЕРА ↓ ↑ БИОЦЕНОЗЫ ↓ ↑ ОРГАНИЗМЫ ↓ ↑ КЛЕТКИ ↓			$p_5?$	$k_5?$ m_4 l_4	2.3 млрд. лет 240 млн. лет 24 млн. лет	7.4 млрд. л 740 млн. л 75 млн. л	23 млрд. лет?
	x_5	u_5 w_4 v_4	s_4 r_4 p_4	k_4 m_3 l_3	800 тыс. лет 80 тыс. лет 8 тыс. лет	2.4 млн. л 250 тыс. л 25 тыс. л	7.4 млн. лет
	z_4 y_4 x_4	u_4 w_3 v_3	s_3 r_3 p_3	k_3 m_2 l_2	260 лет 26 лет 2 года 8 мес.	800 лет 82 года 8 лет 4 мес.	25 тыс. лет
	z_3 y_3 x_3	u_3 w_2 v_2	s_2 r_2 p_2	k_2 m_1 l_1	1 мес. 3 дня 8 час.	3 мес. 10 дней 24 час.	10 мес.
	z_2 y_2 x_2	u_2 w_1 v_1	s_1 r_1 p_1	k_1	15 мин. 1.5 мин. 9 с.	50 мин. 5 мин. 30 с.	150 мин.
	z_1 y_1 x_1	u_1 w_0 v_0	s_0	r_0	300 мс. 30 мс. 3 мс.	1 с. 100 мс. 10 мс.	3 с.
	z_0	u_0			100 мкс.	300 мкс.	1 мс.



Уровни эволюционной интеграции биосистем

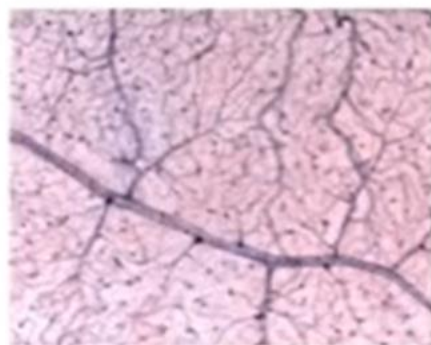
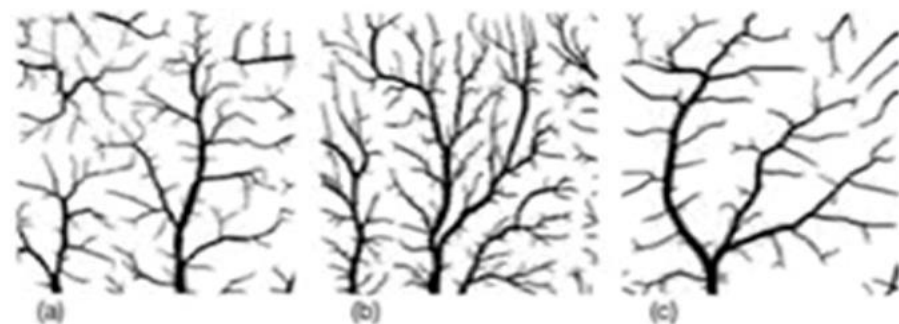
Основные уровни:
 Биосфера, Биоценозы, Организмы, Клетки, БСРЦ-биосинтетические саморедуплицирующиеся

Промежуточные функциональные уровни: ФСРБ-функциональные системы разнородных биоценозов, ФСОБ - функциональные системы однородных биоценозов, ФСО-функциональные системы организма, РКК-разнородные компартменты клетки, ОКК-однородные компартменты клетки.

Промежуточные структурные уровни: РМК-разнородные микроструктуры клетки, ОМК -однородные микроструктуры клетки.

Энергетические потоки на: x, y, z -функциональные и p, q, r, s -структурные изменения u, v, w -параметрическую регуляцию функции, k, l, m, n -параметрическую регуляцию структуры.

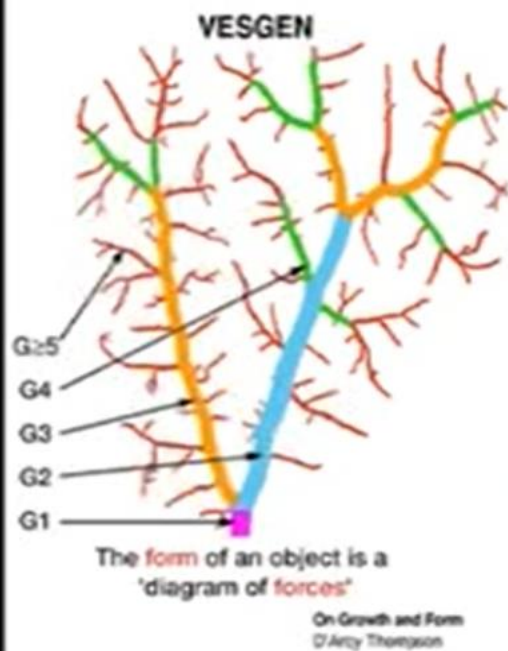
Фрактало-подобные структуры в теле человека



Ветвление сосудов



Модель фрактала и диаграмма сил

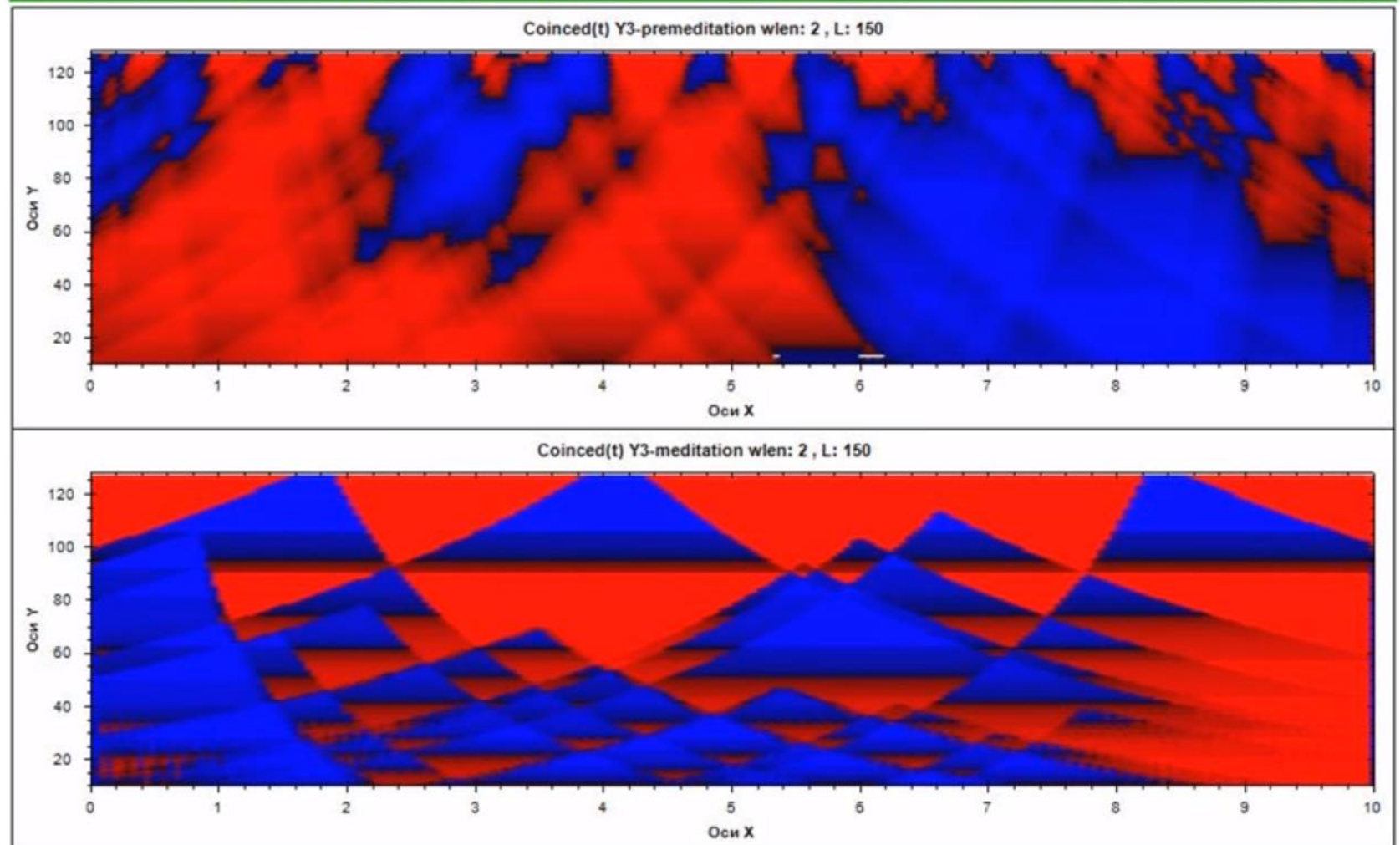


Фрактал ДНК

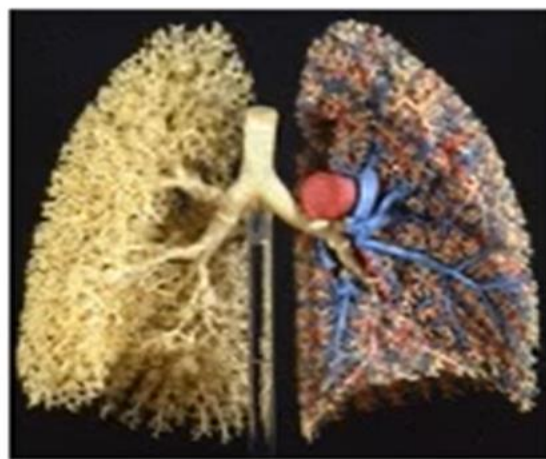
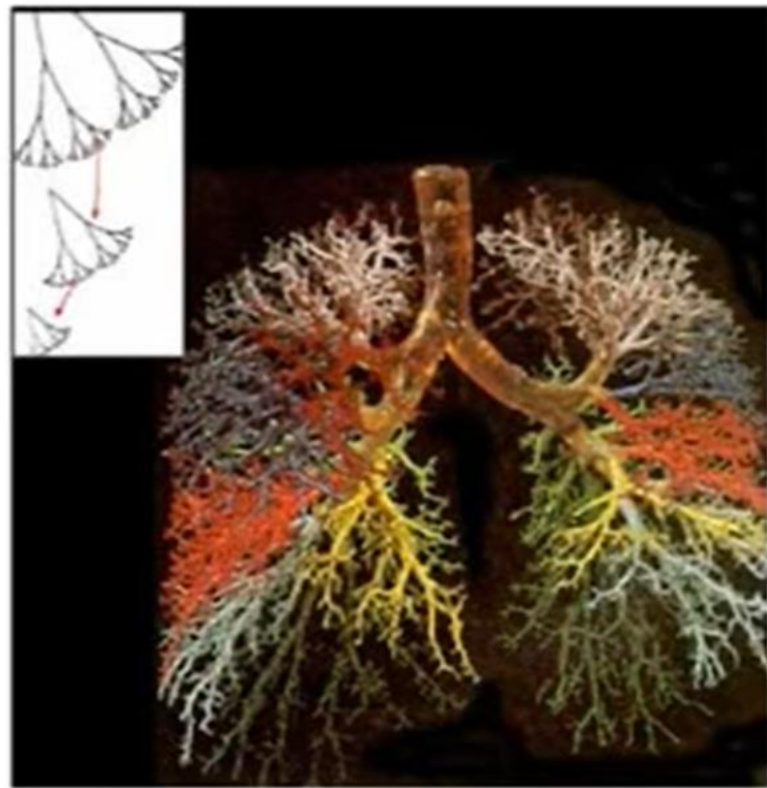
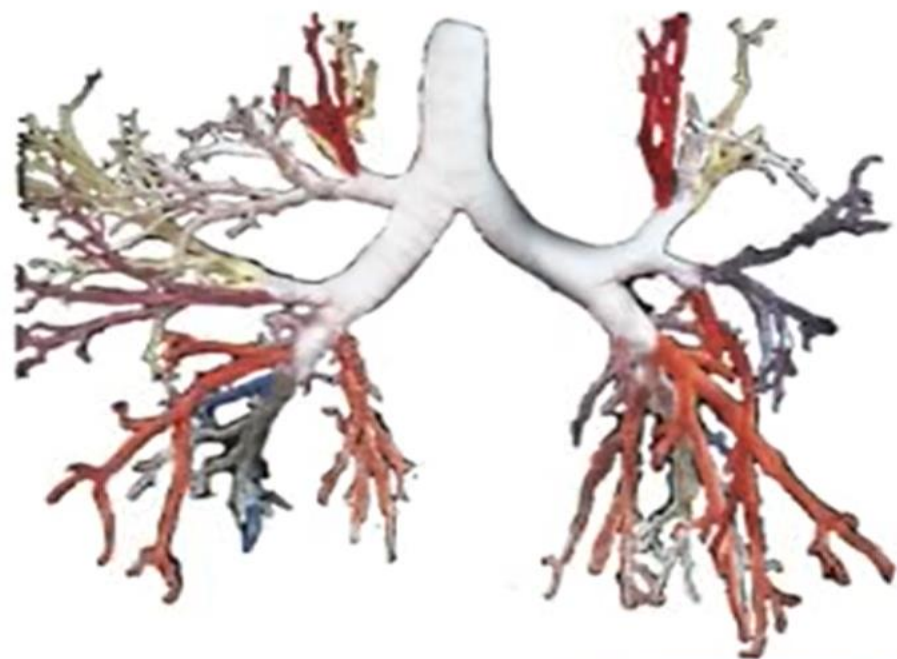


Складки и ворсинки кишечника

Влияние йоговской дыхательной гимнастики на иерархию биоритмов
межпульсовых интервалов (увеличение фрактальности и упорядоченности)



Фрактало-подобные структуры в теле человека



Бронхиальное дерево
и фрактальная
геометрия легких



Биоуправляемая хронофизиотерапия

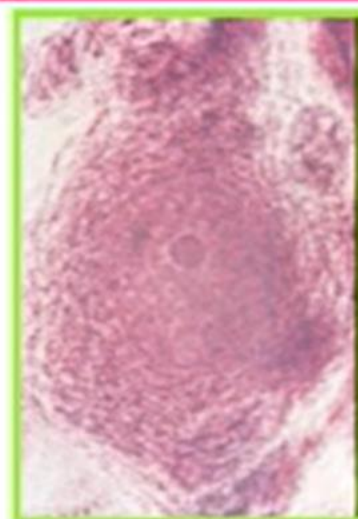
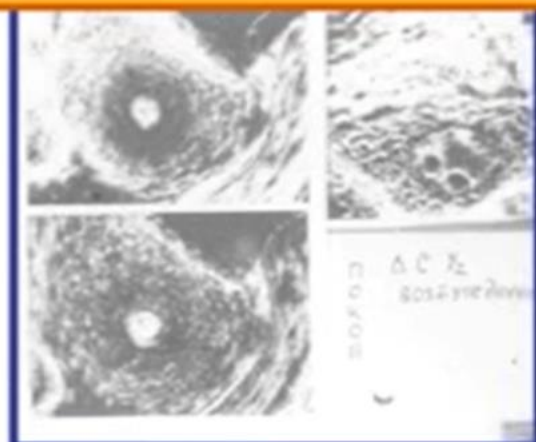
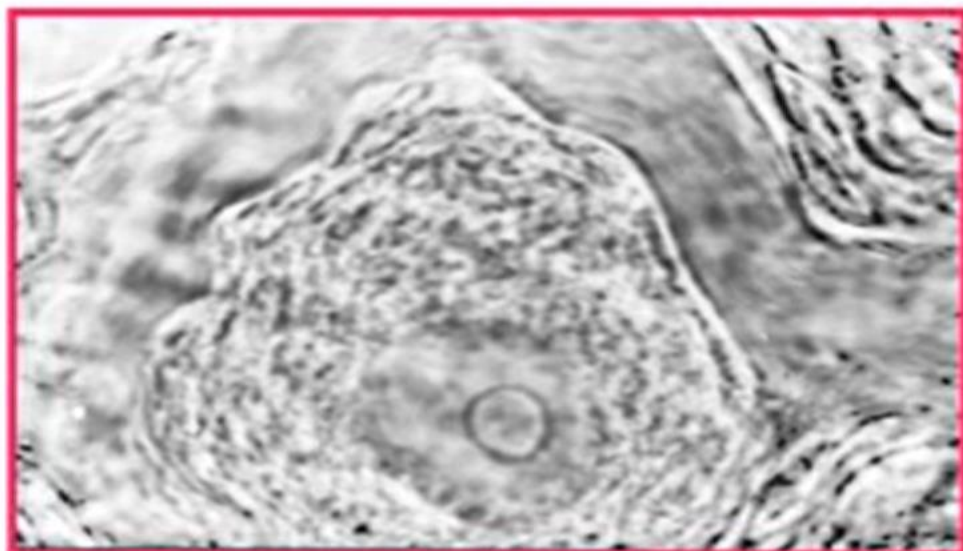
- Методы биоуправляемой хронофизиотерапии [3] основаны на синхронизации и (или) модуляции лазерного и других физиотерапевтических воздействий с фазами увеличения кровенаполнения ткани по сигналам с датчиков пульса и дыхания пациента. Эти методы позволяют не только согласовать с ритмами центрального кровотока уровень кровотока в области патологии, но и нормализовать спектр ритмов микроциркуляции крови. Резко расширяется терапевтический диапазон интенсивности, исключаются передозировка, побочные и компенсаторные реакции в других органах. Увеличивается интегральная целостность организма. За счет образования тканевой памяти на вдох увеличивается стабильность лечебного эффекта. Исключается адаптация, нормализуются ритмы вегетативного статуса и клеточный иммунитет, что важно для профилактики заболеваний, негативных реакций на магнитные бури и стресс. Синхронизация с фазами выдоха и диастолы позволяет снизить эффективную мощность хирургических лазеров, электрокоагуляторов, увеличить избирательность деструкции опухолей и кожных дефектов, уменьшить зоны некроза и тепловой денатурации окружающей здоровой ткани.
- Устранение же десинхронозов и излечение различных заболеваний оказалось наиболее эффективным при усилении естественного механизма саморегуляции организма, а именно распределения центрального кровотока в соответствии с уровнем функциональной активности органов, в том числе вызванной физиотерапевтическим воздействием на зону патологии в ритмах центрального кровотока по сигналам с датчиков пульса и дыхания пациента. Разработанный нами метод биоуправляемой хронофизиотерапии позволяет согласовать уровни и кинетику энергетических (ритмы центрального кровотока) и функциональных процессов. Устранение десинхронозов этим методом основано на синхронизации физиотерапевтических воздействий с ритмами центрального кровотока по сигналам с датчиков пульса и дыхания, установленных на теле пациента. Кроме медицины данный метод может найти широкое применение в ветеринарии, спорте, косметологии.

Биоуправляемая хронофизиотерапия

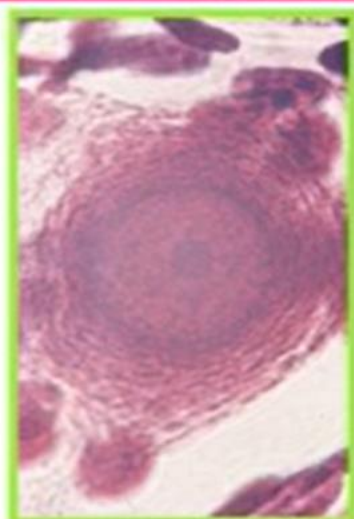
- Необходимость учета фазы околосуточного ритма для прогнозирования результата детально изучена для медикаментозной терапии школой проф. Р.М. Заславской. Например, прием гипотензивного средства в фазе подъема артериального давления или в фазе его снижения вызывает не только разный по величине ответной результат, но может иметь другой знак реакции. Та же закономерность изучена и детально исследована в случае бальнеологических процедур. Принятие различных лечебных ванн в первую и во вторую половину дня в зависимости от соотношения симпатического и парасимпатического тонуса пациента вызывает не только разный о величине, но и по знаку реакции эффект. Одно и тоже воздействие в разное время суток может либо улучшать состояние пациента или даже ухудшать, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях.
- Различие направленности ответной реакции пациента на одно и тоже физиотерапевтическое, медикаментозное и иное внешнее воздействие показано в хронобиологии для разных фаз и других биоритмов человека: сезонных, лунных, недельных, околочасовых, биоритмов дыхания и сердечных сокращений. Объясняется это эволюционной адаптацией временной организации организма человека к временной организации внешней среды, которая обеспечивает устойчивость и динамических гомеостаз всех систем организма. На следующем слайде показан общий механизм естественного природного поддержания гармония биоритмов в организме и адекватные этому механизму методы хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии.



Зависимость направленности реакции клетки (объема, агрегации ретикулума и золь-гель структур) от исходного уровня ее энергетики (фазы биоритма **+E** или **-E**)



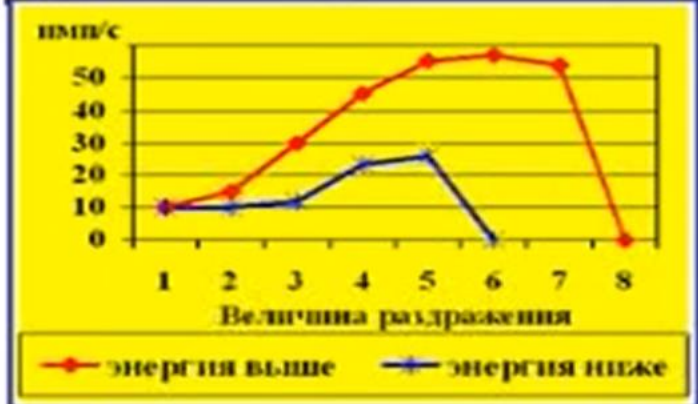
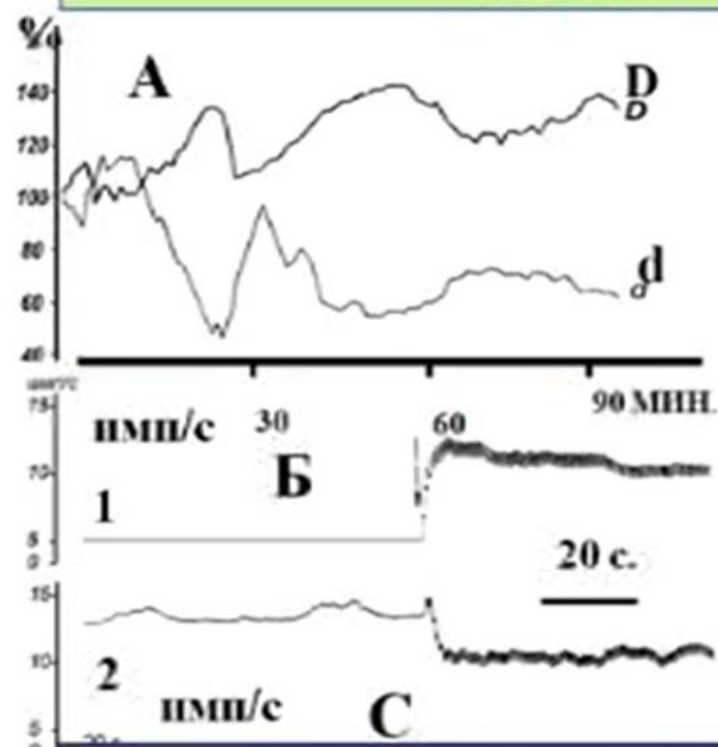
+E



-E

При исходно высоком энергетическом обмене (**+E**) увеличивается объем клетки и уровень золь относительно геля, агрегация ретикулума и концентрация кальция в цитозоле уменьшаются.

Зависимость функциональных и биосинтетических реакций клетки от фазы энергообеспечения



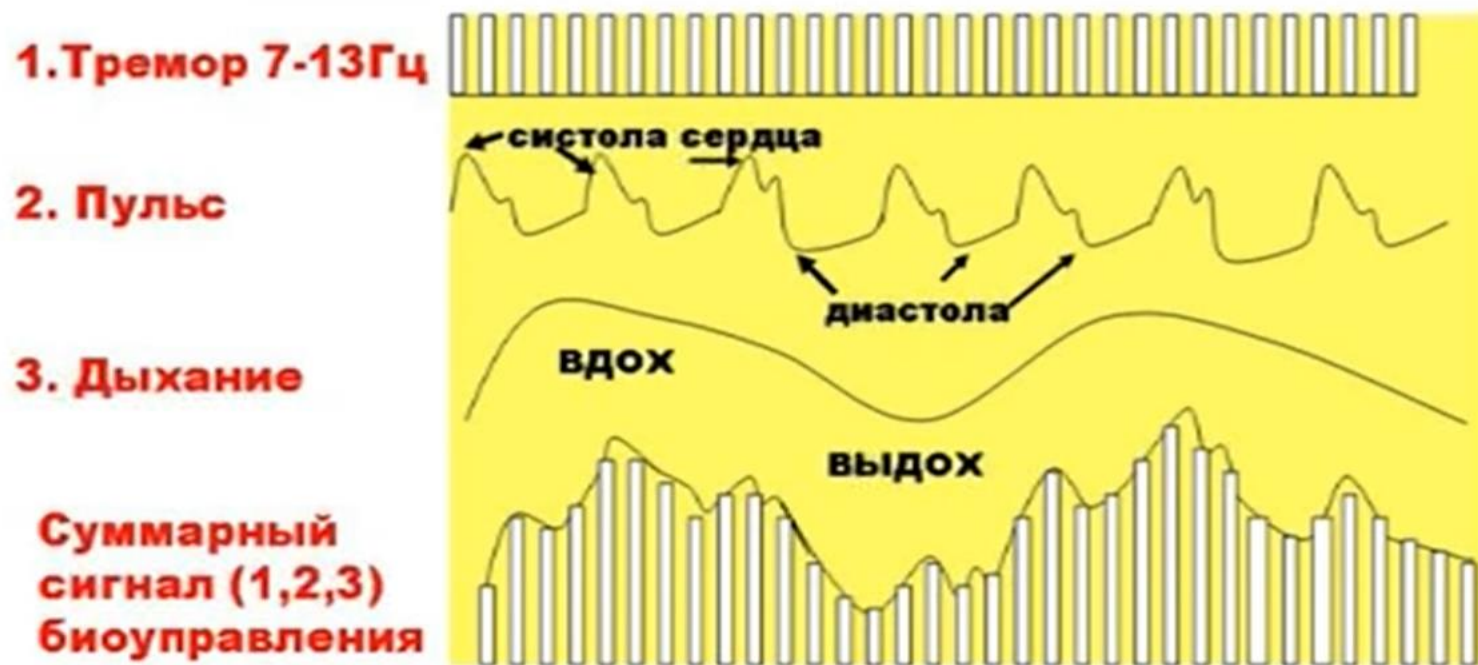
А Колебания микрогетерогенности (d) и среднего поглощения (D) при длине волны 265 нм в теле нейрона при возбуждении. Снижение d означает увеличение золь относительно геля при уменьшении агрегации митохондрий и ретикулума и соответствует увеличению концентрации РНП.

Б Частотограммы импульсной активности нейрона при раздражении с частотой 1/с. 1- после предварительной активации энергетического обмена умеренным возбуждением в течение 10 мин. 2- сразу после увеличения исходной частоты без активации энергетики.

В Частотограммы импульсной активности симметричных нейронов в фазе повышения энергетического обмена и в фазе снижения энергообеспечения. Порог реакции ниже, а блок импульсации наступает при большей силе раздражения, если энергия выше.

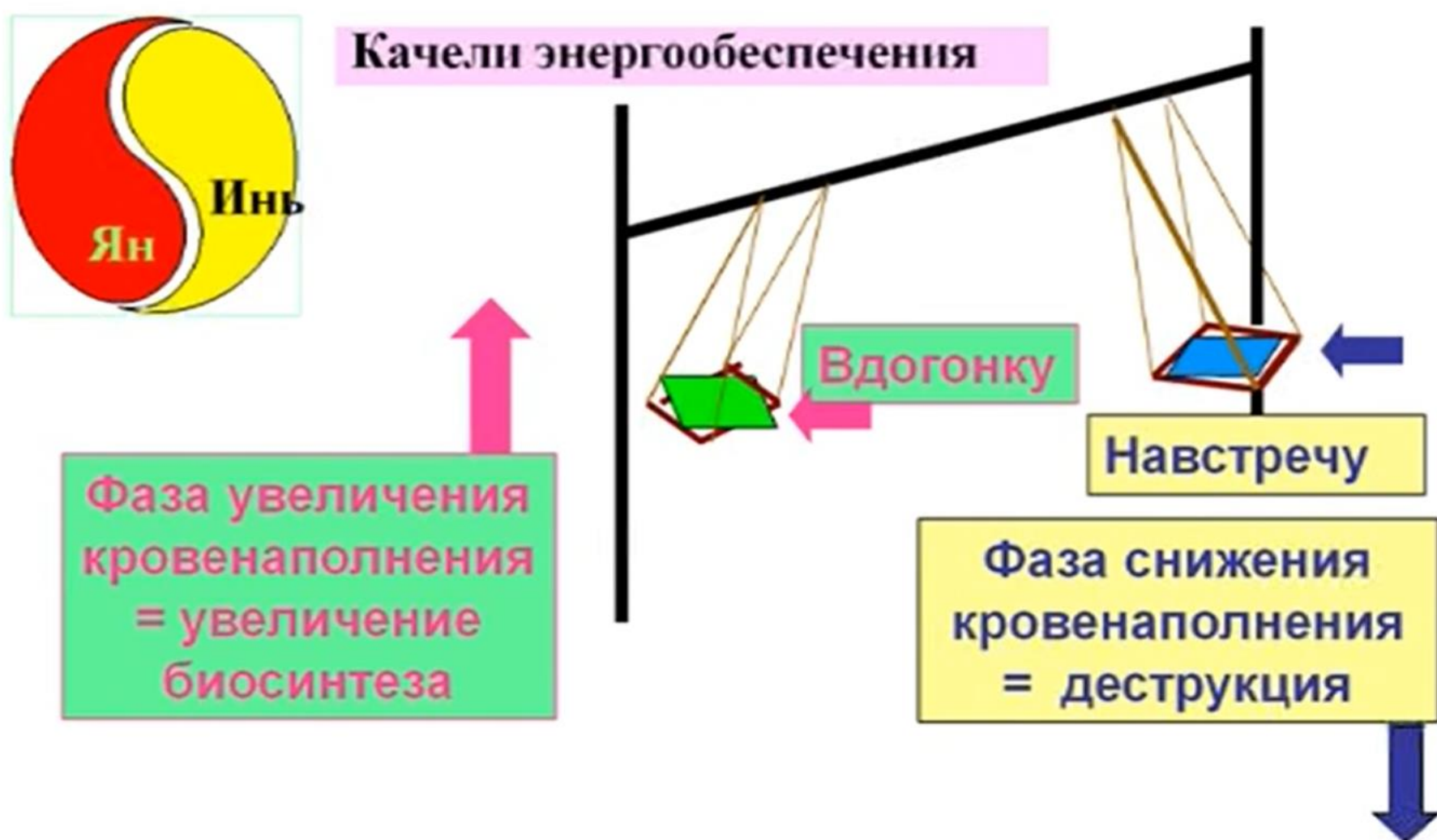
- Выпускаемые в настоящее время в России и за рубежом серийные аппараты для физиотерапии разрабатывались инженерами без учета цитологических и физиологических механизмов действия физических факторов на живой организм, исходя из удобства схемотехнических решений, поэтому они не могут гарантировать и прогнозировать лечебный эффект для всех пациентов. Рекомендуемые в разных руководствах, например плотности мощности лазерного воздействия при одних и тех заболеваниях, отличаются на порядки. Биосистемы потому и надежны, что способны ускользать от воздействий с постоянной частотой. Они нечувствительны к механическому одночастотному резонансу, даже к частоте, равной средней для биосистемы. Как показано нами в прямых экспериментах, биорезонанс основан на многочастотном параллельном резонансном захвате и соответствует инвариантному соотношению в иерархии периодов биоритмов целостной биосистемы. Чтобы прогнозировать и гарантировать нужную направленность процессов в клетке – усиление энергетических и пластических процессов, биосинтеза, внутриклеточной регенерации, репарации и тканевой пролиферации, либо, наоборот, усиление деструктивных процессов в клетке относительно восстановительных, вплоть до индукции апоптоза, необходимо учитывать фазу ритма энергетического обеспечения ответных реакций клетки. Прямые доказательства зависимости направленности ответных реакций от фаз биоритмов энергетики, полученные нами в экспериментах на живой клетке, были подтверждены на тканевом и органном уровнях человека и животных. Условием избирательного усиления биосинтетических процессов, как основы лечебного эффекта, оказалась синхронизация физического воздействия с фазами увеличения кровенаполнения ткани, т.е. с фазами ритмов вдоха и систолы сердца, когда открываются капилляры вблизи клеток с наибольшей в данный момент чувствительностью и увеличивается транспорт в них энергетических субстратов и диффузия кислорода.

Соотношение 1-2-3 глубин амплитудной модуляции физиотерапевтического воздействия меняют в зависимости от характера патологии (гипоксия, артериальная или венозная гиперемия) и наличия дисбаланса артериальной и венозной частей капиллярного русла



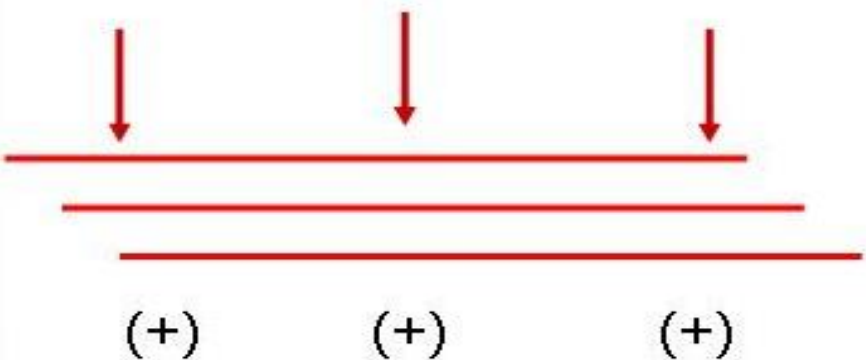
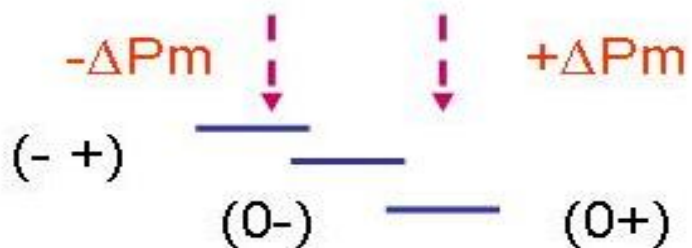
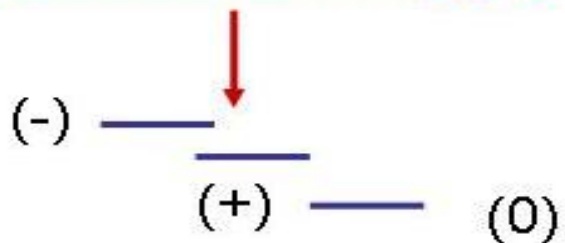
Наоборот, биосинхронизация физических воздействий по сигналам с датчиков пульса и дыхания, установленных на теле пациента, в фазах выдоха и диастолы сердца тормозит биосинтез, восстановительные процессы и стимулирует деструктивные. Обычная физиотерапия как лотерея удачных и неудачных ударов навстречу или вдогонку этим качелям не дает определенный результат, может одним пациентам помочь, а другим или тому же пациенту в другое время при казалось бы эффективных найденных параметрах даже навредить

**Зависимость знака ответной реакции от
исходного состояния и фазы ритма энергетики
клетки, ткани, органа, организма**



- Биосинхронизация физических воздействий с фазами уменьшения кровенаполнения ткани оказывается целесообразной при использовании фотодинамической терапии опухолей, электрокоагуляторов, хирургических лазеров, массажеров с целями устранения целлюлита и при других деструктивных воздействиях. При такой биосинхронизации нужный эффект достигается при меньшей плотности мощности, так как воздействия приходятся на фазы ритмов снижения теплоемкости и теплопроводности ткани. Снижение эффективной плотности мощности уменьшает стоимость хирургического лазера, рентгеновского или другого лучевого источника, улучшает косметический эффект, уменьшает зону некроза и тепловой денатурации окружающей здоровой ткани при удалении кожных дефектов или опухоли. Биоуправление может производиться с помощью последовательно подключаемого сильноточного реле или для физиотерапевтических воздействий путем биомодуляции по входу внешней модуляции, по питанию или на выходе источника физических воздействий.
- **В режиме биоуправления терапевтический диапазон интенсивности расширяется в десятки и сотни раз. Более слабые воздействия становятся эффективными, а более сильные еще не вызывают передозировки и негативных реакций**

0,1-----10 мВт/см²

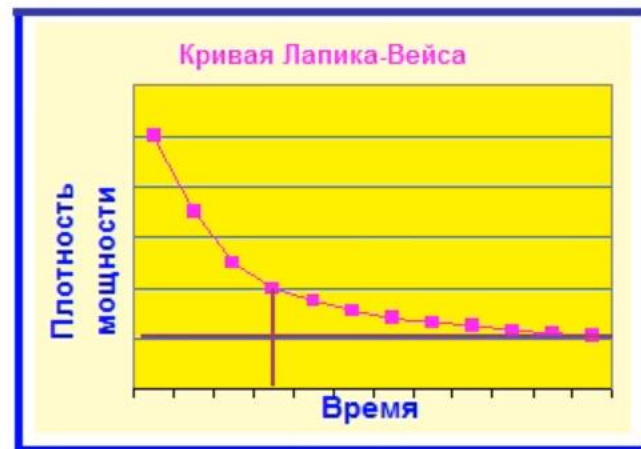


Терапевтический диапазон интенсивности (средней плотности мощности P_m) в разное время суток (утром, днем и вечером, сдвиг линий относительно используемой P_m) при обычной лазерной терапии без поправки на изменение соотношения поглощения и отражения (1), то же с учетом этих поправок $-\Delta P_m$ или $+\Delta P_m$ (2) и биоуправляемой (3) лазерной терапии (три стрелки – разные P_m). (-) – негативный эффект, передозировка, (+) – положительный лечебный эффект, (0) – отсутствие эффекта

Несущая частота, соответствующая параметру максимума образования синглетного кислорода 22,5 кГц, а пиявка, когда сосёт кровь генерирует ультразвуки с частотой 45 кГц (параметрический резонанс 22,5)

Много лет существует метод фотодинамическое терапии, когда красным лазером (к сожалению нет фотосенсибилизаторов, которые дают максимум поглощения в инфракрасном диапазоне) облучаются опухоли, и происходит разрушение за счёт синглетного кислорода.

Критерии оптимальности параметров лазерной терапии



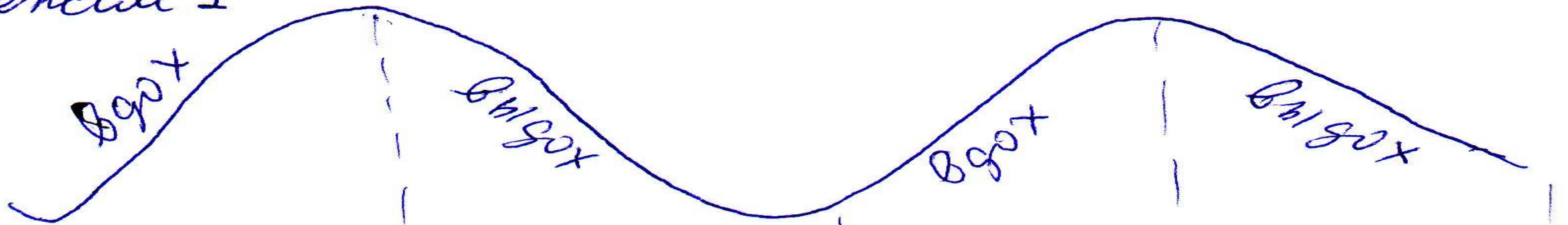
Выполняется ли закон Бувена-Роско?

Оптимальны параметры только в режиме биоуправления. Факторный анализ значений E_c , T , S , λ не корректен из-за неаддитивности реакций ответа. Биорезонанс возможен только при многочастотной биоритмологической биосинхронизации.

Критерии оптимальности параметров лазерной терапии	Эффект воздействия лазера $0,3 \text{ Дж/см}^2 = E_c \text{ мВ/см}^2 \times T_{\text{мин}}$		
	0,5x10	1x5	5x1
Переход части геля в золь	нет	+	++
Активность СОД	+	+	нет
Уровень микроциркуляции	нет	++	+
Продукция Т-лимфоцитов	нет	++	+
Нормализация ЧП/ЧД	++	+	нет
Фрактальная размерность ЧП	++	+	нет

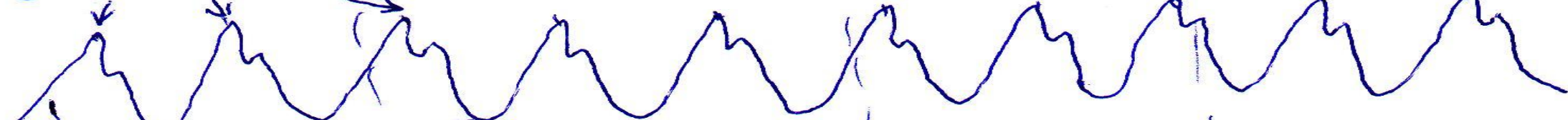


Ренеш 1



Систола

диастола



лазер



22,5 кГц лазер

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ И ПРОФИЛАКТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ИХ ХРОНОДИАГНОСТИКА И БИОУПРАВЛЯЕМАЯ ХРОНОФИЗИОТЕРАПИЯ

С.Л. Загускин НИИ физики ЮФУ, г. Ростов-на-Дону

Формы и смыслы времени. Сб. научн. Тр. /под ред. В.С. Чуракова,
сер. Библиотека времени. Вып 7. Новочеркасск: Изд-во «НОК», 2010.
С. 198-209.

Хронобиология рака

- Причины превращения нормальной клетки в раковую разнообразны и достаточно хорошо изучены. Это различные внешние физические и химические мутагены, канцерогены, вирусы. Нарушения нормального деления клетки и работы генома клетки возможны и при внутренних причинах нарушениях метаболизма и функции в организме человека. Общим же признаком канцерогенеза и малигнизации ткани при любых причинах превращения нормальной клетки в раковую клетку является десинхроноз, т.е. рассогласование между ритмами внутри этой клетки или ее ритмов с ритмами других клеток окружающей ткани. Рассогласование ритмов означает нарушение информационных связей между раковой клеткой и другими клетками организма. Если клеточный иммунитет ослаблен, раковая клетка не может подвергнуться апоптозу. Она становится нечувствительной не только к Т-лейкоцитам (хелперам), но и к сигналам таких же клеток окружающей ткани. Окружающие клетки, не принимая привычные сигналы от клетки, превратившейся в раковую, реагируют на их отсутствие как на тканевой дефект типа раны, которую необходимо закрыть. В результате они стимулируют раковые клетки к делению. Не получая тормозящих сигналов обратной связи, опухоль растет в размерах, приобретая преимущества в снабжении метаболитами и росте дополнительных капилляров. Хирургическое удаление раковой опухоли и химиотерапия далеко не всегда эффективны, так как конкретные причины десинхронозов других клеток могут сохраняться. Они вызывают новые очаги канцерогенеза, которые принимают обычно за метастазы, перенос раковых клеток кровью и лимфой в другие органы.

Хронобиология рака 2

- Известно, что мембрана раковой клетки более текучая и имеет более медленные ритмы, чем ритмы колебаний участков плазматической мембраны нормальной клетки того же типа. При всех онкологических заболеваниях имеют место нарушения согласования биоритмов на одном или всех уровнях от клетки, ткани, органа и организма с переходом от функциональных (временных) десинхронозов к патологическим, когда рассогласование биоритмов имеет стойкий характер. С позиции хронобиологии не исключается как причина канцерогенеза и рассогласование (десинхронозы) между организмами, характеризующие стойкий стресс. Однако далеко не всегда стресс может вызвать онкологическое заболевание. Это зависит, перейдет ли функциональный десинхроноз в стойкий патологический. Если клеточный иммунитет и вегетативный статус при достаточных резервах саморегуляции организма человека нормализуются, то временный десинхроноз не имеет последствий, например при перелетах через нескольких часовых поясов. Однако, известен факт возникновения раковой опухоли кишечника у тараканов при перевозе их самолетом из Австралии в США. Устранению десинхронозов способствует правильный ритм секреции гормона мелатонина в эпифизе. Нарушение или снижение выделения этого гормона в ночное время при стрессе или влиянии канцерогенных факторов нарушает временную организацию органов и клеток в организме, повышая вероятность возникновения опухоли. Снижение секреции мелатонина в эпифизе происходит с возрастом, поэтому вероятность онкологических заболеваний выше у пожилых людей.

Хронобиология рака 3

- Канцерогенез возможен не только при сбоях нервно-гуморальной регуляции на уровне организма, в частности при нарушении ритмов продукции мелатонина, но и при рассогласовании ритмов внутриклеточных процессов. В норме десинхронозы отдельных клеток контролируются межклеточными связями. Клетки с нарушенной временной организацией устраняются индукцией апоптоза со стороны ткани и организма так же, как чужеродные клетки. Однако кроме нервно-гуморальной регуляции в организме человека сохраняются эволюционно более древние информационные связи физической природы между клетками и внутри клеток. Передача и восприятие информации в виде сигналов физической природы обеспечиваются фазовыми золь-гель переходами в компартментах клетки [1].
- Восприятие любых внешних воздействий происходит в результате либо непосредственного перехода геля в золь при поглощении инфракрасного излучения, либо в результате тепловой диссипации энергии при других первичных акцепторах внешнего воздействия, в том числе от других компартментов или клеток. При переходах первого и второго рода золя в гель, в частности при повышении концентрации кальция в цитозоле, в компартментах разных размеров генерируются многочастотные сигналы физической природы, которые отражают фрактальную структуру клетки и ее компартментов. Они являются основным способом информационных связей внутри клетки, между клетками и играют существенную роль в обмене информацией между организмами. Биорезонанс на основе таких многочастотных сигналов внутри клетки и между клетками возможен по энергозатратам на уровне тепловых флуктуаций. Синхронизация и интеграция ритмов первичных золь-гель макромолекулярных структур — одно из условий образования простейшей живой клетки и возникновения жизни. Гуморальные и нервные информационные связи лишь добавились в процессе эволюции к этим физическим информационным связям, которые в свою очередь у многоклеточных организмов усложнились и проявляются пространственно также в виде БАТ и меридианов.

Хронобиология рака 4

- Золь-гель переходы отражают все виды жизнедеятельности клетки, включая все виды внутриклеточных и клеточных движений, регуляцию синаптической проводимости, проведение нервных импульсов, прямой и ретроградный аксоплазматический ток, изменение формы и размеров клеток, регуляцию чувствительности и амплитуды генераторного потенциала нейрона [2]. Условия биорезонанса и изменения спектра ритмов золь-гель переходов в теле нейрона лежат в основе восприятия внешней информации, фиксации истории входных воздействий, перехода кратковременной памяти в долговременную и ее воспроизведения. Обучение и адаптация любой биосистемы увеличивают энергетическую экономичность регуляторных процессов, что снижает устойчивость, гомеостатическую мощность биосистемы и вызывает ее старение. Уровень (мезор) и амплитуда ритмов золь-гель переходов, отражающие агрегацию – дезагрегацию митохондрий, являются интегральным показателем регуляции уровня и оптимизации энергетического метаболизма клетки [3]. Аналогично уровень и амплитуда ритмов агрегации ретикулума отражает интегрально регуляцию биосинтеза и восстановительных процессов клетки [4].
- Большие надежды в настоящее время возлагают на аутотрансплантацию стволовых клеток как радикальный способ восстановления и омоложения любых органов: лечения диабета, дистрофии печени, нейродегенеративных заболеваний мозга, восстановления миокарда сердца после инфаркта и т.д. Однако существующая практика указывает на опасность нарушений нужной дифференцировки стволовых клеток и образования в месте их трансплантации раковой опухоли. Эти проблемы могут быть преодолены, если обеспечить согласование ритмов стволовых клеток с ритмами клеток в месте их трансплантации. Метод биоуправления и согласования ритмов клеток на примере дрожжей разработан нами еще более 20 лет назад [5,6].

Профилактика.

- Хронобиологический подход к профилактике онкозаболеваний с учетом анализа указанных выше их причин указывает на необходимость выявления и своевременного предотвращения и устранения патологических десинхронозов, т.е. поддержания гармонии биоритмов в организме человека. В первую очередь к таким рекомендациям относятся: 1) контроль и поддержание максимально к норме клеточного иммунитета; 2) нормализация сна и соответственно ритмов продукции мелатонина; 3) предотвращение стрессов и своевременное смягчение их последствий; 4) профилактика и лечение зимней депрессии, принимающее у некоторых людей при дефиците естественного освещения форму невротозов; 5) контроль качества питьевой воды, продуктов питания, воздушной среды, канцерогенных загрязнений мест проживания.
- Одним из способов нормализации временной организации организма человека является способ усиления секреции мелатонина поздним вечером с помощью биоуправляемой инфракрасной лазерной терапии и его снижения в утренние часы с помощью биоуправляемой светотерапии. Одновременно последний способ является методом лечения зимней депрессии. Биоуправляемая хронофизиотерапия как метод нормализации биоритмов в организме одновременно является и способом повышения гомеостатической мощности, резервов саморегуляции, повышения резистентности к неблагоприятным внешним воздействиям, в частности к магнитным бурям.

Лечение

При изучении ритмов живой клетки [16,17] нами совместно с лауреатом Нобелевской премии акад. А.М. Прохоровым обнаружено явление многочастотного параллельного резонансного захвата [5,9]. Стабильное (а не временное) увеличение содержания белка в клетке можно получить только при многочастотном воздействии, которое соответствует иерархии периодов биоритмов самой клетки [18]. В отличие от одночастотного резонанса в неживых объектах биорезонанс основан на инвариантном отношении набора частот, соответствующем иерархии биоритмов. **Одновременное увеличение или уменьшение значений всего набора частот позволяет эффективно управлять жизнедеятельностью клетки.** Подобно аккорду в разных октавах для биологических кодов важно соотношение периодов, а не их абсолютные значения. Одно и то же слово, произнесенное мужчиной (низкие частоты) или женщиной (более высокие частоты), имеет сходный дискретный спектр частот. Биосистемы сочетают высокую помехоустойчивость к случайным воздействиям с чрезвычайной чувствительностью к биологически значимым воздействиям, соответствующим дискретной иерархии их биоритмов. Интегративная взаимосвязь разных уровней в биосистеме обеспечивает ее целостность. Движение каждой из рыб в стае синхронизированы, отклонения в движении каждой рыбы ограничиваются (демпфируются) ее соседями. Аналогично поддерживается гомеостазис на основе согласования биоритмов в организме и других биосистемах.

Лечение 2

Разработана естественная эволюционная классификация временной организации биосистем от клетки до биосферы. Шаг периодов биоритмов между уровнями исключает параметрический резонанс со стороны ниже и выше лежащих уровней и определяет гомеостатическую мощность биосистемы и допустимые без потери устойчивости изменения ее параметров. **Данная классификация позволяет выявлять и оценивать рассогласования биоритмов между уровнями и на одном уровне организации биосистемы. По виду, характеру и способу нарушений гармонии биоритмов возможно прогнозировать нарушения работы клетки, прогнозировать негативные реакции и заболевания организма человека на ранней доклинической стадии, прогнозировать направленность процессов в экосистемах и биосфере.** Разработанные методы хронодиагностики с учетом показателей фрактальности и символьной нелинейной динамики позволяют прогнозировать течение заболеваний, индивидуальную эффективность используемого метода лечения, оптимизировать индивидуально тренировочную нагрузку спортсмена.

Лечение 3

Для восстановления согласования биоритмов производится коррекция биоритмов с помощью сигналов обратной связи интегральных энергетических параметров биосистемы. Например, для профилактики и лечения более 200 разных заболеваний нами совместно с ведущими специалистами разных областей медицины доказано преимущество по сравнению с обычными методами физиотерапии синхронизации и модуляции физиотерапевтических воздействий с фазами увеличения кровенаполнения ткани по сигналам с датчиков пульса и дыхания пациента. В этих сигналах содержится в виде модуляций вся иерархия биоритмов организма. Воздействия в ритмах центрального кровотока пациента нормализует спектр ритмов микроциркуляции крови в области патологии, устраняя энергетическую дискриминацию одних видов клеток относительно других. При этом исключаются негативные и побочные реакции, привыкание, устраняются компенсаторные нарушения в других органах и системах. Стабильность лечебного эффекта обеспечивается образованием тканевой памяти, возникающей в результате курса лечения за счет подкреплением каждым вдохом пациента реакции капиллярной сети на физиотерапевтическое воздействие. Лечение носит системный характер, увеличивая интегральную целостность организма. Выполняются реально принципы «Лечить не болезнь, а пациента!» и «Не навреди!». Разработанные методы биоуправляемой хронофизиотерапии интегрируют достижения «Западной» и «Восточной» медицины.

- **Передача и восприятие информации обеспечиваются фазовыми золь-гель переходами в компартментах клетки [8]. Восприятие любых внешних воздействий происходит в результате либо непосредственного перехода геля в золь при поглощении инфракрасного излучения, либо в результате тепловой диссипации энергии при других первичных акцепторах внешнего воздействия, в том числе от других компартментов или клеток. При переходах первого и второго рода золя в гель, в частности при повышении концентрации кальция в цитозоле, в компартментах разных размеров генерируются многочастотные сигналы физической природы, которые отражают фрактальную структуру клетки и ее компартментов. Они являются основным способом информационных связей внутри клетки, между клетками и играют существенную роль в обмене информацией между организмами. Биорезонанс на основе таких многочастотных сигналов внутри клетки и между клетками возможен по энергозатратам на уровне тепловых флуктуаций. Синхронизация и интеграция ритмов первичных золь-гель макромолекулярных структур одно из условий образования простейшей живой клетки и возникновения жизни. Гуморальные и нервные информационные связи лишь добавились в процессе эволюции к этим физическим информационным связям, которые в свою очередь у многоклеточных организмов усложнились в виде БАТ и меридианов.**
- Золь-гель переходы отражают все виды жизнедеятельности клетки, включая все виды внутриклеточных и клеточных движений, регуляцию синаптической проводимости, проведение нервных импульсов, прямой и ретроградный аксоплазматический ток, изменение формы и размеров клеток, регуляцию чувствительности и амплитуды генераторного потенциала нейрона [9]. Условия биорезонанса и изменения спектра ритмов золь-гель переходов в теле нейрона лежат в основе восприятия внешней информации, фиксации истории входных воздействий, перехода кратковременной памяти в долговременную и ее воспроизведения. Обучение и адаптация любой биосистемы увеличивают энергетическую экономичность регуляторных процессов, что снижает устойчивость, гомеостатическую мощность биосистемы и вызывает ее старение. Уровень (мезор) и амплитуда ритмов золь-гель переходов, отражающие агрегацию –деагрегацию митохондрий, являются интегральным показателем регуляции уровня и оптимизации энергетического метаболизма клетки [10]. Аналогично уровень и амплитуда ритмов агрегации ретикулума отражает интегрально регуляцию биосинтеза и восстановительных процессов клетки.

Лечение 4

- Биоуправление, биосинхронизация и биомодуляция при лечении онкологических заболеваний имеет свою специфику. Для увеличения избирательной деструкции раковых клеток необходимы физические воздействия в фазах уменьшения кровенаполнения ткани, т.е. в периоды снижения ее теплоемкости и теплопроводности [20] (рис. 1). Воздействие лазерное, индукционный нагрев, ультразвук производятся по сигналам с датчиков пульса и дыхания, установленных на теле пациента в фазах диастолы сердца и выдоха [21-25]. **Особый интерес представляет режим биоуправления при фотодинамической терапии рака [26-28].** Этот метод давно используется в онкологии для разрушения поверхностно расположенных опухолей. Для глубокорасположенных тканей этот метод, требующий около десятка процедур в разные дни, не годится для полостных операций и даже для эндоскопических. Красный свет, максимум поглощения которого соответствует вводимому в кровяное русло фотосенсибилизатору, избирательно накапливающимся в опухоли, незначительно проникает вглубь тканей. Однако **в режиме биоуправления разрушения раковых клеток происходит не фотонами используемого красного света, а индукцией апоптоза раковых клеток за счет излучений поверхностно расположенных клеток при золь-гель переходах в них при поглощении красного света.** Основанием для такого объяснения является отсутствие у пациентов интоксикации при распаде глубокорасположенных опухолей и значительно большая эффективность фотодинамической терапии опухолей разных локализаций по сравнению с обычной фотодинамической терапией. Накопление фотосенсибилизатора (радохлорин) в раковых клетках аналогично усиливает их разрушение за счет образования в них синглетного кислорода.
- Полученные факты были для нас достаточно неожиданными, даже зная преимущества биоуправляемой лазерной терапии по сравнению с обычной лазерной терапией тех же параметров

Литература

- Загускин С.Л. Гипотеза о возможной физической природе внутриклеточной и межклеточной синхронизации ритмов синтеза белка. // Известия АН, сер. биолог., 2004, №4 .С.389-394.
- Загускин С.Л. Околочасовые ритмы и интегративная функция нейрона. // Известия РАН, серия биолог. №1. 2000 С.62-70
- Загускин С.Л., Загускина Л.Д. Пространственно-временная организация митохондрий в нервной клетке в состоянии покоя и возбуждения. // Цитология, 1977.-Т.19, N9.-С.951-958.
- Загускин С.Л., Немировский Л.Е., Жукоцкий А.В., Вахтель Н.М., Бродский В.Я. Ритм перераспределения тигроида в живом нейроне механорецептора рака. //Цитология, Т.22, N8, 1980. С.982-987.
- Загускин С.Л., Прохоров А.М., Савранский В.В. Способ усиления биосинтеза в нормальных или его угнетения в патологически измененных клетках. //А.С.СССР N1481920"Т" от 22.01.89. Приоритет 14.11.86..
- Загускин С.Л. Биоритмы: энергетика и управление Препринт ИОФАН, N236, М. 1986.-56с.
- Загускин С.Л. Биоритмологическое биоуправление. //Хронобиология и хрономедицина, второе издание под ред Ф.И. Комарова и С.И. Рапопорта. Триада-Х М., 2000. С. 317-328.
- Загускин С.Л., Гуров Ю.В. Устройства хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии.// Известия ЮФУ. Технические науки. №9, 2009.-С.78-83.
- Загускин С.Л. Ритмы клетки и здоровье человека. Ростов-на-Дону, Изд-во ЮФУ, 2010.-296с.
- Загускин С.Л., Борисов В.А., Загускина С.С., Беличко Н.Л., Лучинин А.В. Дифференциальная термометрия иммунодефицитных состояний и нормализация синтеза Т-лимфоцитов при биоуправляемой магнитолазерной терапии. // 3 Российский Конгресс по патофизиологии с межд. участием. М. 2004. С. 166.
- Загускина Л.Д., Борисов В.А., Загускин С.Л., Лучинин А.В., Загускина С.С., Беличко Н.Л. Способ диагностики функциональных и патологических процессов в организме человека или животного.// Патент РФ №2251385. Приоритет 16.10.2003г.
- Загускин С.Л. Устройство для физиотерапии. Патент РФ 2033204. Приоритет 4.09.89.
- Загускин С.Л., Загускина С.С. Лазерная и биоуправляемая квантовая терапия. М.: «Квантовая медицина», 2005.-220с.
- Борисов В.А., Загускин С.Л. Способ регуляции синтеза мелатонина и устройство для его осуществления. Патент №2149044 по заявке 99104777/14, приоритет 17.03.1999.
- Загускин С.Л. Ритмы фазовых золь-гель переходов в клетке, условия биорезонанса и устойчивости к внешним воздействиям. // VII Междун. Крымская конференция «Космос и биосфера» 1-6 октября 2007, Судак, Украина- Киев 2007. С.132-134.
- Загускин С.Л., Никитенко А.А., акад.Овчинников Ю.А., акад.Прохоров А.М., Савранский В.В., Дегтярева В.П., Платонов В.И. О диапазоне периодов колебаний микроструктур живой клетки. //Докл. АН СССР, 277, N6, 1984, С.1468-1471.
- Zaguskin S.L., Zaguskina L.D., Zaguskina S.S. Intracellular regulation of oxygen consumption in isolated crayfish stretch receptor neuron.// Cell and Tissue Biology, 2008. Vol. 2, No.1 pp. 57-63.
- Загускин С.Л. Околочасовые ритмы клетки и их роль в стимуляции регенерации.// Бюллетень экспер. биолог. и мед. 1999. т.128, №7- С. 93-96.
- Комаров Ф.И., Загускин С.Л., Рапопорт С.И. Хронобиологическое направление в медицине: биоуправляемая хронофизиотерапия // Терапевтический архив. N8. 1994 С. 3-6.
- Загускин С.Л., Загускин В.Л., Загускина О.В., Ораевский В.Н., Рапопорт С.И.Учет колебаний теплоемкости и теплопроводности при фотодинамической деструкции опухоли // Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований. Материалы 2 Всероссийского симпозиума с междун. участием. М., 1997. С. 145.
- Загускин С.Л., Ораевский В.Н., Рапопорт С.И. Способ избирательной деструкции раковых клеток. // Патент РФ 2106159, приоритет 27.09.96.
- Загускин С.Л., Ораевский В.Н., Рапопорт С.И. Способ избирательной деструкции раковых клеток. // Патент РФ №2147847 по заявке 99109270, приоритет 06.05.1999.
- Загускин С.Л., Ораевский В.Н., Рапопорт С.И. Способ селективной деструкции раковых клеток Патент РФ №2147848 по заявке 99110586, приоритет 21.05.1999.
- Загускин С.Л., Борисов В.А., Загускина С.С. Система биосинхронизации физиотерапевтических и деструктивных процессов воздействия. Патент РФ №2186584, приоритет 06.07.01.
- Загускин С.Л., Борисов В.А. Биоуправление в практике косметологии и онкологии. // Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине. Избранные труды III Междун. Конгресса. С.-Петербург, 2003.-С.88-90.
- Борисов В.А., Загускин С.Л., Загускина С.С. Режим биоуправления при лазерной терапии, лазерной хирургии и фотодинамической терапии. // Лазерная медицина, №8. 2004. С.137.
- Борисов В.А., Загускин С.Л., Рутман Г.А., Дерновский В.И. Реабилитация онкологических пациентов с использованием фотодинамической биохронотерапии. // Эколого-физиологические проблемы адаптации. Материалы XII междун. симпоз. М.: РУДН. 2007. С.65-67.
- Борисов В.А., Загускин С.Л. Биоуправляемая фотодинамическая терапия и реабилитация онкологических пациентов. // III конгресс с междун. участием "Опухоли головы и шеи" Сочи. // Онкохирургия, т.1, №2, 2009, С.87.
- Загускин С.Л., Борисов В.А., Загускина С.С. Возможно ли увеличить эффективность здравоохранения при снижении затрат на диагностику, профилактику и лечение наиболее распространенных заболеваний населения России? //Современные проблемы науки. Выпуск 6. РАЕН, 2005. С.109-118.

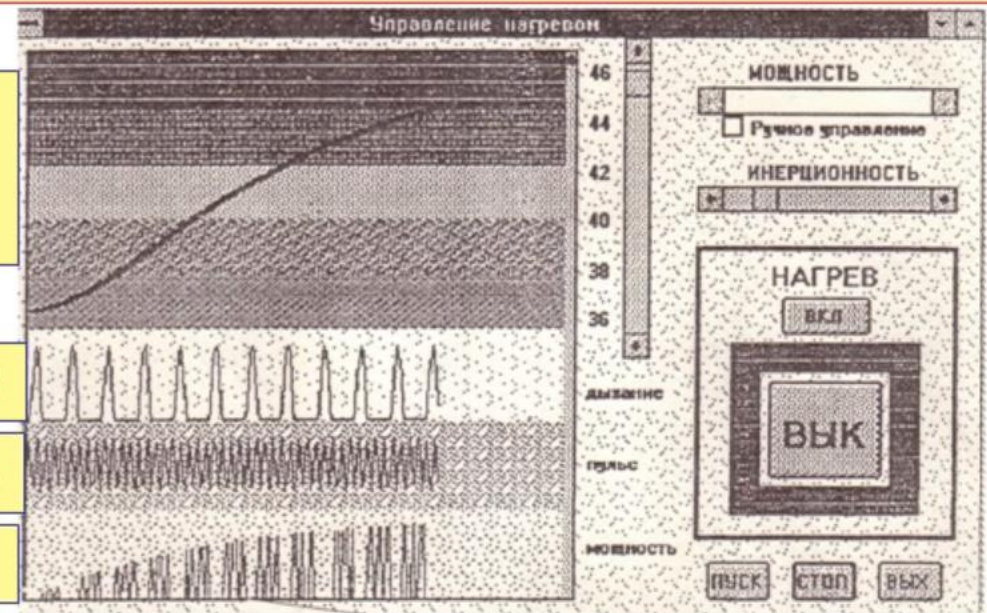
Модель биоуправления при избирательной тепловой деструкции раковых клеток с учетом колебаний кровотока, теплоемкости и теплопроводности ткани

Температурный диапазон и кинетика нагрева ткани без биоуправления и

дыхание

пульс

в режиме биоуправления



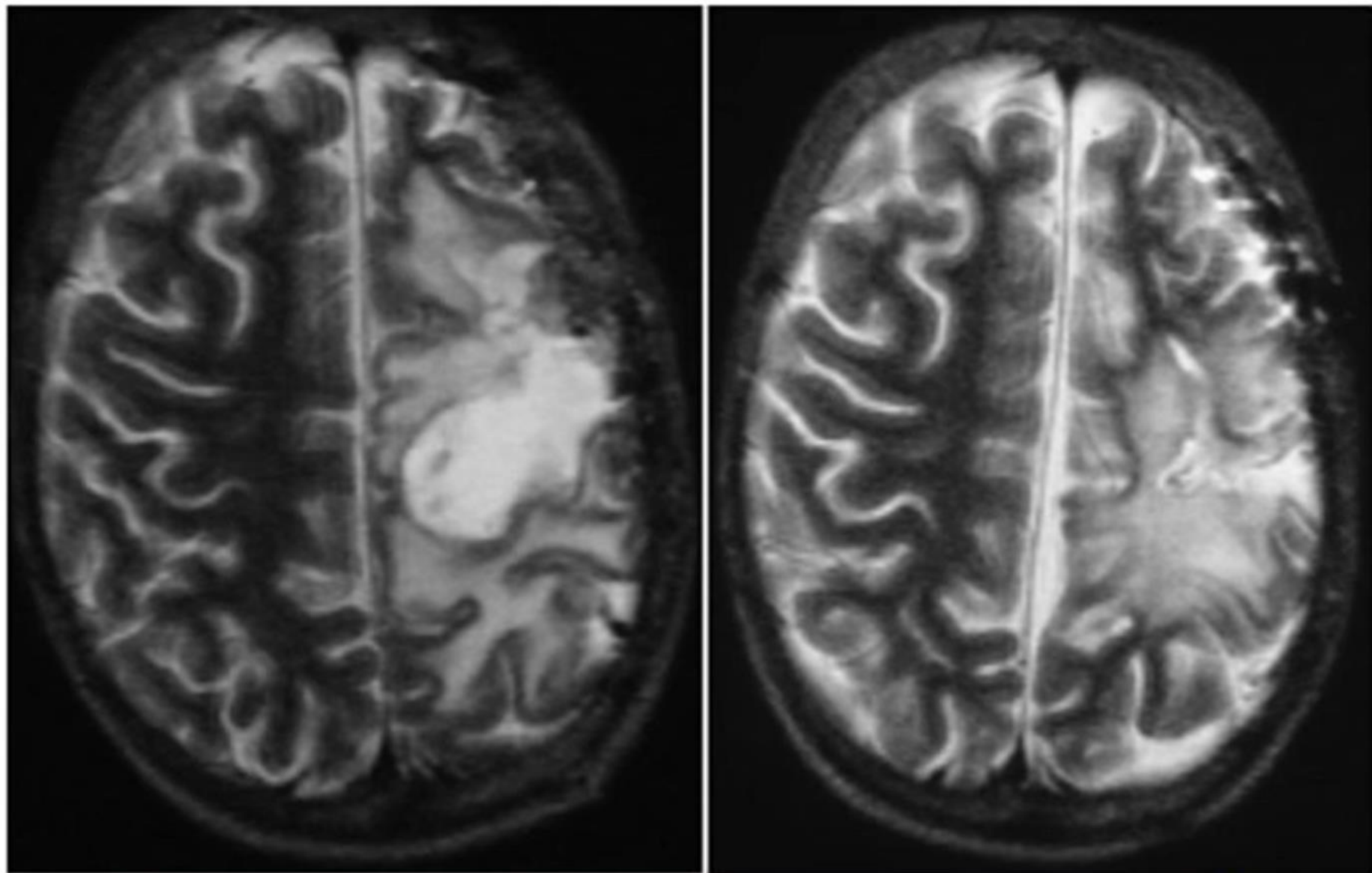
Загускин С.Л., Ораевский В.Н., Рапопорт С.И. Способ избирательной деструкции раковых клеток.
// Патент РФ 2106159, приоритет 27.09.96.

Загускин С.Л., Ораевский В.Н., Рапопорт С.И. Способ избирательной деструкции раковых клеток.
// Патент РФ №2147847, приоритет 06.05.1999

Загускин С.Л., Ораевский В.Н., Рапопорт С.И. Способ селективной деструкции раковых клеток.
// Патент РФ №2147848, приоритет 21.05.1999

Загускин С.Л., Загускин В.Л., Загускина О.В., Ораевский В.Н., Рапопорт С.И.
Учет колебаний теплоемкости и теплопроводности при фотодинамической деструкции опухоли.
// Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований. Материалы 2 Всероссийского симпозиума с междуна. участием. М., 1997. С. 145.

Борисов В.А., Загускин С.Л., Рутман Г.А., Дерновский В.И. Реабилитация онкологических больных с использованием фотодинамической биохронотерапии. // Эколого-физиологические проблемы адаптации. Материалы XII междуна. симпоз. М.: РУДН. 2007. С.65-67.



Компьютерные томограммы мозга больного К. до (слева) и после (справа) ФДТ в режиме биоуправления

Методы обычной физиотерапии:

- Не учитывают исходное состояние клеток и ткани, энергообеспечение ответных реакций,
- Не учитывают вегетативный статус и состояние пациента,
- Используют таймер с физическим эталоном времени,
- Не контролируют реакции и состояние пациента во время лечебной процедуры,
- Не учитывают характер местной патологии,
- Не учитывают изменения чувствительности и терапевтического диапазона реакций конкретного пациента,
- Возможны негативные реакции и передозировка

Методы биоуправляемой хронофизиотерапии:

- Автоматическая синхронизация с ритмами кровенаполнения ткани,
- Применение коррекции вегетативного статуса и его автоматический учет,
- Используют биологический таймер (число ударов пульса),
- Используют непрерывный контроль за состоянием и реакциями пациента,
- Используют 4 режима, адекватные состояниям гипоксии, артериальной или венозной гиперемии,
- Расширяют терапевтический диапазон реакций и используют оптимальные параметры,
- Негативные и побочные реакции и передозировка исключены

Физика твердого тела	Медицинская физика и химия и Биофизика
<ol style="list-style-type: none"> 1. Случайный процесс – суперпозиция гармонических колебаний (10 теорема Слуцкого), быстрое Фурье преобразование, Косинор анализ. 2. Устойчивые состояния. $KPD < 1$. 3. Одночастотный резонанс 4. Монотонная зависимость от силы внешнего воздействия. 5. Автономность или относительная независимость элементов (частей) системы. Законы Ньютона. 6. Физический (астрономический) эталон времени. 7. Следовые процессы. 8. Гаусовские непрерывные распределения. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Биоритмы нелинейные колебания с варьирующими периодами. Суперпозиция постоянно идущих переходных процессов. 2. Устойчивое неравновесие. $KPD > 1$ для изотермических процессов, усиление и увеличение диапазона реакций в 10^4 (Ca^{2+}) - 10^{10} (родопсин) раз. 3. Биорезонанс многочастотный в области Резля-Джинса на воздействия с $E < kT$. ИК 1-5мкм: максимальный переход гель-золь. 4. Дискретный диапазон разрывной функции реакции биосистемы от силы воздействия (концентрации действующего вещества) . 5. Интегральная целостность биосистемы. Гомеостазис. Закон Ле Шателье-Брауна, Самуэльсена. 6. Биотаймер. Время как функция биологических процессов, скорость которых зависит от памяти. 7. Адаптация и биологическая память с опережающим отражением на основе взаимосвязи биоритмов и сигнатур. 8. Дискретность спектра иерархии биоритмов.

Format: Abstract

Send to

[Oncol Rep.](#) 2012 Aug;28(2):576-84. doi: 10.3892/or.2012.1820. Epub 2012 May 17.

Selenium enhances the efficacy of Radachlorin mediated-photodynamic therapy in TC-1 tumor development.

Kim YW¹, Bae SM, Liu HB, Kim IW, Chun HJ, Ahn WS.

Author information

Abstract

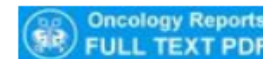
Selenium, an essential trace element possessing anti-carcinogenic properties, can induce apoptosis in cancer cells. Our goal was to investigate the enhanced antitumor effects of photodynamic therapy (PDT) plus selenium in TC-1 tumor cells and implanted mice. Cell viability was evaluated at various time intervals after PDT treatment and/or selenium by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay. When only PDT treatment was administered to TC-1 tumor cells, TC-1 cell growth recovered over time. On the other hand, co-treatment of PDT and selenium extended the inhibition time of tumor cell growth. Co-treatment of PDT and selenium showed serious morphological changes in TC-1 cells and induced a more apoptotic population by FACS analysis. By signal transduction pathway SuperArray analysis, genes closely involved in the NFκB, p53 and phospholipase C pathways, such as VCAM1, MDM2 and FOS, were significantly downregulated at least 10-fold in TC-1 cells following PDT and selenium cotreatment. In an in vivo study, tumor-bearing mice were intravenously injected with Radachlorin 3 h before irradiation with 300 J/cm² of light. Selenium was administered daily for 20 days. Combination therapy against the mouse tumors generated by TC-1 cells was more effective than PDT or selenium alone. These data suggest that selenium plus PDT can induce a significant tumor suppression response compared with PDT alone. Additionally, it can be an effective anticancer therapy strategy.

PMID: 22614712 DOI: [10.3892/or.2012.1820](#)

[Indexed for MEDLINE]



Full text links



Save items

 Add to Favorites

Similar articles

Epigallocatechin gallate with photodynamic therapy enhar [Photodiagnosis Photodyn Ther. ...]

Antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic ther [Cancer Res. 2001]

Photodynamic therapy-generated tumor cell lysates with CpG-oligodeoxyn [Cancer Sci. 2007]

Review Targeted photodynamic therapy. [Lasers Surg Med. 2006]

Review A glycoporphyrin story: from chemistry to PDT treatmer [Photochem Photobiol Sci. 2018]

See reviews...

See all...

Format: Abstract

Send to

Photodiagnosis Photodyn Ther. 2014 Jun;11(2):141-7. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.03.003. Epub 2014 Mar 13.

Epigallocatechin gallate with photodynamic therapy enhances anti-tumor effects in vivo and in vitro.

Mun ST¹, Bae DH², Ahn WS³.

[+ Author information](#)

Abstract

OBJECTIVES: To evaluate anti-tumor effects of combined photodynamic therapy and epigallocatechin-3-gallate (EGCG).

MATERIALS AND METHODS: TC-1 cells were injected into C57BL/6 mice. Mice were grouped by 7 into 4 groups as PDT, EGCG, combined PDT with EGCG, and control group. The photosensitizer Radachlorin was used. The light source was a diode laser with 662 nm wavelength. In vitro TC-1 cells were treated with Radachlorin and irradiated. In vivo, when tumors were 8-10mm, Radachlorin was injected into mice and irradiated. For in vitro, different doses of EGCG were added to culture dishes. For combination, EGCG was added to the cells. 2.5 or 5 µg/ml of Radachlorin was added to the cells. Cells were incubated with EGCG and/or Radachlorin and laser irradiated. In vivo, EGCG were given for 20 days, alone or after PDT treatment. Cell growth inhibition was determined using MTT assay. Tumor growth inhibition assays were done in each group. Tumor growth was measured using caliper. Western blottings were performed with primary antibodies as COX-2, p21, p53, PARP, Bax, P-p38, VEGF, HIF-1α, MMP9 and actin.

RESULTS: The cell growth and the tumor volume in PDT combined with EGCG treatment group was significantly suppressed, compared with control and PDT or EGCG alone treated groups. We have shown that PDT combined with EGCG in vivo increase levels of both p21 and p53. Both Bax and activated PARP genes were significantly expressed.

CONCLUSIONS: It is suggested that high anti-cancer activity of combined photodynamic therapy with EGCG may be useful for effective cancer therapy.

Copyright © 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

KEYWORDS: Anti-tumor effect; EGCG; Photodynamic therapy

PMID: 24632332 DOI: [10.1016/j.pdpdt.2014.03.003](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.03.003)

[Indexed for MEDLINE]

Full text links



Save items

☆ Add to Favorites

Similar articles

Selenium enhances the efficacy of Radachlorin mediated-photodynamic therapy [Oncol Rep. 2012]

Pro-apoptotic and anti-inflammatory properties of the green tea constituent [Lasers Surg Med. 2011]

Synergistic effect of radachlorin mediated photodynamic [Photodiagnosis Photodyn Ther. ...]

Review Photodynamic modulation of wound healing: a review of [Photomed Laser Surg. 2012]

Review Photodynamic therapy in colorectal cancer treatment [Photodiagnosis Photodyn Ther. ...]

[See reviews...](#)

[See all...](#)

Cited by 1 PubMed Central article

Epigallocatechin-3-gallate attenuates neointimal hyperplasia in a rat model of [Exp Ther Med. 2017]



HHS Public Access

Author manuscript

Biomater Sci. Author manuscript; available in PMC 2018 December 19.

Published in final edited form as:

Biomater Sci. 2017 December 19; 6(1): 79–90. doi:10.1039/c7bm00872d.

Advanced Smart-photosensitizers for More Effective Cancer Treatment

Wooram Park^a, Soojeong Cho^a, Jieun Han^b, Heejun Shin^b, Kun Na^{b,*}, Byeongdu Lee^{c,*}, and Dong-Hyun Kim^{a,d,*}

^aDepartment of Radiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois 60611, United States

^bCenter for Photomedicine, Department of Biotechnology, The Catholic University of Korea, Bucheon-si, Gyeonggi-do 14662, Republic of Korea

^cX-ray Science Division, Argonne National Laboratory, Argonne, Illinois 60439, United States

^dRobert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Northwestern University, Chicago, Illinois 60611, United States

Abstract

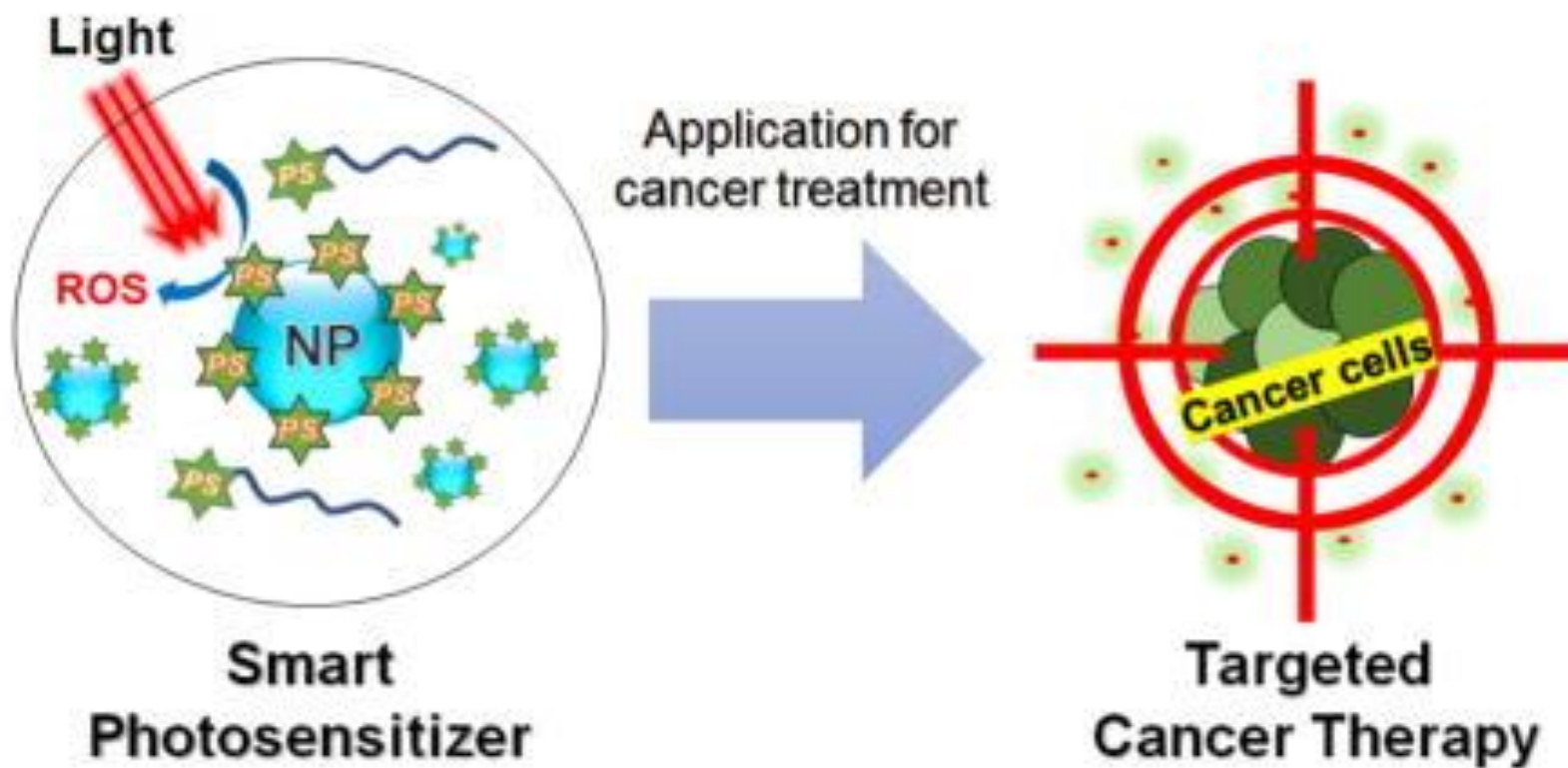
Photodynamic therapy (PDT) based upon the use of light and photosensitizers (PSs) has been used as a novel treatment approach for a variety of tumors. It, however, has several major limitations in the clinics: poor water solubility, long-term phototoxicity, low tumor targeting efficacy, and limited light penetration. With advances in nanotechnology, materials science, and clinical interventional imaging procedures, various smart-PSs have been developed for improving their cancer-therapeutic efficacy while reducing the adverse effects. Here, we briefly review state-of-the-art smart-PSs and discuss the future directions of PDT technology.

Author Manuscript

Author Manuscript

Author Manuscript

- Интеллектуальные фотосенсибилизаторы (PS) в сочетании с передовой технологией нано- и биоматериалов имеют большой потенциал для эффективного лечения рака.



Published in final edited form as:

Nat Rev Cancer. 2006 July ; 6(7): 535–545. doi:10.1038/nrc1894.

Photodynamic therapy and anti-tumour immunity

 Ana P. Castano^{*}, Pawel Mroz^{*}, and Michael R. Hamblin^{*,†}
^{*}Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA and Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston.

[†]Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Cambridge, Massachusetts.

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) uses non-toxic photosensitizers and harmless visible light in combination with oxygen to produce cytotoxic reactive oxygen species that kill malignant cells by apoptosis and/or necrosis, shut down the tumour microvasculature and stimulate the host immune system. In contrast to surgery, radiotherapy and chemotherapy that are mostly immunosuppressive, PDT causes acute inflammation, expression of heat-shock proteins, invasion and infiltration of the tumour by leukocytes, and might increase the presentation of tumour-derived antigens to T cells.

The principle of photodynamic therapy (PDT) was first proposed over 100 years ago¹. A recent review in *Nature Reviews Cancer* by Rakesh Jain and colleagues described some of the historical milestones in the development of PDT as a cancer treatment². Many of the photosensitizers (PSs) that have been studied since PDT was first proposed are based on a porphyrin-like nucleus³. PSs function as catalysts when they absorb visible light and then convert molecular oxygen to a range of highly reactive oxygen species (ROS). The ROS that are produced during PDT have been shown to destroy tumours by multifactorial mechanisms^{4,5} (FIG. 1). PDT has a direct affect on cancer cells, producing cell death by necrosis and/or apoptosis⁶. PDT also has an affect on the tumour vasculature, whereby illumination and ROS production causes the shutdown of vessels and subsequently deprives the tumour of oxygen and nutrients^{7,8}. Finally, PDT also has a significant effect on the immune system^{9–11}, which can be either immunostimulatory or immunosuppressive.

Most of the commonly used cancer therapies are immunosuppressive. Chemotherapy and ionizing radiation delivered at doses sufficient to destroy tumours are known to be toxic to the bone marrow, which is the source of all cells of the immune system, and neutropaenia and other forms of myelosuppression are often the dose-limiting toxicity of these therapies. However, it should be noted that low doses of either ionizing radiation^{12,13} or chemotherapy¹⁴ can have immunostimulatory effects, including the induction of heat-shock



Published in final edited form as:

Expert Rev Clin Immunol. 2011 January ; 7(1): 75–91. doi:10.1586/eci.10.81.

Stimulation of anti-tumor immunity by photodynamic therapy

Pawel Mroz^{1,2}, Javad T Hashmi^{1,2}, Ying-Ying Huang^{1,2,3}, Norbert Lange⁴, and Michael R Hamblin^{†,1,2,5}

¹Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

²Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA ³Aesthetic and Plastic Center of Guangxi Medical University, Nanning, P.R China ⁴School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, 30, Quai Ernest-Ansermet, CH 1211 Geneva, Switzerland ⁵Harvard–MIT Division of Health Sciences and Technology, Cambridge, MA, USA

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is a rapidly developing cancer treatment that utilizes the combination of nontoxic dyes and harmless visible light to destroy tumors by generating reactive oxygen species. PDT produces tumor-cell destruction in the context of acute inflammation that acts as a ‘danger signal’ to the innate immune system. Activation of the innate immune system increases the priming of tumor-specific T lymphocytes that have the ability to recognize and destroy distant tumor cells and, in addition, lead to the development of an immune memory that can combat recurrence of the cancer at a later point in time. PDT may be also successfully combined with immunomodulating strategies that are capable of overcoming or bypassing the escape mechanisms employed by the progressing tumor to evade immune attack. This article will cover the role of the immune response in PDT anti-tumor effectiveness. It will highlight the milestones in the development of PDT-mediated anti-tumor immunity and emphasize the combination strategies that may improve this therapy.

ARTICLE

Received 6 Jan 2016 | Accepted 8 Jul 2016 | Published 17 Aug 2016

DOI: 10.1038/ncomms12499

OPEN

Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy

Chunbai He¹, Xiaopin Duan¹, Nining Guo^{1,2}, Christina Chan¹, Christopher Poon¹, Ralph R. Weichselbaum² & Wenbin Lin¹

Advanced colorectal cancer is one of the deadliest cancers, with a 5-year survival rate of only 12% for patients with the metastatic disease. Checkpoint inhibitors, such as the antibodies inhibiting the PD-1/PD-L1 axis, are among the most promising immunotherapies for patients with advanced colon cancer, but their durable response rate remains low. We herein report the use of immunogenic nanoparticles to augment the antitumour efficacy of PD-L1 antibody-mediated cancer immunotherapy. Nanoscale coordination polymer (NCP) core-shell nanoparticles carry oxaliplatin in the core and the photosensitizer pyropheophorbide-lipid conjugate (pyrolipid) in the shell (NCP@pyrolipid) for effective chemotherapy and photodynamic therapy (PDT). Synergy between oxaliplatin and pyrolipid-induced PDT kills tumour cells and provokes an immune response, resulting in calreticulin exposure on the cell surface, antitumour vaccination and an abscopal effect. When combined with anti-PD-L1 therapy, NCP@pyrolipid mediates regression of both light-irradiated primary tumours and non-irradiated distant tumours by inducing a strong tumour-specific immune response.

Координационные полимеры ядро-оболочка объединяют химиотерапию и фотодинамическую терапию для усиления блокады контрольной точки иммунотерапии рака



1Department of Chemistry, The University of Chicago, 929 E 57th Street, Chicago, Illinois 60637, USA.

2Department of Radiation and Cellular Oncology and The Ludwig Center for Metastasis Research, The University of Chicago, 5758 S Maryland Avenue, Chicago, Illinois 60637, USA. Correspondence and requests for materials should be addressed to W.L. (email: wenbinlin@uchicago.edu).

Photochemistry and Photobiology, 2019, 95: 1288–1305

Special Issue Invited Review

The Course of Immune Stimulation by Photodynamic Therapy: Bridging Fundamentals of Photochemically Induced Immunogenic Cell Death to the Enrichment of T-Cell Repertoire[†]

Shubhankar Nath[‡] , Girgis Obaid[‡]  and Tayyaba Hasan^{*}

Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Received 30 November 2018, accepted 4 October 2019, DOI: 10.1111/php.13173

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) is a potentially immunogenic and FDA-approved antitumor treatment modality that utilizes the spatiotemporal combination of a photosensitizer, light and oftentimes oxygen, to generate therapeutic cytotoxic molecules. Certain photosensitizers under specific conditions, including ones in clinical practice, have been shown to elicit an immune response following photoillumination. When

Photodynamic therapy; TNF, Tumor necrotic factor; TSA, Tumor-specific antigen.

INTRODUCTION

Photodynamic therapy (PDT) is a photochemistry-based, non-thermal treatment modality used to treat numerous cancers, in addition to a range of non-cancer indications, including ophthalmological and dermatological conditions, among others. In the

Существует комплексная иммуностимуляция, которая вызвана ФДТ. Она основана на сочетании фотохимии, молекулярных и клеточных механизмах ФДТ и последующей иммуногенной гибелью клеток. Подробно представлена многогранная прогрессия от иммуногенной гибели клеток до рекрутирования врожденной иммунной системы, в дополнение к тому, как PDT опухолевой ткани приводит к возможному Т-клеточно-опосредованному адаптивному ответу и длительному противоопухолевому иммунитету. Имеется представление о роли ФДТ в обогащении Т-клеточного репертуара как нового и уникального механизма усиления адаптивного противоопухолевого иммунного ответа. Эта неисследованная территория обещает расширить текущее понимание разнообразных ролей ФДТ в иммунологическом контроле за прогрессированием опухоли и предоставляет возможности для изучения синергии между появляющимися иммуноонкологическими подходами с ФДТ-индуцированными клональными экспансиями в разнообразии опухолеспецифических Т-клеток.

The Course of Immune Stimulation by Photodynamic Therapy



Опосредованная ФДТ абляция опухоли может происходить тремя основными способами: (1) прямое фотоповреждение клетки и клеточных органелл, (2) активация иммунной системы и (3) фотоповреждение сосудистой сети опухоли. В зависимости от внутриклеточной локализации ПМС-индуцированной генерации СКО и общей степени клеточного фотоповреждения, обработанная ФДТ клетка может подвергаться различным способам клеточной гибели

ФДТ вызывает гибель клеток способом, который зависит от мезоскопической и субклеточной локализации PS, в дополнение к эффективным дозам ФДТ, доставляемым в опухолевую клетку. PDT-опосредованная генерация RMS приводит к гибели клеток по четырем основным путям: аутофагии, апоптозу, некрозу и параптозу. Зачастую PDT-опосредованная индукция этих путей не является взаимоисключающей. Например, аутофагия и апоптоз могут быть инициированы одновременно после фотоповреждения лизосом и митохондрий (лизо-ФДТ и мито-ФДТ, соответственно). Недавнее исследование Kessel *et al.*, предположил, что последовательное нацеливание на субклеточные органеллы может привести к более эффективным результатам ФДТ. Понимание этих процессов имеет решающее значение для понимания того, как различные пути гибели клеток могут дифференциально стимулировать иммунную систему хозяина. Здесь мы кратко описали некротический, аутофагический и апоптотический пути, которые следуют за лечением ФДТ в контексте иммунной активации.

Некроз

Термин «некроз» относится к неконтролируемой гибели клеток из-за потери целостности клеточной мембраны в результате серьезного клеточного повреждения. Некроз приводит к разливу клеточного содержимого в окружающие ткани, что сопровождается воспалительной реакцией. В течение многих лет некроз считался единственным механизмом гибели клеток после ФДТ в результате наблюдаемого некроза тканей, который в конечном итоге наблюдается в ответ на лечение. Однако в последние годы понимание гибели клеток стало более полным и теперь включает в себя дополнительные методы, включая апоптоз, аутофагию и пароптоз. Несмотря на сложность, недавно понятные сложности и сложности биологических реакций и молекулярных каскадов, которые относятся к конкретным путям смерти, также открыли ряд возможностей для соответствующих комбинаций, в том числе с ингибиторами иммунной контрольной точки, для усиления ответа на противоопухолевый ФДТ. В общем, плохо контролируемый некротический путь считается наиболее провоспалительным путем, высвобождение ряда DAMP, которые активируют врожденную и адаптивную иммунную систему, как более подробно обсуждается в разделе, посвященном высвобождению специфических для опухолей антигенов и активации дендритных клеток. Роль иммунной системы после некроза, вызванного ФДТ, достаточно подробно обсуждается в литературе. Хотя это и не полностью изучено, может существовать связь между ЛС, локализуемыми ЭР, которые могут вызывать стресс ЭР при облучении светом, потенциально могут вызывать пароптоз, а также, как было показано, вызывают гибель иммуногенных клеток. Тем не менее, роль пароптоза в противоопухолевых иммунных реакциях на данном этапе не совсем понятна и дает значительные возможности для подробного изучения этого конкретного метода смерти.

Аутофагия

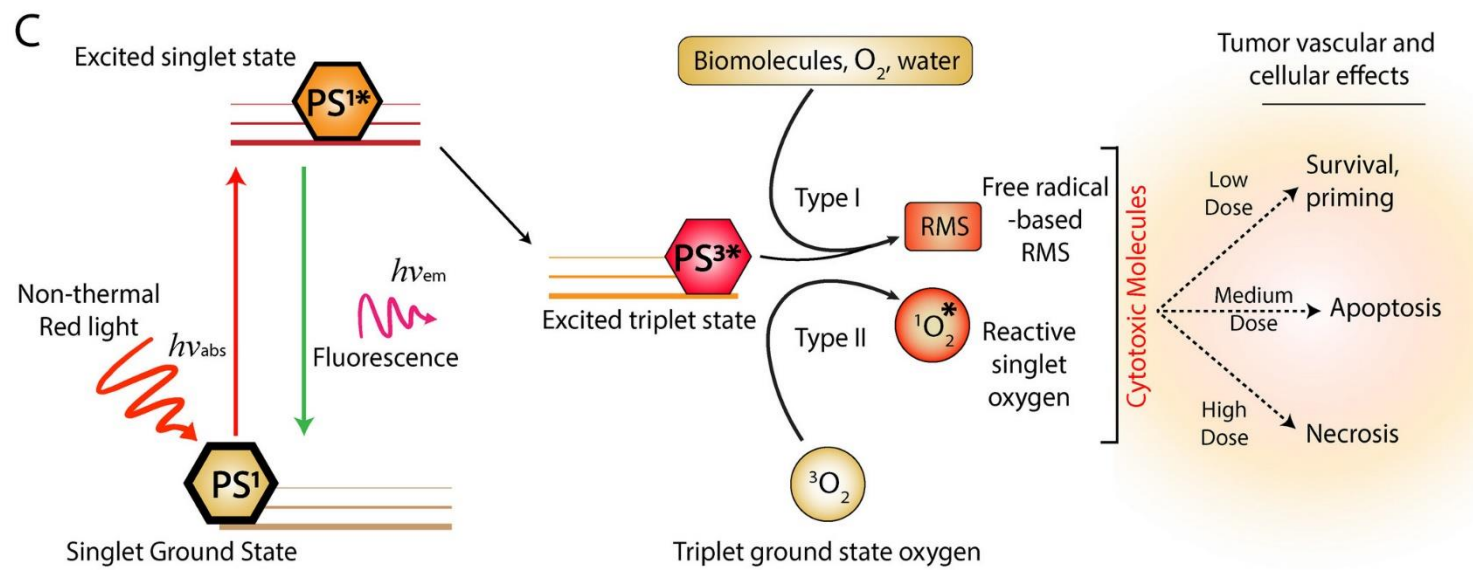
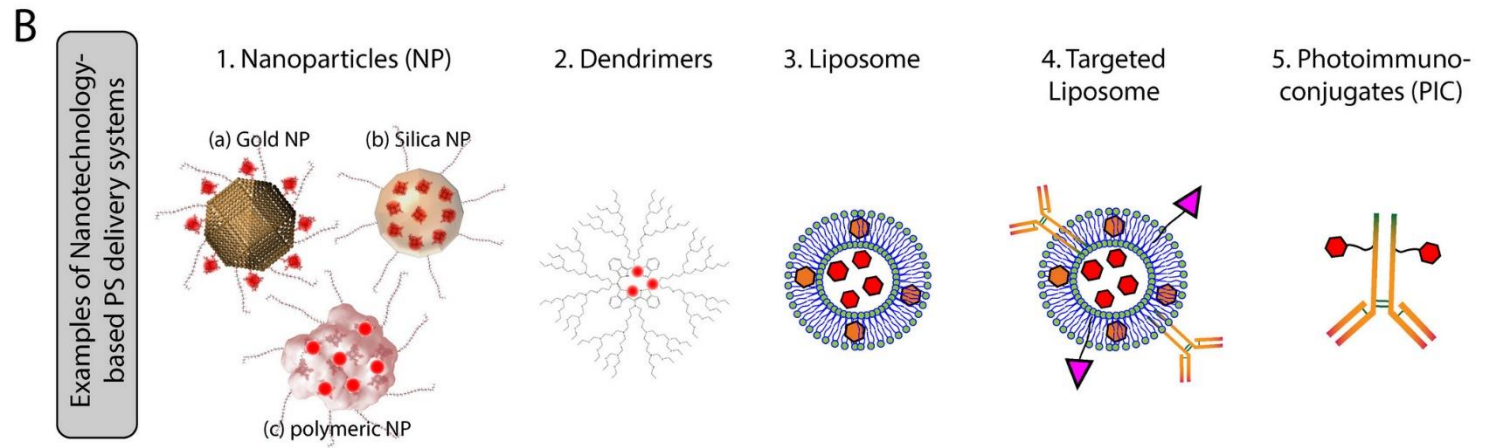
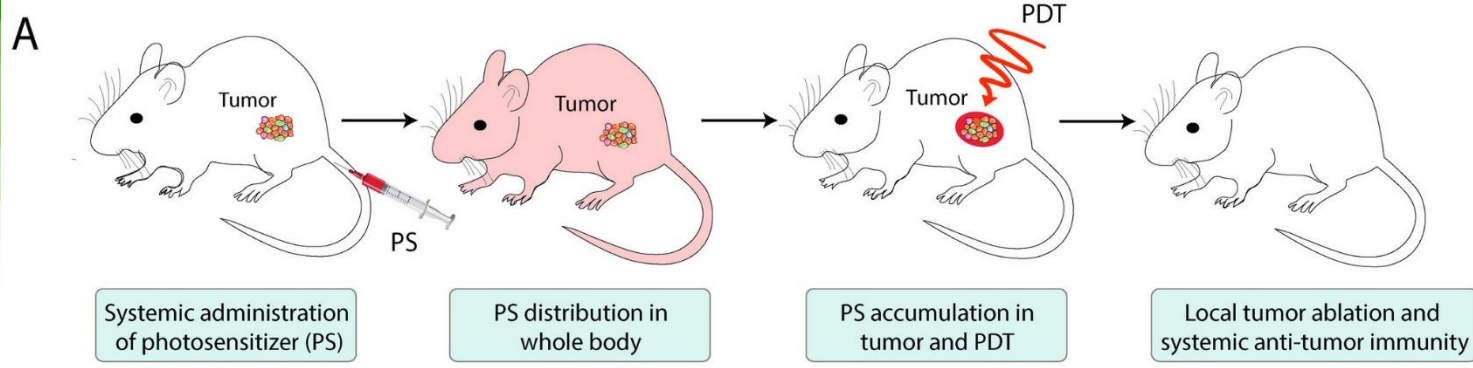
Аутофагия - это процесс внутриклеточного рециклинга, который помогает в клеточном гомеостазе, а также путь саморазрушительной гибели клеток. Таким образом, аутофагия также оказывает влияние на процесс иммунологического надзора. Аутофагия опосредуется формированием временной мембранной структуры, известной как аутофагосома. Связанные с аутофагией (ATG) гены участвуют в формировании аутофагосом. Считается, что аутофагия играет ключевую роль в защите клеток после субцитотоксического ФДТ, скорее всего, путем рециркуляции поврежденных митохондрий или ER до того, как они могут вызвать апоптоз 3. Серия исследований Kessel *et al.* показал, что аутофагии-родственные гены (ATG5 и ATG7) играют важную роль в гибели клеток, вызванной лизосом-мишени ФДТ. Когда ATG7 был истощен в клетках гепатомы, фотокиллы были значительно нарушены после лизосомального фотоповреждения. В исследовании Garg *et al.* Гиперицин-опосредованный ФДТ был использован для индукции аутофагии в раковых клетках, что привело к снижению иммуностимулирующего эффекта. В результате индукции аутофагии взаимодействие между умирающими клетками и профессиональными антигенпрезентирующими клетками (APCs) было отменено. Это взаимодействие между умирающими клетками и БТР, как полагают, необходимо для достижения надежного иммунного ответа. Таким образом, когда аутофагия ослаблялась за счет истощения ATG5, раковые клетки проявляли усиленные иммуностимулирующие эффекты, включая созревание дендритных клеток (DC), продукцию IFN и экспрессию экто-кальретикулина (как описано в разделе, обсуждающем ICD и высвобождение DAMPs).

Аутофагия продолжение

Аутофагический путь играет важную роль в презентации антигена. Вообще говоря, эндогенные антигены из вирусов, опухолей или собственных белков обрабатываются цитозольными протеазами, затем попадают в просвет ER и представляются в контексте молекул класса I основного комплекса гистосовместимости (МНС) CD8⁺ Т-клеткам. Напротив, экзогенные антигены являются эндоцитозными и обычно обрабатываются через эндосомно-лизосомальный путь для представления антигена в контексте МНС класса II к CD4⁺ Т-клеткам. Многочисленные исследования показали, что аутофагический путь играет решающую роль в «перекрестном представлении» экзогенных опухолевых антигенов DCs в контексте молекул МНС класса I для активации CD8⁺ Т-клеток. В новом интересном исследовании Naug *et al.* фотохимическая интернализация (PCI) использовалась в качестве механизма для селективного разрушения эндосом с целью повышения цитозольной доступности антигена OVA для презентации МНС класса I. В этом исследовании пептидный антиген OVA₂₅₇₋₂₆₄ (пептидная последовательность SIINFEEKL) была секвестирована в эндосомах после эндоцитоза DC. Затем эндосомы были фотохимически повреждены для высвобождения пептида в цитозоль. Избирательное цитозольное высвобождение пептидного антигена усилило презентацию пептида, связанного с молекулой МНС класса I, в 30 раз и повысило эффективность активации антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) в 30-100 раз.

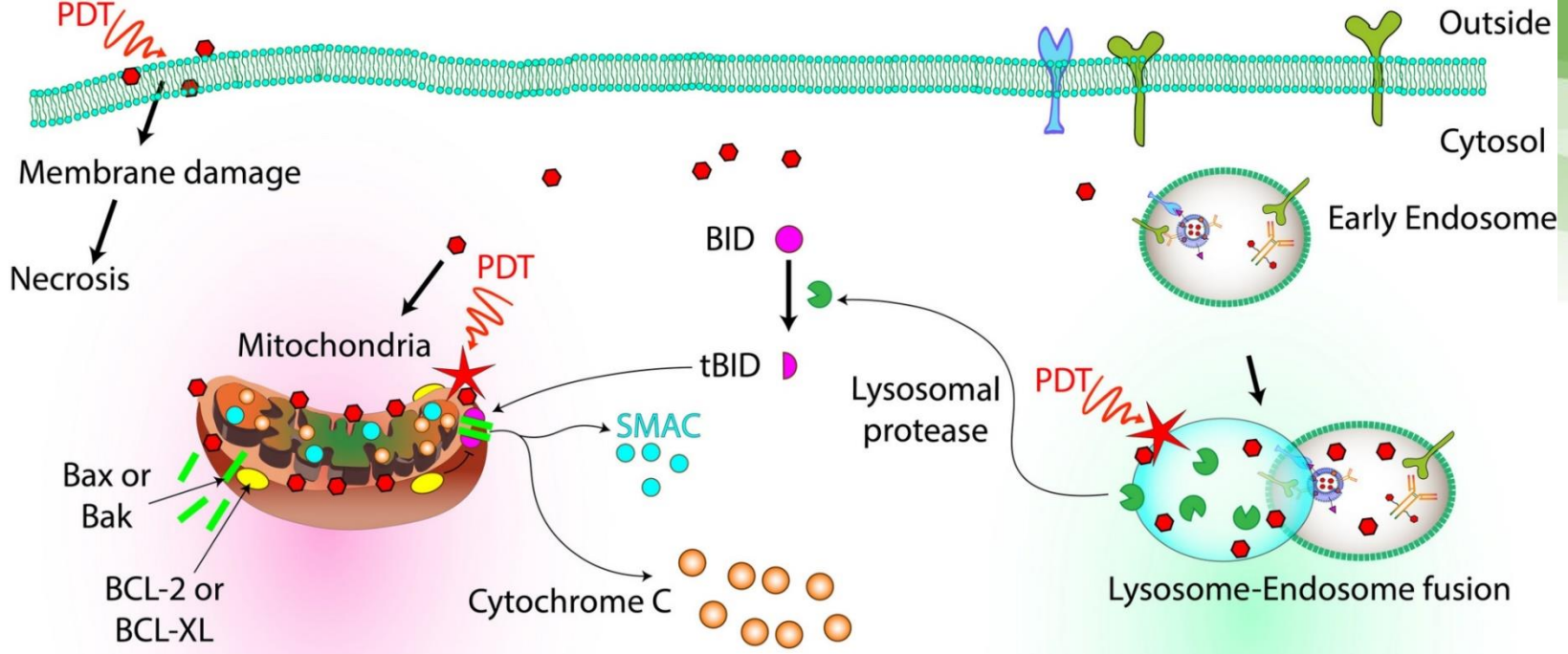
АПОПТОЗ

- В отличие от аутофагии, апоптоз - это запрограммированный путь гибели клеток, который требует последовательной активации ряда ферментов, таких как каспазы и эндонуклеазы. Агарвал *и соавт.* впервые сообщил, что ФДТ может вызывать быструю гибель клеток в результате апоптоза.
- Лизо-ФДТ нарушает целостность лизосомальной мембраны и проникает в нее для хранимых протеаз, таких как катепсины. В результате лизосомального фотоповреждения катепсины попадают в цитозоль и расщепляют проапоптотический белок Bid в усеченную активную форму (tBid) независимо от каспазы-8. Считается, что Lyso-PDT уклоняется от защитного экрана процесса аутофагии, Мито-ФДТ избирательно уничтожает антиапоптотические белки семейства BCL-2, которые переправляются в наружную мембрану митохондрий, в то время как проапоптотические белки, такие как Bax и Bak, остаются интактными в цитозоле. С помощью tBid Bax и Bak вставляются в наружную мембрану митохондрий и олигомеризуются с образованием поры, способствующей выделению цитохрома C в цитозоль. Цитохром C взаимодействует с активирующей апоптотическую протеазу фактором 1 (Apaf-1) и прокаспазой 9, образуя апоптосому. Апоптосома в конечном итоге активирует нижестоящие каспазы палача (каспаза 3/7), которые осуществляют деградацию множества клеточных компонентов, таких как белки и ДНК, среди других.



Апоптоз продолжение

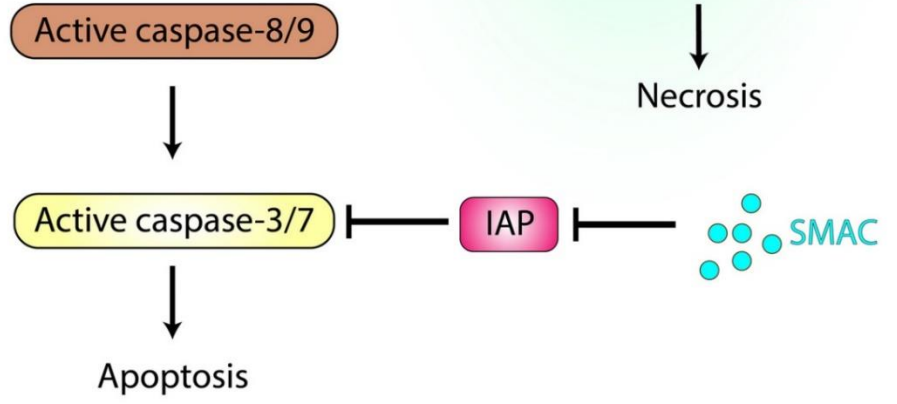
- Было показано, что последовательное нацеливание лизосом с последующим митохондрием вызывает сильное прямое уничтожение раковых клеток с помощью ФДТ. В недавнем исследовании Visudyne и липосомальная композиция BPD с закрепленным липидом были использованы для нацеливания на митохондрии и лизосомы с использованием лазера с одной длиной волны, что привело к увеличению клеточной гибели в трехмерной модели рака яичников. Однако конкретная субклеточная мишень или комбинация мишеней для ФДТ, которые могут индуцировать наиболее сильный иммунный ответ, еще не исследована. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что низкие дозы лизо-ФДТ приводят к выделению цитозольного кальция, активации кальпаина, фрагментации ATG-5, подавлению аутофагии и усиленному фотокиллингу в сочетании с мито-ФДТ. Такой подход к одновременному подавлению аутофагии и усилению апоптоза может предположительно увеличить ICD, поскольку аутофагию, вызванную ФДТ, часто считают иммуносупрессивной.
- Ввиду механистической сложности ФДТ и относительно агностического повреждения субклеточных компартментов обычно используемыми PS, существует широкий спектр возможностей для изучения иммуномодулирующей роли, которую играет ФДТ, в отношении способов гибели клеток, индуцированных на клеточном уровне, и провоспалительные среды, которые он создает на макрофизиологическом уровне.



Mitochondrial Photodamage

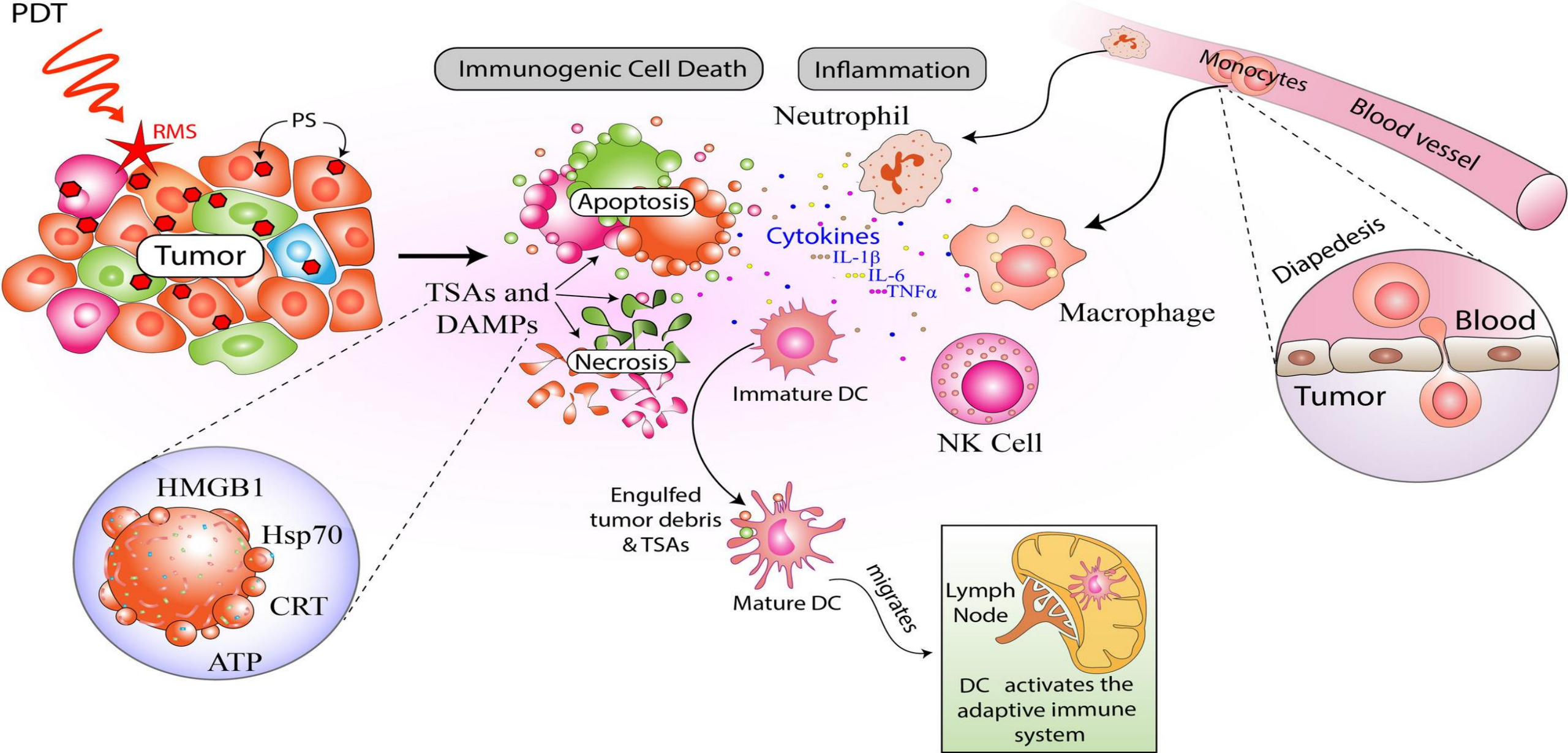
Lysosomal Photodamage

- Photosensitizer
- Reactive molecules
- Cytochrome C
- BCL-2 family protein
- Lysosomal protease
- BID
- Bax or Bak
- Antibody
- Tumor-associated Ag
- Affinity ligand



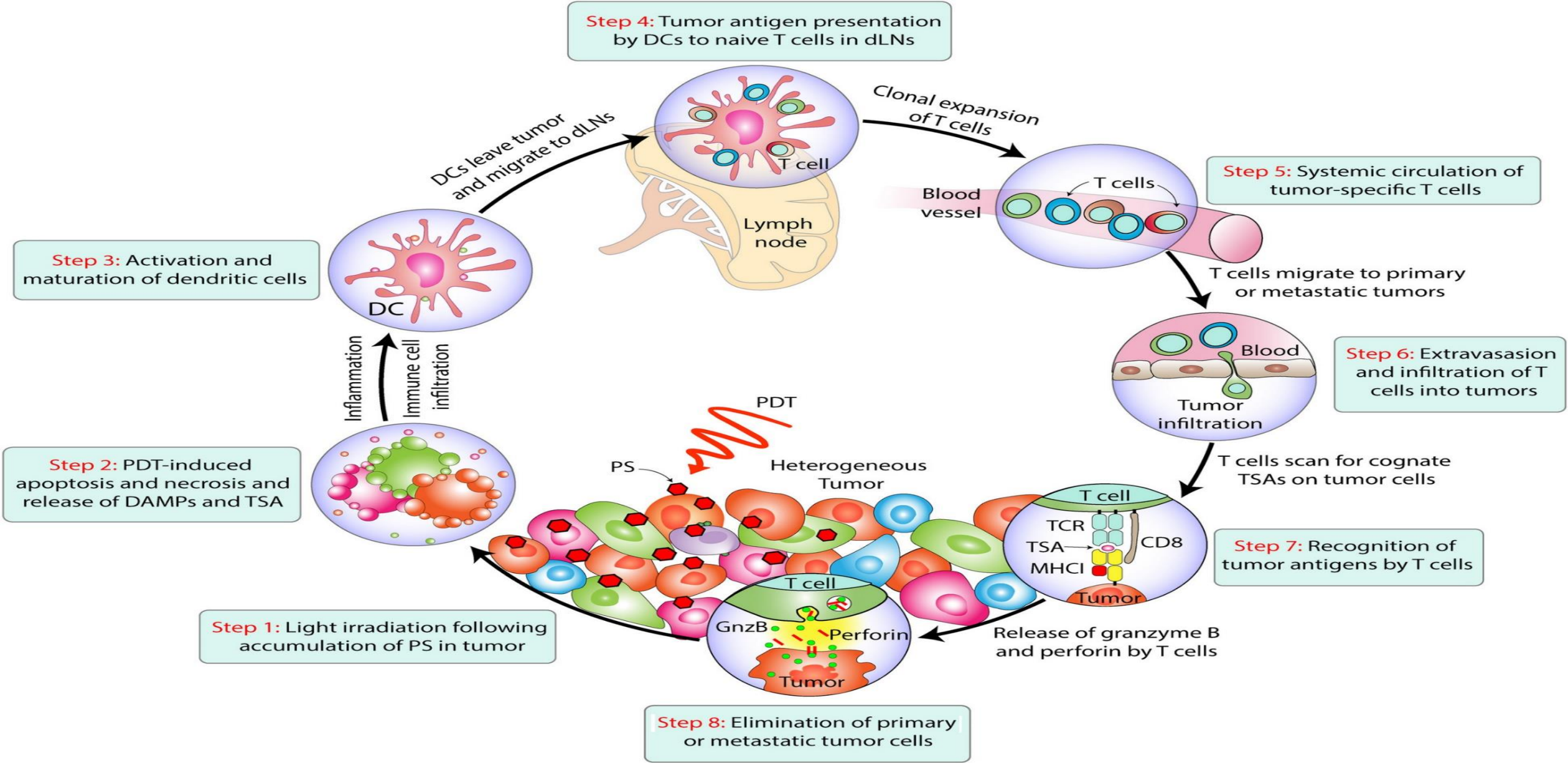
Стимуляция врожденной иммунной системы

- ФДТ индуцирует гибель клеток и местное воспаление в месте облучения, вызывая высвобождение множества цитокинов резидентными макрофагами и стромальными клетками, которые дополнительно привлекают воспалительные клетки к месту фотоповреждения. Эти про-воспалительные цитокины включают IL-1, IL-6 и TNF-alpha. Эванс и его коллеги первыми сообщили о высвобождении TNF-α макрофагами, обработанными ФДТ, которые, как считается, оказывают прямое цитолитическое действие на опухолевые клетки в дополнение к его антисосудистому действию. Индукция IL-1β участвует в экспрессии молекул эндотелиальной адгезии и привлечении нейтрофилов, Первоначально считалось, что ФДТ является местным лечением, которое вызывает локальный цитокиновый шторм. Последующие исследования показали, что ФДТ может также вызвать системное высвобождение цитокинов, комплемента белков и белков острой фазы. Исследование Cacic и Korbelik сообщило о высвобождении медиаторов нейтрофилии периферической крови после ФДТ на основе фотофрина опухолей EMT6 мыши. В дополнение к вышеупомянутым цитокинам, это исследование идентифицировало высвобождение IL-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), тромбоксана, гистамина, простагландинов, лейкотриенов и факторов коагуляции в результате *in vivo*.
- De Vree и его коллеги наблюдали повышенные уровни IL-1β и G-CSF после ФДТ опухолей рабдомиосаркомы крыс. Исследование также показало, что существует также связь между сывороточными уровнями IL-1 и количеством циркулирующих нейтрофилов. У пациентов Nseyo и коллеги исследовали наличие в моче цитокинов IL-1 и TNF-α у пациентов с раком мочевого пузыря, которым была проведена ФДТ, Интересно, что эти цитокины были обнаружены только у пациентов, получавших самые высокие световые потоки, но не в контрольной группе или группах с самой низкой световой энергией. Эти медиаторы воспаления играют критическую роль в активации и рекрутировании иммунных клеток в облученном месте опухоли. Тем не менее, считается, что вызванный хирургическим путем IL-6 оказывает негативное влияние на эффективность ФДТ. Здесь мы обсуждаем, как ФДТ вызывает иммуностимулирующую гибель клеток, которая в конечном итоге приводит к активации адаптивной иммунной системы и противоопухолевого иммунитета



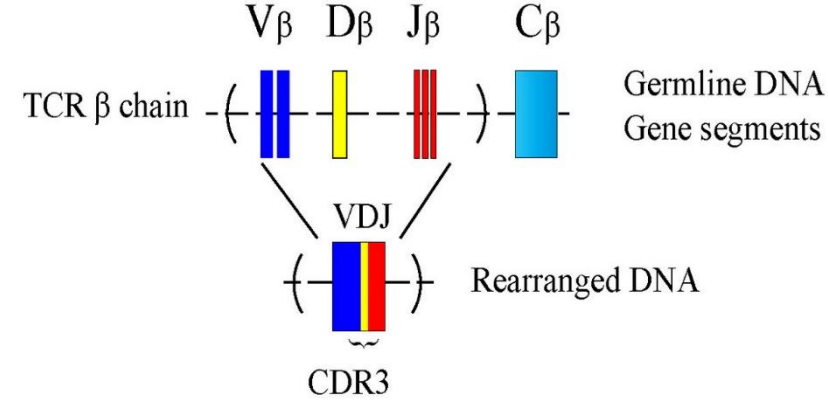
Иммуногенная гибель клеток (ICD) и высвобождение DAMPs

- В дополнение к возникновению воспаления, ФДТ также вызывает иммуногенную гибель клеток (ICD). ICD относится к повышенной иммуногенности умирающих клеток, которые проявляют и выделяют сигналы опасности для иммунных клеток. Эти сигналы опасности в совокупности известны как связанные с повреждением молекулярные структуры (DAMP). DAMP могут секретироваться внеклеточно или экспонироваться на плазматической мембране поврежденной клетки. В серии обзоров Garg *et al.* Авторы описали, как генерируемые ФДТ DAMPs играют решающую роль в развитии противоопухолевого иммунитета. Генерируемые PDT DAMP включают эктокальретикулин, белок теплового шока 90 (HSP90), HSP70, внеклеточный АТФ и HMGB1. Кальретикулин является одним из наиболее хорошо изученных маркеров ICD, который секвестрируется в просвете ER до тех пор, пока клетка не испытывает определенные стрессы. При фотоповреждении клетки кальретикулин может перемещаться на поверхность умирающей клетки и связываться с рецептором кальретикулина на DC, усиливая взаимодействие между умирающей клеткой и DC. После этого взаимодействия DC подвергаются созреванию и активации, что является необходимым условием для достижения сильного адаптивного иммунного ответа (см. Раздел, описывающий специфическое для опухоли высвобождение антигена и активацию дендритных клеток).

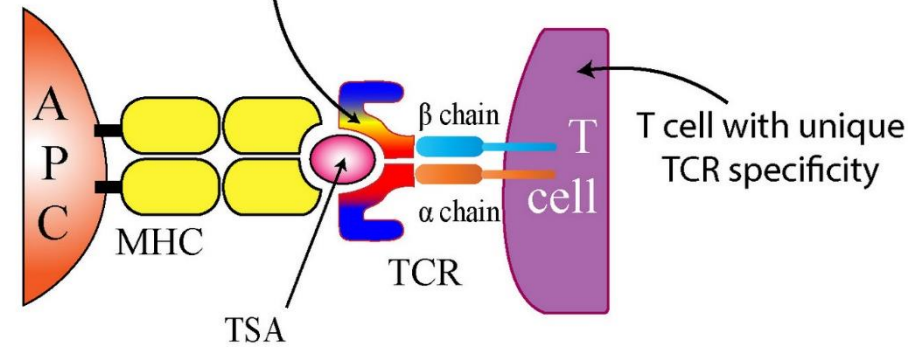
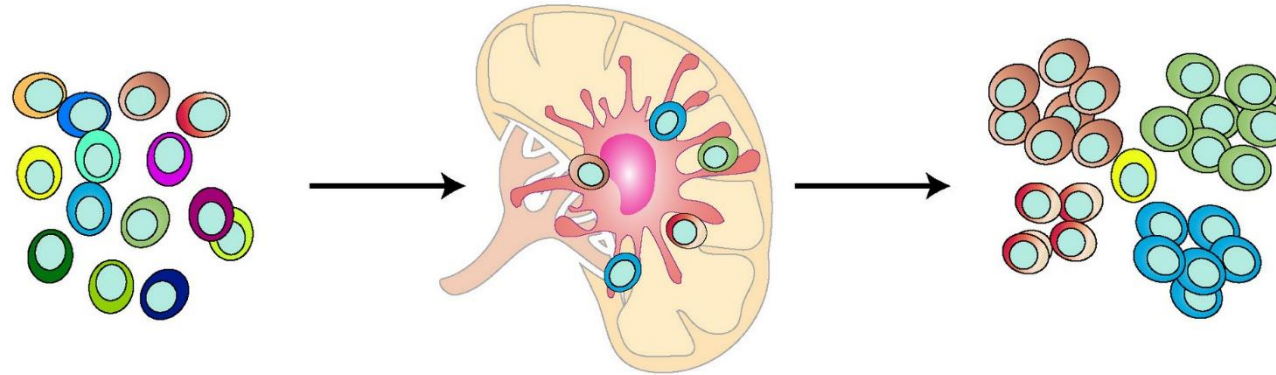


A

VDJ recombination
to generate unique
TCR specificity



Recognition of TSA
by TCR

**B**

Initial repertoire
of Naive T cells

Presentation of
TSAs (that are released
following PDT) by DC

Clonal expansion of
tumor-reactive T cells
(T cell repertoire
enrichment)

Выводы: вызовы и будущие направления

Многочисленные исследования показали способность ФДТ уничтожать первичные опухоли и вызывать долговременную иммунную память для борьбы с метастазированием. ФДТ индуцирует ICD и высвобождает DAMP, которые активируют врожденную и адаптивную иммунную систему. ФДТ также рекрутирует воспалительные клетки в месте облучения и увеличивает инфильтрацию киллерных Т-клеток в солидные опухоли. Уникальной особенностью метода лечения является его способность превращать менее иммуногенные «холодные» опухоли в «горячие» иммуногенные. Хотя ФДТ традиционно считается фокальным лечением, он все чаще рассматривается как мощное средство с многогранными глобальными системными противоопухолевыми эффектами. Комбинации ФДТ с иммунной блокпостом имеют значительную перспективу в продвижении этой противоопухолевой терапии в клинику по многим проблемным показаниям по поводу твердого рака. В этом обзоре мы выдвинули гипотезу о том, что ФДТ обогащает репертуар Т-клеток, и размышляли о том, как это может повлиять на результаты комбинированной терапии с использованием контрольных точек. Многоисследования *in vitro* показали, что тип фотосенсибилизатора, дозы света, гетерогенность опухоли и используемая модель опухоли играют решающую роль в выявлении эффективного противоопухолевого иммунитета. Таким образом, оптимизация всех этих параметров и индивидуальной индивидуализации пациента имеет решающее значение для достижения благоприятных клинических результатов. Изучение состояния Т-клеточного репертуара пациентов может в некоторой степени определять конструкцию такой точной медицины на основе ФДТ в целях революционной фотодинамической иммунотерапии.

SCIENTIFIC REPORTS

1. Медицинский факультет,
Университет Цукуба, 305-8575,
Ибараки, Япония

2. Высшая школа медицинских и
стоматологических наук,
Университет Кагосима, 890-
8544, Кагосима, Япония

3. Высшая школа
общечеловеческих наук,
Университет Цукуба, 1-1-1 Ten-
nohdai, Цукуба, Ибараки, 305-
8575, Япония

OPEN

Hyperthermia enhances photodynamic therapy by regulation of HCP1 and ABCG2 expressions via high level ROS generation

Received: 11 May 2018

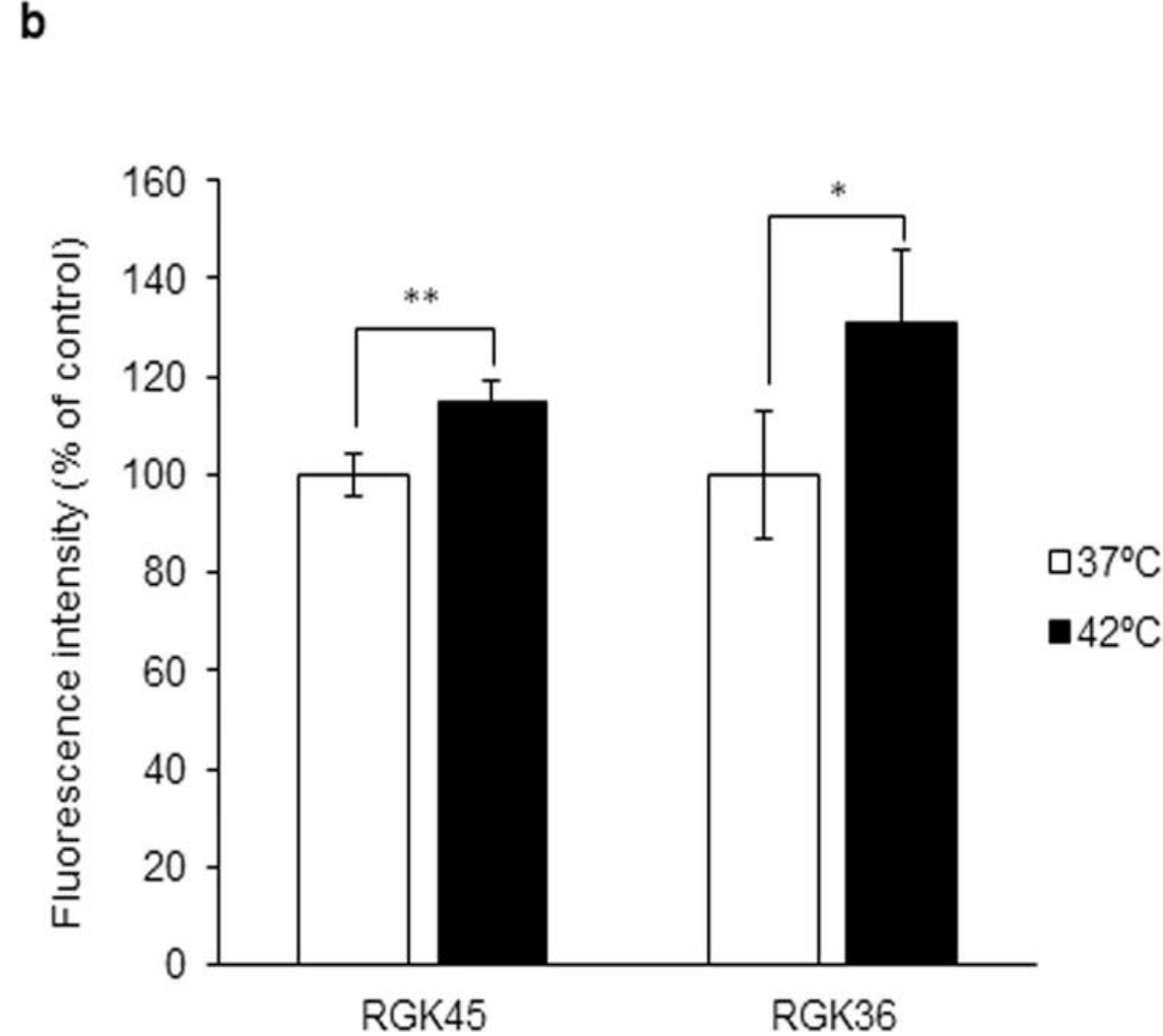
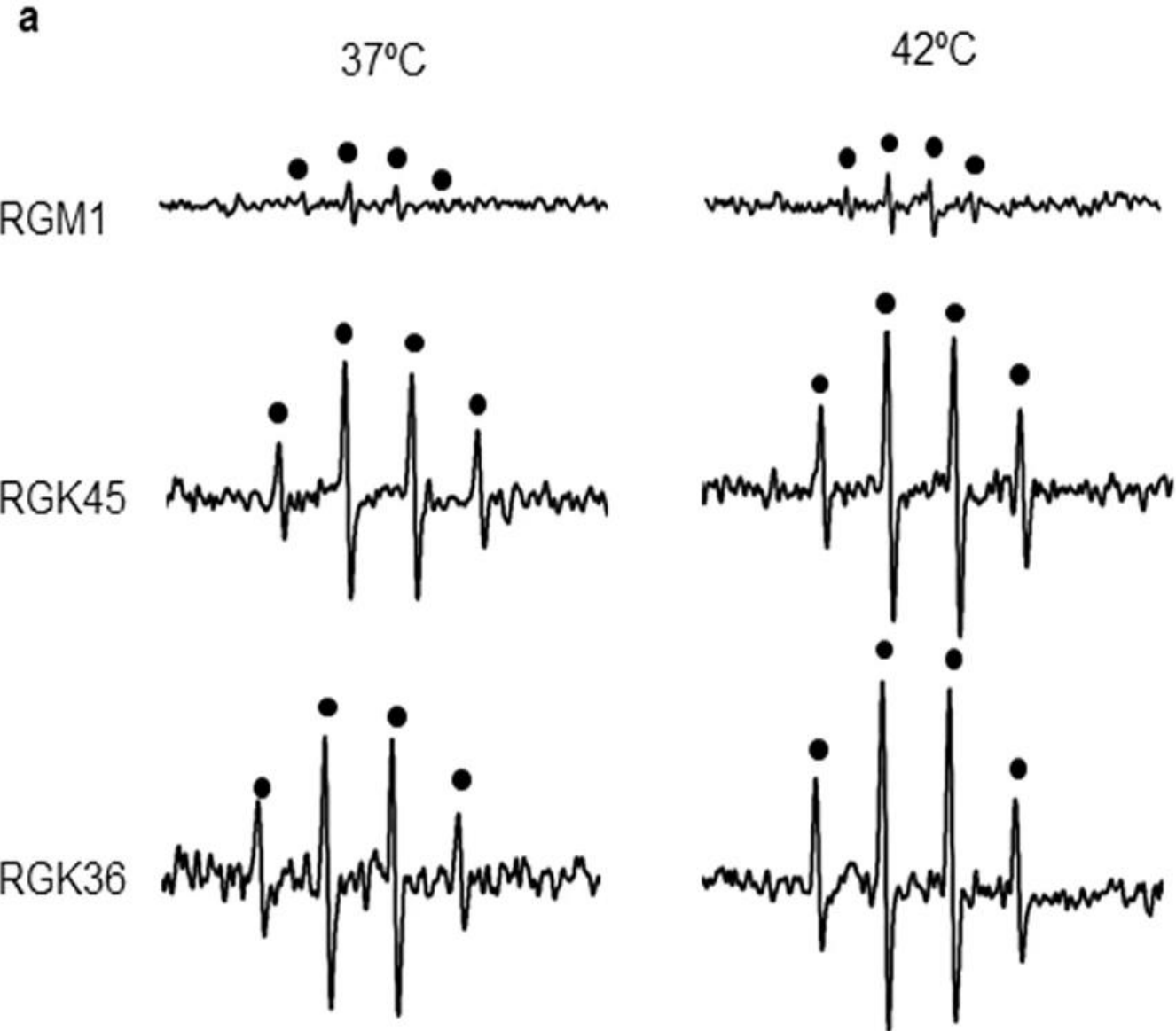
Accepted: 13 December 2018

Published online: 07 February 2019

Hiromi Kurokawa¹, Hiromu Ito², Masahiko Terasaki³ & Hirofumi Matsui¹

Photodynamic therapy (PDT) is a cancer treatment that make use of the cancer-specific accumulation of porphyrins. We have reported that mitochondrial reactive oxygen species (mitROS) upregulate uptake transporter of porphyrins, heme carrier protein-1 (HCP-1). The accumulation of cancer-specific porphyrins was increased by mitROS production, thereby the cancer-specific PDT cytotoxicity was enhanced. Thus we investigated whether mitROS production by hyperthermia can enhanced the cytotoxicity of PDT or not. In this study, 1 h of hyperthermia at 42°C increased the mitROS production, and both the accumulation of cancer-specific porphyrins and the PDT cytotoxicity increased. Moreover, the authors treated cells with N-acetyl-L-cysteine (NAC) to examine the effect of mitROS. NAC inhibited the increasing ROS production after hyperthermia to restrain the post-treatment increase of cancer-specific porphyrins accumulation. Moreover, the increase of ROS production in cancer cells after hyperthermia upregulated HCP-1 expression and downregulated ABCG2 expression. These regulation were inhibited by NAC. These results suggest that hyperthermia treatment increased mitROS production, which involved HpD accumulation and enhanced PDT effects in cancer cells. The mechanism of this phenomenon was most likely to be due to both the upregulation of HCP-1 and the downregulation of ABCG2 by mitROS.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) - это лечение рака, в котором используется специфическое для рака накопление порфиринов. Мы сообщали, что митохондриальные активные формы кислорода (mitROS) активируют транспортер поглощения порфиринов, белка-носителя гем-1 (HCP-1). Накопление специфичных для рака порфиринов было увеличено продукцией mitROS, таким образом, была увеличена цитотоксичность специфичной для рака PDT. Таким образом, мы исследовали, может ли производство mitROS при гипертермии усиливать цитотоксичность ФДТ или нет. В этом исследовании 1 час гипертермии при 42 ° C увеличивал продукцию mitROS, а также увеличивалось накопление специфичных для рака порфиринов и цитотоксичность ФДТ.



- Таким образом, мы определили клетки RGK36 как высокозрелые раковые клетки, а клетки RGK45 - как раковые стволовые клетки. Считается, что раковые стволовые клетки являются причиной химической и радиоустойчивости, которая включает метастазирование и рецидив при многих типах рака 32, Следовательно, многие исследователи изучили механизм этих явлений, чтобы создать полную терапию для раковых стволовых клеток 33 , 34 . В этом исследовании гипертермия усиливала действие ФДТ на клетки RGK45. Лечение гипертермии подавляло экспрессию ABCG2 в RGK45 в результате увеличения уровня АФК в раковых стволовых клетках. Соответственно, мы предположили, что лечение гипертермии можно использовать для устранения лекарственной устойчивости в раковых стволовых клетках.
- В заключение, лечение гипертермии усиливает специфические для рака эффекты ФДТ. Мы предположили, что механизм этого явления, скорее всего, связан с активацией НСР-1 и подавлением ABCG2 с помощью mitROS.



ADVANCED SCIENCE

Open Access

Communication | Open Access |

Janus Nanobullets Combine Photodynamic Therapy and Magnetic Hyperthermia to Potentiate Synergetic Anti-Metastatic Immunotherapy

Zheng Wang, Fan Zhang, Dan Shao , Zhimin Chang, Lei Wang, Hanze Hu, Xiao Zheng, Xuezhao Li, Fangman Chen, Zhaoxu Tu, Mingqiang Li, Wen Sun , Li Chen, Wen-Fei Dong

First published: 12 September 2019 | <https://doi.org/10.1002/adv.201901690> | Citations: 5

SECTIONS



PDF



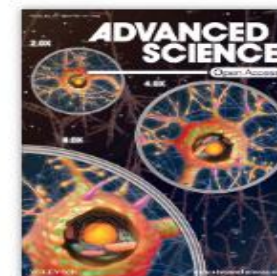
TOOLS



SHARE

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is clinically promising in destructing primary tumors but ineffective against distant metastases. This study reports the use of immunogenic nanoparticles mediated combination of PDT and magnetic hyperthermia to synergistically augment the anti-metastatic efficacy of immunotherapy. Janus nanobullets integrating chlorine e6 (Ce6) loaded, disulfide-bridged mesoporous organosilica bodies



Volume 6, Issue 22

November 20, 2019

1901690



Figures



References



Related



Information

Metrics

Citations: 5



Details

© 2019 The Authors. Published by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](#) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Комбинация ФДТ и магнитной гипертермии обладает сильным синергетическим противораковым действием и одновременно вызывает последовательность иммуногенной гибели клеток, приводя к синергетически опухолеспецифическим иммунным ответам. В сочетании с анти-CTLA-4-антителом биомиметические и биоразлагаемые наночастицы обеспечивают заметную эрадикацию первичных и глубоко метастатических опухолей с низкой систематической токсичностью, что потенциально способствует развитию комбинированной гипертермии, ФДТ и иммунотерапии блокады контрольных точек для борьбы с метастазированием рака.

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Photodynamic therapy of melanoma by blue-light photoactivation of flavin mononucleotide

Received: 4 February 2019

Accepted: 19 June 2019

Published online: 04 July 2019

R. A. Akasov^{1,2,3,7}, N. V. Sholina^{1,3,4}, D. A. Khochenkov^{1,3,4,8}, A. V. Alova⁵, P. V. Gorelkin⁶, A. S. Erofeev^{5,7}, A. N. Generalova^{2,3} & E. V. Khaydukov^{1,3,9}

Melanoma is one of the most aggressive and lethal form of cancer. Photodynamic therapy (PDT) is a clinically approved technique for cancer treatment, including non-melanoma skin cancer. However, the most of conventional photosensitizers are of low efficacy against melanoma due to the possible dark toxicity at high drug concentrations, melanin pigmentation, and induction of anti-oxidant defense mechanisms. In the current research we propose non-toxic flavin mononucleotide (FMN), which is a water-soluble form of riboflavin (vitamin B2) as a promising agent for photodynamic therapy of melanoma. We demonstrated selective accumulation of FMN in melanoma cells *in vivo* and *in vitro* in comparison with keratinocytes and fibroblasts. Blue light irradiation with dose 5 J/cm² of melanoma cells pre-incubated with FMN led to cell death through apoptosis. Thus, the IC₅₀ values of human melanoma A375, Mel IL, and Mel Z cells were in a range of FMN concentration 10–30 μM that can be achieved in tumor tissue under systemic administration. The efficiency of reactive oxygen species (ROS) generation under FMN blue light irradiation was measured in single melanoma cells by a label-free technique using an electrochemical nanoprobe in a real-time control manner. Melanoma xenograft regression in mice was observed as a result of intravenous injection of FMN followed by blue-light irradiation of tumor site. The inhibition of tumor growth was 85–90% within 50 days after PDT treatment.

- ФДТ по-прежнему остается одной из многообещающих терапевтических процедур. Благодаря контролю места воздействия света и активации PS по требованию, ФДТ обеспечивает довольно хорошую селективную противоопухолевую активность и низкие побочные эффекты по сравнению с обычной радиотерапией и химиотерапией. Кроме того, ФДТ стимулирует противоопухолевый иммунитет и приводит к развитию иммунной памяти для предотвращения рецидива опухоли [15](#)
- Фотосенсибилизаторы, такие как хлорин е6 или вертепорфин, были показаны как эффективные анти-меланомные агенты в клиниках, и ряд новых PS находятся в лабораторных исследованиях.

Исследования показали, что ФДТ может активировать противораковые иммунные клетки и эффективно ингибировать рост опухоли, предотвращая метастазирование раковых клеток и рецидив рака.



RETURN TO ISSUE | < PREV ARTICLE NEXT >

High Affinity of Chlorin e6 to Immunoglobulin G for Intraoperative Fluorescence Image-Guided Cancer Photodynamic and Checkpoint Blockade Therapy

Jiaojiao Xu, Sheng Yu, Xiaodong Wang, Yuyi Qian, Weishu Wu, Sihang Zhang, Binbin Zheng, Guoguang Wei, Shuai Gao, Zhonglian Cao, Wei Fu, Zeyu Xiao* and Wei Lu*

Cite this: *ACS Nano* 2019, 13, 9, 10242-10260

Publication Date: August 9, 2019

<https://doi.org/10.1021/acsnano.9b03466>

Copyright © 2019 American Chemical Society

[RIGHTS & PERMISSIONS](#)

Article Views

2079

Altmetric

1

Citations

1

[LEARN ABOUT THESE METRICS](#)

Share



Add to



Export



ACS Nano

PDF (4 MB)



Access Through Your Institution

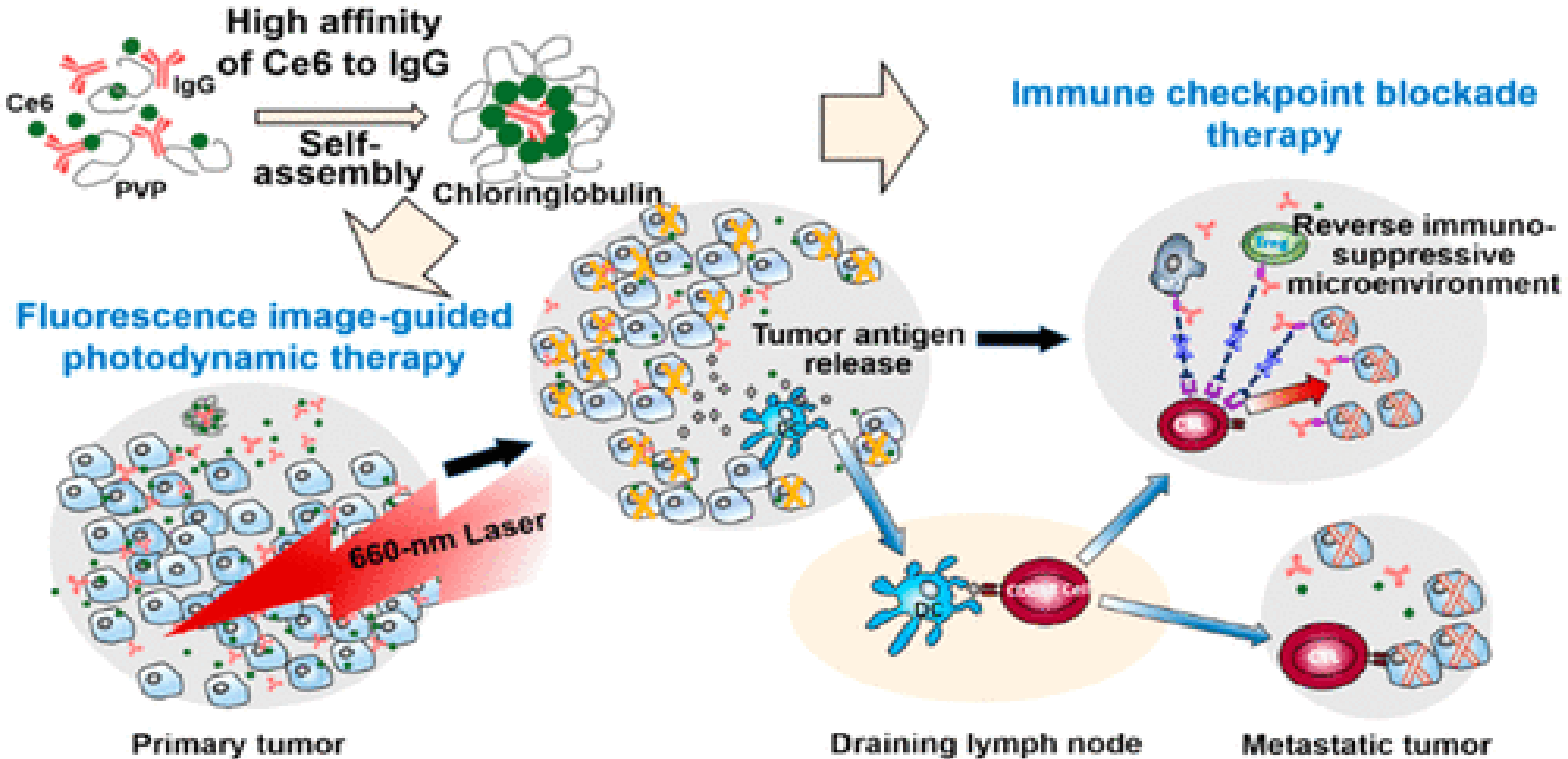
More Access Options



Supporting Info (1) »

SUBJECTS: Cancer, Fluorescence, Rodent models, Cells Tumors

Abstract



Фотодинамическая терапия рака (ФДТ) представляет собой привлекательное местное лечение в сочетании с иммунотерапией. Успешное злокачественное новообразование при злокачественной опухоли зависит от визуального контроля для обеспечения точности лечения. Однако существующая нанотехнология для совместной доставки фотосенсибилизаторов и контрастных агентов изображения замедляет выведение агентов ФДТ из организма и вызывает несоответствие между профилями высвобождения изображений и агентов ФДТ. Мы обнаружили, что фотосенсибилизатор Chlorin e6 (Ce6) по своей природе связан с иммуноглобулином G (IgG) в диапазоне сродства наномолярности. Ce6 и IgG самоорганизуются, образуя наноконплексы, называемые Хлоринглобулин (Chlorin e6 + иммуно глобулин G). Хлоринглобулин повышает концентрацию Ce6 в опухоли, не изменяя период его полувыведения из крови.

Использовался хлоринглобулин для проведения ФДТ в сочетании с двойной блокпостовой терапией (блокадой PD-L1 и цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном 4 (CTLA-4)). Технология хлоринглобулина демонстрирует большой потенциал для клинической трансляции.

Macrophage-directed immunotherapy as adjuvant to photodynamic therapy of cancer

M Korbelik¹, VR Naraparaju² and N Yamamoto²

¹Cancer Imaging, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada V5Z 1L3; ²Laboratory of Cancer Immunology and Molecular Biology, Albert Einstein Cancer Center, Philadelphia, PA 19141, USA

Summary The effect of Photofrin-based photodynamic therapy (PDT) and adjuvant treatment with serum vitamin D₃-binding protein-derived macrophage-activating factor (DBPMAF) was examined using a mouse SCCVII tumour model (squamous cell carcinoma). The results show that DBPMAF can markedly enhance the curative effect of PDT. The most effective DBPMAF therapy consisted of a combination of intraperitoneal and peritumoral injections (50 and 0.5 ng kg⁻¹ respectively) administered on days 0, 4, 8 and 12 after PDT. Used with a PDT treatment curative to 25% of the treated tumours, this DBPMAF regimen boosted the cures to 100%. The DBPMAF therapy alone showed no notable effect on the growth of SCCVII tumour. The PDT-induced immunosuppression, assessed by the evaluation of delayed-type contact hypersensitivity response in treated mice, was greatly reduced with the combined DBPMAF treatment. These observations suggest that the activation of macrophages in PDT-treated mice by adjuvant immunotherapy has a synergistic effect on tumour cures. As PDT not only reduces tumour burden but also induces inflammation, it is proposed that recruitment of the activated macrophages to the inflamed tumour lesions is the major factor for the complete eradication of tumours.

Keywords: photodynamic therapy; macrophage-activating factor; binding protein-derived macrophage-activating factor; Photofrin; tumour cure; immunosuppression; mouse SCCVII tumour

Fully curative effect by PDT combined with DBPMAF

Cures with approximately 25% of SCCVII tumours treated by PDT alone can be achieved by increasing the light dose to 240 J cm^{-2} . In this case, the adjuvant DBPMAF therapy, given at its optimized regimen, attained a fully curative effect (Figure 4). The difference between the two groups is statistically significant ($P < 0.001$). With this PDT plus DBPMAF combination, visible signs of acute inflammatory reaction (oedema, fever) were markedly enhanced and lasted for up to 2 weeks.

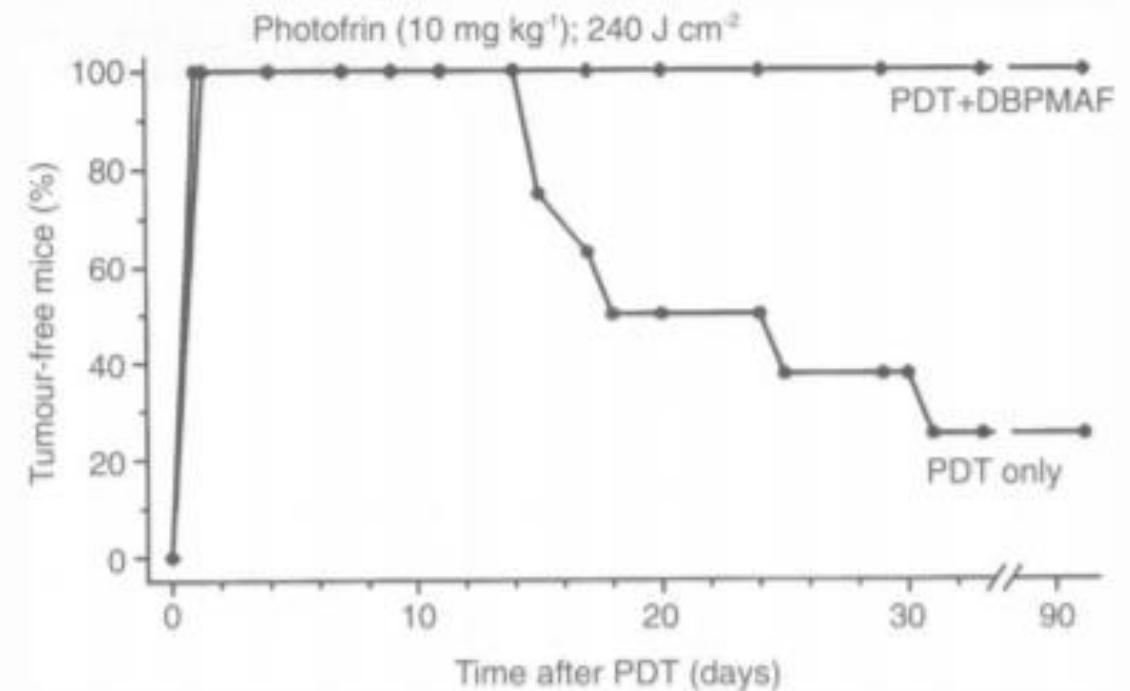


Figure 4 The effect of DBPMAF treatment on the response of SCCVII tumours to partially curative photodynamic therapy. Mice bearing SCCVII tumours were given Photofrin (10 mg kg^{-1} , i.v.) and treated with 240 J cm^{-2} light 24 h later. DBPMAF treatment (50 ng kg^{-1} , i.p. plus 0.5 ng kg^{-1} , p.t.) was given at days 0, 4, 8 and 12 relative to PDT

- Один микрограмм (одна миллионная грамма) витамина D = 40IU (400IU = 10мкг или μg)

- При опухолях молочной железы системное введение Vit D ($1 \mu\text{g} / \text{кг}$) за 3 дня до получения ФДТ увеличивало внутриопухолевое накопление фотосенсибилизатора в $3,3 \pm 0,5$ раза по сравнению с получением ФДТ в монорежиме.

ORIGINAL RESEARCH

Vitamin D enhances the efficacy of photodynamic therapy in a murine model of breast cancer

Kishore R. Rollakanti^{1,2}, Sanjay Anand^{2,3} & Edward V. Maytin^{1,2,3}

¹Department of Chemical and Biomedical Engineering, Cleveland State University, 2121 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio 44115

²Department of Biomedical Engineering, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio 44195

³Department of Dermatology, 9500 Euclid Ave., Cleveland, Ohio 44195

Keywords

Aminolevulinic acid, breast cancer, calcitriol, cutaneous metastasis, photodynamic therapy, vitamin D

Correspondence

Edward V. Maytin, Department of Biomedical Engineering, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Mailstop ND-20, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195.
Tel: +1 216-445-6676; Fax: +1 216-444-9198; E-mail: maytine@ccf.org

Funding Information

This work was supported by Grant P01-CA84203 from the National Cancer Institute/NIH.

Received: 23 July 2014; Revised: 14 September 2014; Accepted: 18 September 2014

Cancer Medicine 2015, 4(5):633–642

doi: 10.1002/cam4.361

Abstract

Cutaneous metastasis occurs more frequently in breast cancer than in any other malignancy in women, causing significant morbidity. Photodynamic therapy (PDT), which combines a porphyrin-based photosensitizer and activation by light, can be employed for breast cancer (especially cutaneous metastases) but tumor control after PDT has not surpassed traditional treatments methods such as surgery, radiation, and chemotherapy up to now. Here, we report that breast cancer nodules in mice can be effectively treated by preconditioning the tumors with 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol; Vit D) prior to administering 5-aminolevulinic acid (ALA)-based PDT. Breast carcinoma tumors (MDA-MB-231 cells implanted subcutaneously in nude mice) received systemic Vit D (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) for 3 days prior to receiving ALA. The addition of Vit D increased intratumoral accumulation of protoporphyrin IX (PpIX) by 3.3 ± 0.5 -fold, relative to mice receiving ALA alone. Bioluminescence imaging *in vivo* and immunohistochemical staining confirmed that tumor-specific cell death after ALA-PDT was markedly enhanced (36.8 ± 7.4 -fold increase in TUNEL-positive nuclei; radiance decreased to 14% of control) in Vit D pretreated tumors as compared to vehicle-pretreated tumors. Vit D stimulated proliferation (10.7 ± 2.8 -fold) and differentiation (9.62 ± 1.7 -fold) in tumor cells, underlying an augmented cellular sensitivity to ALA-PDT. The observed enhancement of tumor responses to ALA-PDT after low, nontoxic doses of Vit D supports a new combination approach that deserves consideration in the clinical setting, and offers potential for improved remission of cutaneous breast cancer metastases.

НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D



© Е.А. Пигарова, А.А. Петрушкина

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Интерес к роли витамина D в организме неуклонно растет со времени его открытия, и всё больше данных свидетельствует не только о необходимости витамина D для нормального развития и поддержания здоровья костной ткани, но и о его вкладе в адекватное функционирование других тканей организма. В связи с этим понимание особенностей метаболизма и физиологической роли витамина D в отдельных тканях представляется важным в связи с возможным вкладом в развитие патологических состояний. Особый интерес представляют интракринные регуляторные системы, связанные с широкой тканевой экспрессией ферментов метаболизма витамина D, а также способы поступления витамина D в клетку и активируемые при этом сигнальные пути. Связь местных эффектов с уровнем витамина D в крови выявляется в экспериментах на животных моделях и в клинических исследованиях; определение значений уровня витамина D, опосредующих его внеклеточные эффекты, может быть использовано для разработки соответствующих рекомендаций по коррекции уровня витамина D. В данном обзоре обсуждаются опосредованные особенностями метаболизма влияние витамина D на иммунную функцию, а также связь витамина D с кожей, нервной системой, сердечно-сосудистой системой, ожирением и сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, репродуктивной функцией, предотвращением падений и улучшением качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Витамин D; дефицит витамина D; витамин D-связывающий белок; витамин D чувствительные элементы; рецептор витамина D.

NON-CLASSICAL EFFECTS OF VITAMIN D

© Ekaterina A. Pigarova, Alexandra A. Petrushkina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Since the discovery of vitamin D, interest in role of vitamin D in human body is consistently growing, and there is increasing evidence that vitamin D is not only essential to bone health but may also be involved in physiology of many other tissues. Thus understanding of its aspects in particular tissues appears to be important because of possible contribution to pathophysiological processes. Intracrine regulatory systems associated with widely expressed vitamin D metabolizing enzymes, ways of cellular intake and signal pathways involved are of particular interest. Association of local effects with vitamin D level in blood is under investigation on animal models as well as in clinical studies; values of vitamin D level that mediate extraskeletal effects should be determined. In this review, we discuss impact of vitamin D on immune function and its association with skin, nervous system, cardiovascular system, obesity and diabetes mellitus, cancer, reproductive function, prevention of falls and quality of life improvement.

KEYWORDS: Vitamin D; vitamin D deficiency; vitamin D-binding protein; vitamin D response element; vitamin D receptor.

Витамин D-связывающий белок (DBP) – α 2-глобулин, являющийся одним из лиганд-специфических переносчиков стероидных гормонов. Метаболиты витамина D могут также связываться с альбумином, так как, несмотря на меньшее сродство к лиганду в сравнении с DBP, концентрация альбумина в сыворотке значительно (~10 раз) превышает концентрацию DBP. Некоторые исследователи выделяют связанный с альбумином и свободный витамин D под общим термином "биодоступный" и отмечают его большую ассоциацию с минеральным обменом по сравнению с общим уровнем витамина D как у здоровых пациентов, так и у пациентов на гемодиализе [10].

В несвязанном виде находится менее 1% витамина D [11]. Предложенная Mendel в 1989 г., справедливая для всех липофильных стероидных гормонов теория свободного гормона, согласно которой действие гормона опосредуется его несвязанной формой, была подвергнута сомнению в связи с открытием мегалина, рецептора DBP на поверхности клеток проксимальных канальцев нефронов, посредством которого осуществляется эндоцитоз комплекса витамина D и DBP. Ряд других тканей, в частности, плацента, молочная железа и паращитовидные железы, также экспрессируют мегалин, и 1 α -гидроксилазу, что позволяет предположить ключевое значение мегалин-опосредованного транспорта в метаболизме витамина D. При активации В-лимфоцитов витамин D также поступает вместе с DBP, но не мегалин-опосредованно. Однако в последнее время получены данные, свидетельствующие о том, что активация клеток иммунной системы, также имеющих 1 α -гидроксилазу (моноцитов, дендритных клеток) более выражена при воздействии свободного 25(OH)D, тем самым подтверждая теорию свободного гормона [12].

Концентрация DBP в сыворотке крови значительно (до 20 раз) превышает концентрацию метаболитов витамина D, что приводит к тому, что сайты связывания витамина D заняты только у ~5 % циркулирующего DBP [10, 11]. Такой значительный избыток DBP может обеспечивать защиту от токсичности витамина D, позволяя DBP выполнять роль буфера для 25(OH)D, а также может быть связан с дополнительными функциями и физиологическими задачами DBP.

Так, было показано, что DBP является основным компонентом системы, утилизирующей актин – белок цитоскелета и сократительного аппарата мышечных волокон, в большом количестве поступающий в кровеносную систему при массивных повреждениях ткани и клеточной гибели. DBP связывает G-актин и препятствует его реполимеризации внутри сосуда, приводящей к тромбообразованию; образовавшиеся комплексы впоследствии захватываются мембранными рецепторами клеток печени, легких и селезенки и выводятся из кровотока. DBP способен связывать жирные кислоты, но в силу меньшей выраженности этой способности в сравнении с альбумином играет лишь вспомогательную роль в транспорте жирных кислот. При воздействии на DBP гликозилирующих ферментов сыворотки крови (сиалидазы и β -галактозидазы) образуется форма DBP (GcMAF), способная вызывать образование свободных радикалов и активных форм кислорода в макрофагах. Остеокласты, как производные макрофагальной линии, также активируются при действии GcMAF, что приводит к повышению резорбции кости. Предполагается, что влияние гликозилированного DBP на метаболизм костной ткани может быть использовано при остеопетрозе (наследственном заболевании, для которого характерно диффузное уплотнение костей скелета, связанное со сниженной резорбтивной активностью остеокластов) [11]. Кроме того, показана противоопухолевая активность этой формы DBP, клинические исследования проведены для метастатического рака груди, рака простаты, метастатического колоректального рака [13].

Витамин D2 отличается строением боковой цепи, из-за чего обладает меньшим сродством к DBP, быстрее выводится из кровотока, ограничен в конверсии в 25(OH)D (по крайней мере некоторыми из 25-гидроксилаз) и иначе катаболизируется; однако, аффинность 1,25(OH)₂D2 к VDR сравнима с аффинностью 1,25(OH)₂D3 [1].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ХРОНОМОДУЛИРОВАННОЙ ХИМИО- И РАДИОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

*Е. Н. Сухина, И. П. Москаленко, А. В. Свиначенко, П. П. Сорочан, Н. Э. Прохач,
Н. А. Никифорова, И. А. Громакова*

ГУ Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины, Харьков

Проанализированы имеющиеся в мировой литературе данные о хронотерапии злокачественных новообразований различных локализаций. Представленные результаты мультицентрических исследований по указанной проблеме, организованных группой хронотерапии в рамках EORTC, показали лучшую антибластомную активность и переносимость пациентами препаратов, применяемых в хрономодулированном режиме, по сравнению с традиционным лечением. Собственные наблюдения и рекомендации, вытекающие из нашего многолетнего опыта химио- и лучевой терапии рака прямой кишки и шейки матки в оптимальное для нормальных тканей время суток, могут явиться обоснованием для широкого внедрения разработок по хронобиологии в клиническую медицину.

Ключевые слова: хрономодулированная химиорадиотерапия, злокачественные новообразования, эффективность лечения

THE PROSPECTS FOR THE USE OF CHRONOMODULATED CHEMO- AND RADIOTHERAPY IN ONCOLOGY

E.N. Sukhina, I.P. Moskalenko, A.V. Svinarenko, P.P. Sorochan, N.E. Prokhach, N.A. Nikiforova, I.A. Gromakova

State institution «S.P. Grigoriev Institute of Medical Radiology», Ukrainian Academy of Medical Sciences

We have analysed the available world's scientific literature concerning chronotherapy of malignant neoplasms of different localization. The review is focused on the results of multicenter investigations into this problem organized by the chronotherapy group in the framework of EORTC that have demonstrated a higher antiblastoma activity and improved tolerability of preparations applied in the chronomodulated regimen in comparison with the traditional treatment. Our original observations and recommendations ensuing from our many-year experience with the use of chemo- and radiotherapy of rectal and cervical cancer in the optimal time of day for the normal tissues constitute a basis for the more extensive introduction of chronobiological techniques to clinical practice.

Key words: chronomodulated chemoradiotherapy, malignant neoplasms, efficacy of treatment

- независимо от стадии рака прямой кишки хроноterapia позволяет снизить проявления токсичности в желудочно-кишечном тракте (56,8% против 72,3% при традиционном режиме облучения; $p < 0,001$) и кроветворения (24,3% против 46,8%; $p < 0,001$), частоту эпидермитов (13,9% против 36,2%; $p < 0,001$) и циститов (23,8% против 36,2%; $p < 0,005$), связанных с облучением
- при резектабельных формах рака прямой кишки (T1—3N0—1) наряду с уменьшением проявлений токсичности достоверно повышаются показатели общей выживаемости, а также увеличивается время до появления отдаленных метастазов.
- при местно-распространенном раке прямой кишки (T3—4N0 и T3—4N1—2) использование хрономодулированных режимов химиолучевой терапии позволяет увеличить количество операбельных пациентов

Format: Abstract

Send to

Cancer Treat Rev. 2018 Sep;69:21-28. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.05.016. Epub 2018 May 31.

Vitamin D in melanoma: Controversies and potential role in combination with immune checkpoint inhibitors.

Stucci LS¹, D'Oronzo S², Tucci M¹, Macerollo A³, Ribero S⁴, Spagnolo F⁵, Marra E⁴, Picasso V⁵, Orgiano L⁶, Marconcini R⁷, De Rosa F⁸, Di Guardo L⁹, Galli G⁹, Gandini S¹⁰, Palmirotta R¹, Palmieri G¹¹, Queirolo P⁵, Silvestris F¹; Italian Melanoma Intergroup (IMI).

Author information

- 1 Medical Oncology Unit, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari 'Aldo Moro', Italy.
- 2 Medical Oncology Unit, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari 'Aldo Moro', Italy. Electronic address: stella.doronzo@uniba.it.
- 3 Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, UCL Institute of Neurology, London WC1N 3BG, United Kingdom.
- 4 Department of Medical Sciences Section of Dermatology, University of Turin, Italy.
- 5 Department of Medical Oncology, Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy.
- 6 Department of Medical Oncology, University of Cagliari, Cagliari, Italy.
- 7 Department of Oncology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana and University of Pisa, Istituto Toscano Tumori, Santa Chiara Hospital, Pisa, Italy.
- 8 Immunotherapy-Cell Therapy and Biobank Unit of Biostatistics and Clinical Trials, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Italy.
- 9 Department of Medical Oncology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy.
- 10 Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy.
- 11 Unit of Cancer Genetics, ICB-CNR, Sassari, Italy.

Abstract

The role of vitamin D in melanoma is still controversial. Although several Authors described a correlation between vitamin D deficiency and poor survival in metastatic melanoma patients, clinical trials exploring the effects of vitamin D supplementation in this clinical setting were mostly inconclusive. However, recent evidence suggests that vitamin D exerts both anti-proliferative effects on tumor cells and immune-modulating activities, that have been widely explored in auto-immune disorders. On the one hand, vitamin D has been shown to inhibit T-helper17 lymphocytes, notoriously involved in the pathogenesis of immune-related adverse events (iAEs) which complicate immune-checkpoint inhibitor (ICI) treatment. On the other hand, vitamin D up-regulates PDL-1 expression on both epithelial and immune cells, suggesting a synergic effect in combination with ICIs, for which further investigation is needed.

Роль витамина D при меланоме до сих пор противоречива. Хотя несколько авторов описали корреляцию между дефицитом витамина D и плохой выживаемостью у пациентов с метастатической меланомой, клинические испытания, в которых изучалось влияние приема добавок витамина D в этих клинических условиях, были в основном неубедительными. Тем не менее, последние данные свидетельствуют о том, что витамин D оказывает как антипролиферативное действие на опухолевые клетки, так и иммуномодулирующую активность, которая широко исследовалась при аутоиммунных заболеваниях. С одной стороны, было показано, что витамин D ингибирует лимфоциты T-helper17, которые, как известно, участвуют в патогенезе связанных с иммунитетом нежелательных явлений (iAEs), которые осложняют лечение ингибиторами иммунной контрольной точки (ICI). С другой стороны, витамин D усиливает экспрессию PDL-1 как в эпителиальных, так и в иммунных клетках.

Cancer Research

[Advanced Search](#)[Home](#)[About](#)[Articles](#)[For Authors](#)[Alerts](#)[News](#)

Tumor Biology and Immunology

Vitamin D–VDR Signaling Inhibits Wnt/ β -Catenin–Mediated Melanoma Progression and Promotes Antitumor Immunity

Sathya Muralidhar, Anastasia Filia, Jérémie Nsengimana, Joanna Poźniak, Sally J. O'Shea, Joey M. Diaz, Mark Harland, Juliette A. Randerson-Moor, Jörg Reichrath, Jonathan P. Laye, Louise van der Weyden, David J. Adams, D.T. Bishop, and Julia Newton-Bishop

[Add to Cart \(\\$35\)](#)

DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3927 Published December 2019 [Check for updates](#)

[Article](#)[Figures & Data](#)[Info & Metrics](#)[PDF](#)

This article requires a subscription to view the full text. You may purchase access to this article or login to access your subscription using the links below.

Abstract

1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ signals via the vitamin D receptor (VDR). Higher serum vitamin D is associated with thinner primary melanoma and better outcome, although a causal mechanism has not been established. As patients with melanoma commonly avoid sun exposure, and consequent vitamin D deficiency might worsen outcomes, we interrogated 703 primary melanoma



December 2019
Volume 79, Issue 23
[Table of Contents](#)
[Table of Contents \(PDF\)](#)
[About the Cover](#)
[Editorial Board \(PDF\)](#)

- «Этот новый фрагмент головоломки поможет нам лучше понять, как меланома растет и распространяется, и, надеюсь, Университете Лидса в Соединенном Королевстве.
- сь, найти новые цели для ее контроля», - говорит Джулия Ньютон-Бишоп, профессор дерматологии в
- «Но что действительно интригует, - добавляет она, - это то, что теперь мы можем видеть, как витамин D может помочь иммунной системе бороться с раком».
- Полученные данные показывают потенциальный способ использования витамина D для снижения активности пути Wnt / β -catenin и, таким образом, помогают иммунной системе бороться с раком.
- «Мы знаем, когда путь Wnt / β -катенина активен при меланоме, - объясняет профессор Ньютон-Бишоп, - он может ослабить иммунный ответ, заставляя меньшее количество иммунных клеток достигать внутренней части опухоли, где они потенциально могут бороться с раком лучше».
- «Хотя витамин D сам по себе не лечит рак, - продолжает она, - мы могли бы понять, как он работает для усиления эффекта иммунотерапии, которая использует иммунную систему для обнаружения и нападения на раковые клетки».
- «После многих лет исследований мы наконец знаем, как витамин D работает с VDR, чтобы влиять на поведение клеток меланомы, уменьшая активность пути Wnt / β -катенина».

Профессор Джулия Ньютон-Бишоп

Trial record **2 of 10** for: melanoma | vitamin D[◀ Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study ▶](#)

Vitamin D Supplementation in Cutaneous Malignant Melanoma Outcome (ViDMe)



The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01748448

[Recruitment Status ⓘ](#) : Recruiting[First Posted ⓘ](#) : December 12, 2012[Last Update Posted ⓘ](#) : May 28, 2019See [Contacts and Locations](#)**Sponsor:**

Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Collaborator:

KU Leuven

Information provided by (Responsible Party):

Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Описание исследования

[Перейти к](#)

Краткое содержание:

Оценить, защищает ли добавка витамина D после операции первой кожной злокачественной меланомы от рецидива заболевания.

Состояние или болезнь ¹	Вмешательство / лечение ¹	фаза ¹
Кожная злокачественная меланома	Препарат: Витамин D Препарат: арахид олеум рафинатум	Фаза 3

Подробное описание:

Чтобы оценить, оказывает ли добавка витамина D в течение периода наблюдения после диагностики и операции по поводу первой кожной злокачественной меланомы защитный эффект на рецидив кожной злокачественной меланомы и коррелирует ли этот защитный эффект с уровнями витамина D в сыворотке и рецептором витамина D (VDR) иммунореактивность в первичной опухоли.

Дизайн исследования

[Перейти к](#)

Тип исследования ¹: Интервенционные (клинические испытания)

Предполагаемая регистрация ¹: 500 участников

Распределение: Рандомизированное

Модель вмешательства: Параллельное назначение

Маскировка: Четырехместный (участник, поставщик услуг, следователь, оценщик результатов)

Основная цель: лечение

Официальное название: Дополнение **витамина D** в **кожном** исходе злокачественной **меланомы**

Дата начала обучения ¹: Декабрь 2012

Предполагаемая первичная дата завершения ¹: Сентябрь 2023 г.

Предполагаемая дата завершения исследования ¹: Декабрь 2023 г.

ORIGINAL RESEARCH

Vitamin D enhances the efficacy of photodynamic therapy in a murine model of breast cancerKishore R. Rollakanti^{1,2}, Sanjay Anand^{2,3} & Edward V. Maytin^{1,2,3}¹Department of Chemical and Biomedical Engineering, Cleveland State University, 2121 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio 44115²Department of Biomedical Engineering, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio 44195³Department of Dermatology, 9500 Euclid Ave., Cleveland, Ohio 44195

Системное введение Vit D (1 мкг / кг) в течение 3 дней до получения ФС. Добавление Vit D увеличивало внутриопухолевое накопление протопорфирина IX (PpIX) в $3,3 \pm 0,5$ раза по сравнению с получением только ФС. Биolumинесцентная визуализация *in vivo* и иммуногистохимическое окрашивание подтвердили, что гибель специфичных для опухолей клеток после PDT была заметно увеличена ($36,8 \pm 7,4$ -кратное увеличение TUNEL-позитивных ядер; сияние уменьшилось до 14% от контроля) в опухолях, предварительно обработанных Vit D, по сравнению с предварительно обработанные транспортным средством опухоли. Вит D стимулировал пролиферацию (в $10,7 \pm 2,8$ раза) и дифференцировку (в $9,62 \pm 1,7$ раза) в опухолевых клетках, что обусловило повышенную клеточную чувствительность к PDT. Наблюдаемое усиление опухолевых реакций на PDT после низких нетоксичных доз Vit D поддерживает новый комбинированный подход, который заслуживает рассмотрения в клинических условиях.

Keywords

Aminolevulinic acid, breast cancer, calcitriol, cutaneous metastasis, photodynamic therapy, vitamin D

Correspondence

Edward V. Maytin, Department of Biomedical Engineering, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Mailstop ND-20, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195. Tel: +1 216-445-6676; Fax: +1 216-444-9198; E-mail: maytine@ccf.org

Funding Information

This work was supported by Grant P01-CA84203 from the National Cancer Institute/NIH.

Received: 23 July 2014; Revised: 14 September 2014; Accepted: 18 September 2014

Cancer Medicine 2015, **4(5):633–642**

doi: 10.1002/cam4.361

Abstract

Cutaneous metastasis occurs more frequently in breast cancer than in any other malignancy in women, causing significant morbidity. Photodynamic therapy (PDT), which combines a porphyrin-based photosensitizer and activation by light, can be employed for breast cancer (especially cutaneous metastases) but tumor control after PDT has not surpassed traditional treatments methods such as surgery, radiation, and chemotherapy up to now. Here, we report that breast cancer nodules in mice can be effectively treated by preconditioning the tumors with $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol; Vit D) prior to administering 5-aminolevulinic acid (ALA)-based PDT. Breast carcinoma tumors (MDA-MB-231 cells implanted subcutaneously in nude mice) received systemic Vit D (1 μ g/kg) for 3 days prior to receiving ALA. The addition of Vit D increased intratumoral accumulation of protoporphyrin IX (PpIX) by 3.3 ± 0.5 -fold, relative to mice receiving ALA alone. Bioluminescence imaging *in vivo* and immunohistochemical staining confirmed that tumor-specific cell death after ALA-PDT was markedly enhanced (36.8 ± 7.4 -fold increase in TUNEL-positive nuclei; radiance decreased to 14% of control) in Vit D pretreated tumors as compared to vehicle-pretreated tumors. Vit D stimulated proliferation (10.7 ± 2.8 -fold) and differentiation (9.62 ± 1.7 -fold) in tumor cells, underlying an augmented cellular sensitivity to ALA-PDT. The observed enhancement of tumor responses to ALA-PDT after low, nontoxic doses of Vit D supports a new combination approach that deserves consideration in the clinical setting, and offers potential for improved remission of cutaneous breast cancer metastases.



RESEARCH

Open Access



Melatonin synergizes BRAF-targeting agent vemurafenib in melanoma treatment by inhibiting iNOS/hTERT signaling and cancer-stem cell traits

Jiaojiao Hao^{1†}, Wenhua Fan^{2†}, Yizhuo Li^{2†}, Ranran Tang^{3†}, Chunfang Tian¹, Qian Yang¹, Tianhua Zhu¹, Chaoliang Diao¹, Sheng Hu¹, Manyu Chen¹, Ping Guo¹, Qian Long², Changlin Zhang², Ge Qin², Wendan Yu¹, Miao Chen², Liren Li², Lijun Qin⁴, Jingshu Wang⁴, Xiuping Zhang⁵, Yandong Ren⁵, Penghui Zhou², Lijuan Zou¹, Kui Jiang^{1*}, Wei Guo^{1*} and Wuguo Deng^{2*}

Abstract

Background: As the selective inhibitor of BRAF kinase, vemurafenib exhibits effective antitumor activities in patients with V600 BRAF mutant melanomas. However, acquired drug resistance invariably develops after its initial treatment.

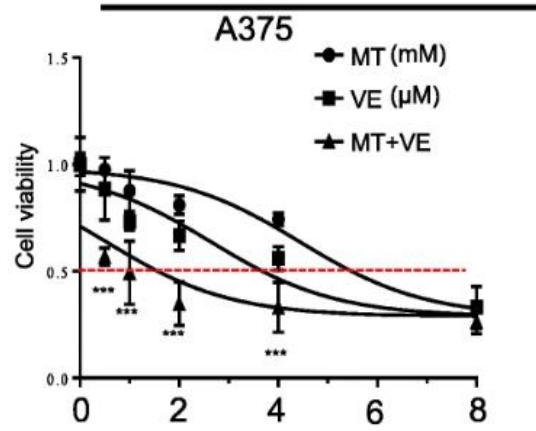
Methods: Immunohistochemical staining was performed to detect the expression of iNOS and hTERT, p-p65, Epcam, CD44, PCNA in mice with melanoma xenografts. The proliferation and migration of melanoma cells were detected by MTT, tumorsphere culture, cell cycle, cell apoptosis, AO/EB assay and colony formation, transwell assay and scratch assay in vitro, and tumor growth differences were observed in xenograft nude mice. Changes in the expression of key molecules in the iNOS/hTERT signaling pathways were detected by western blot. Nucleus-cytoplasm separation, and immunofluorescence analyses were conducted to explore the location of p50/p65 in melanoma cell lines. Flow cytometry assay were performed to determine the expression of CD44. Pull down assay and ChIP assay were performed to detect the binding ability of p65 at iNOS and hTERT promoters. Additionally, hTERT promoter-driven luciferase plasmids were transfected in to melanoma cells with indicated treatment to determine luciferase activity of hTERT.

Вемурафениб значительно снижал жизнеспособность клеток по сравнению с необработанным контролем в клеточных линиях меланомы с мутантом BRAF V600E, а комбинированное лечение мелатонином значительно усиливало подавление жизнеспособности клеток дозозависимым образом по сравнению с лечением одним вемурафенибом.

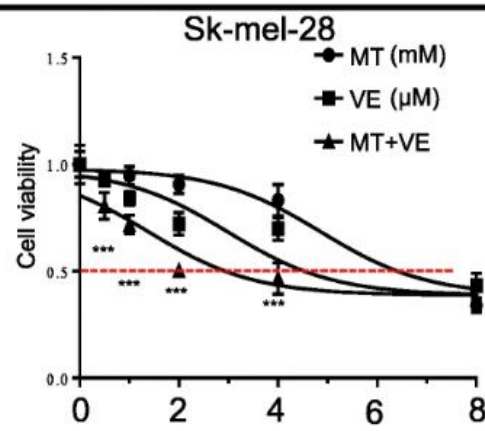
Лечение с помощью только Vemurafenib индуцировало от 6,5 до 3,8% апоптотических клеток. Однако добавление мелатонина значительно увеличивало апоптоз, вызванный вемурафенибом, что приводило к индукции апоптоза в клетках меланомы до уровней от 13,2 до 6,4% соответственно, то есть более, чем в два раза.

A

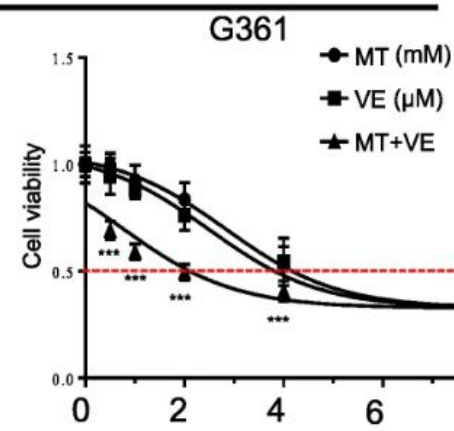
BRAF Mutant



c	MT(mM)		VE(µM)		MT(1mM)+VE	
	Value	P Value	Value	P Value	Value	P Value
0	1	-	1	-	1	-
0.5	0.97	0.98	0.88	0.04	0.56	<0.00
1	0.87	0.03	0.73	<0.00	0.49	<0.00
2	0.8	0.00	0.66	<0.00	0.35	<0.00
4	0.74	<0.00	0.55	<0.00	0.33	<0.00
8	0.33	<0.00	0.33	<0.00	0.26	<0.00

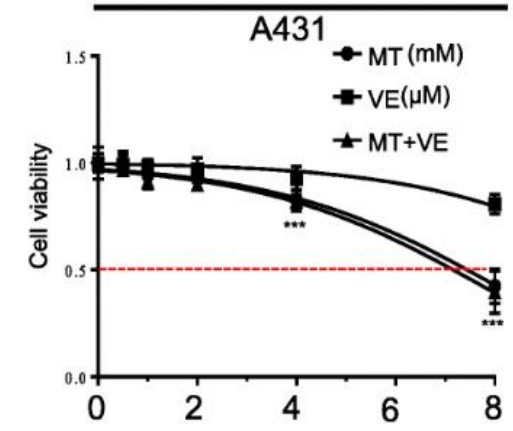


c	MT(mM)		VE(µM)		MT(1mM)+VE	
	Value	P Value	Value	P Value	Value	P Value
0	1	-	1	-	1	-
0.5	0.92	0.03	0.92	0.02	0.8	0.00
1	0.94	0.02	0.84	0.00	0.71	<0.00
2	0.9	0.002	0.72	0.00	0.5	<0.00
4	0.83	0.00	0.69	0.00	0.46	<0.00
8	0.34	<0.00	0.43	<0.00	0.37	<0.00



c	MT(mM)		VE(µM)		MT(1mM)+VE	
	Value	P Value	Value	P Value	Value	P Value
0	1	-	1	-	1	-
0.5	0.99	>0.99	0.94	0.41	0.69	<0.00
1	0.92	0.17	0.87	<0.00	0.59	<0.00
2	0.83	0.00	0.76	<0.00	0.49	<0.00
4	0.52	<0.00	0.54	<0.00	0.4	<0.00
8	0.32	<0.00	0.29	<0.00	0.34	<0.00

WT

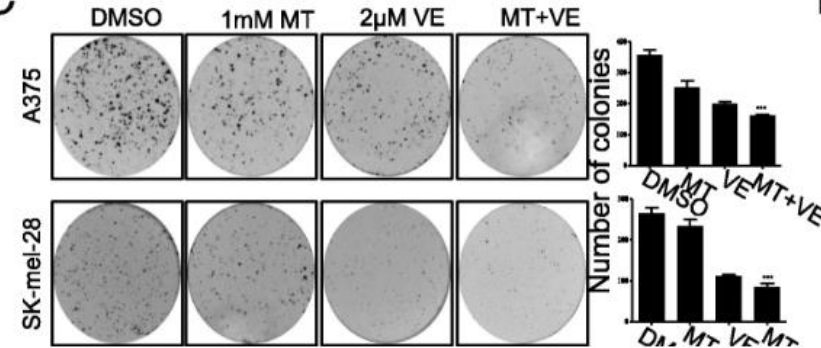


c	MT(mM)		VE(µM)		MT(1mM)+VE	
	Value	P Value	Value	P Value	Value	P Value
0	1	-	1	-	1	-
0.5	0.99	0.99	0.98	0.99	0.96	0.73
1	0.94	0.12	0.98	0.93	0.91	0.01
2	0.93	0.08	0.96	0.66	0.89	0.00
4	0.82	<0.00	0.92	0.02	0.82	<0.00
8	0.42	<0.00	0.8	<0.00	0.39	<0.00

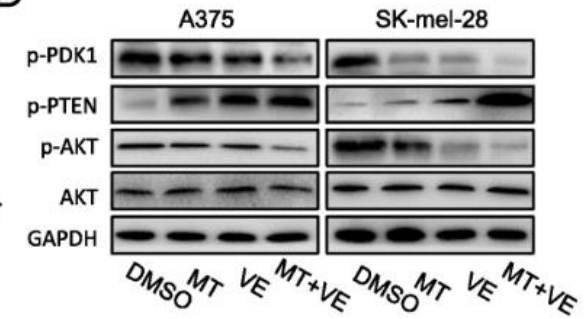
B

Cell	IC50			Folds
	MT(mM)	VE(µM)	MT(1mM)+VE	
A375	4.96	4.75	1.48	3.21
SK-mel-28	5.64	4.56	2.26	2.02
G361	4.29	3.63	2.20	1.65
A431	7.56	54.91	7.34	7.48

C



D



ORIGINAL ARTICLE

Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D., Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Antoni Ribas, M.D., Steven J. O'Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Keith Nolop, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nelson, M.A., Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D., and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Phase 1 and 2 clinical trials of the BRAF kinase inhibitor vemurafenib (PLX4032) have shown response rates of more than 50% in patients with metastatic melanoma with the BRAF V600E mutation.

METHODS

We conducted a phase 3 randomized clinical trial comparing vemurafenib with dacarbazine in 675 patients with previously untreated, metastatic melanoma with the BRAF V600E mutation. Patients were randomly assigned to receive either vemurafenib (960 mg orally twice daily) or dacarbazine (1000 mg per square meter of body-surface area intravenously every 3 weeks). Coprimary end points were rates of overall and progression-free survival. Secondary end points included the response rate, response duration, and safety. A final analysis was planned after 196 deaths and an interim analysis after 98 deaths.

RESULTS

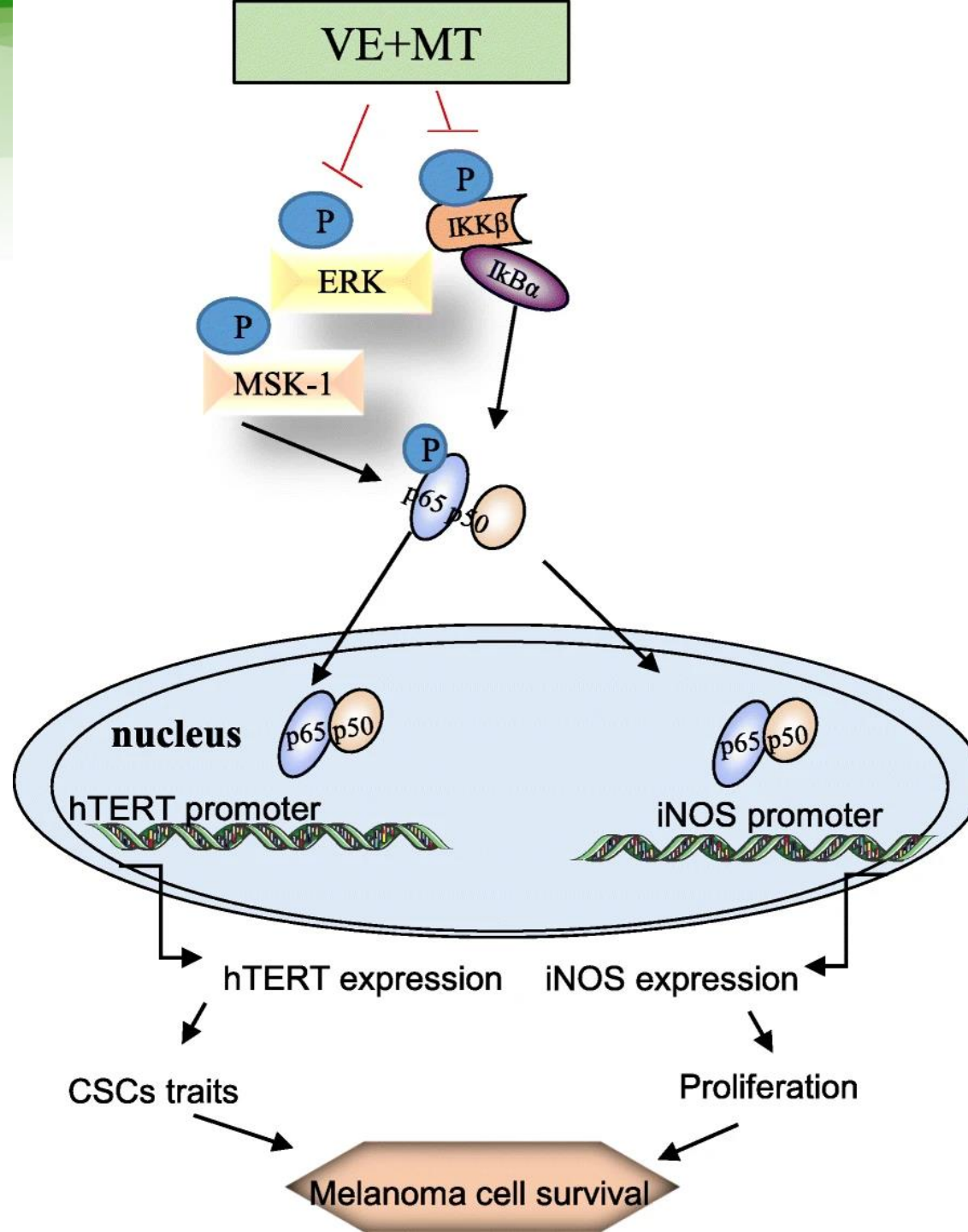
At 6 months, overall survival was 84% (95% confidence interval [CI], 78 to 89) in the vemurafenib group and 64% (95% CI, 56 to 73) in the dacarbazine group. In the interim analysis for overall survival and final analysis for progression-free survival, vemurafenib was associated with a relative reduction of 63% in the risk of death and of 74% in the risk of either death or disease progression, as compared with dacarbazine ($P < 0.001$ for both comparisons). After review of the interim analysis by an independent data and safety monitoring board, crossover from dacarbazine to vemurafenib was recommended. Response rates were 48% for vemurafenib and 5% for dacarbazine. Common adverse events associated with vemurafenib were arthralgia, rash, fatigue, alopecia, keratoacanthoma or squamous-cell carcinoma, photosensitivity, nausea, and diarrhea; 38% of patients required dose modification because of toxic effects.

CONCLUSIONS

Vemurafenib produced improved rates of overall and progression-free survival in patients with previously untreated melanoma with the BRAF V600E mutation. (Funded by Hoffmann–La Roche; BRIM-3 ClinicalTrials.gov number, NCT01006980.)

Чепмен П.Б. и соавт. сообщили об ответе первоначально на лечение вемурафенибом приблизительно у 80% пациентов с мутантной меланомой BRAF, но приобретенная лекарственная устойчивость развивается у большинства пациентов обычно в течение 1 года.

Принципиальная схема молекулярных механизмов, с помощью которых мелатонин синергирует вемурафениб при лечении меланомы. Символ (⊥) обозначает отрицательное регулирование. Стрелка (→) указывает на прямое или косвенное положительное регулирование



Вывод

Таким образом, наши результаты показали, что мелатонин усиливает опосредованный вемурафенибом противоопухолевый эффект при меланоме. Комбинация привела к ингибированию роста клеток меланомы *in vitro* и *in vivo*, о чем свидетельствует снижение пролиферативной и инвазивной способности и усиление остановки клеточного цикла и индукции апоптоза. Кроме того, мы предоставили механистическое представление о комбинации и обнаружили, что мелатонин усиливает противоопухолевый эффект вемурафениба, ингибируя сигнальный путь iNOS / hTERT и признаки раковых стволовых клеток при меланоме человека. Таким образом, наши результаты продемонстрировали потенциал мелатонина не только в противодействии токсичности вемурафениба, но и в повышении его чувствительности при лечении меланомы. Следовательно, комбинированное использование природного эндогенного гормона (мелатонина) и низкомолекулярного ингибитора (вемурафениба), нацеленного на BRAF, следует рассматривать как многообещающую терапевтическую стратегию для преодоления лекарственной устойчивости при лечении меланомы.

Согласно клиническим испытаниям, лечение низкими дозами подкожного интерлейкина-2 (3 миллиона МЕ / день в течение 6 дней / неделя в течение 4 недель) плюс мелатонина (40 мг / день перорально) значительно повысило 1-летнюю выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком, по сравнению с одним только поддерживающим лечением (9/25 против 3/25, $p < 0,05$).



Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone

P Lissoni¹, S Barni¹, S Meregalli¹, V Fossati¹, M Cazzaniga¹, D Esposti² and G Tancini¹

¹Divisione di Radioterapia Oncologica, San Gerardo Hospital, 20052 Monza, Milan, Italy; ²Istituto di Fisiologia Umana II, University of Milan, Milan, Italy.

В исследовании фазы II, включающем 14 пациентов с метастатическим раком молочной железы, прием внутрь мелатонина в дозе 20 мг / день, начинающийся за 7 дней до начала терапии тамоксифеном, достиг частичного ответа у 4/14 (28,5%) пациентов, что вызвало ослабление тревоги у большинства пациентов и не усиливает токсичность тамоксифена. Кроме того, сывороточные уровни IGF-1 были снижены комбинированной терапией

Summary Recent observations have shown that the pineal hormone melatonin (MLT) may modulate oestrogen receptor (ER) expression and inhibit breast cancer cell growth. On this basis, we have evaluated the biological and clinical effects of a concomitant MLT therapy in women with metastatic breast cancer who had progressed in response to tamoxifen (TMX) alone. The study included 14 patients with metastasis who did not respond ($n = 3$) to therapy with TMX alone or progressed after initial stable disease (SD) ($n = 11$). MLT was given orally at 20 mg day⁻¹ in the evening, every day starting 7 days before TMX, which was given orally at 20 mg day⁻¹ at noon. A partial response was achieved in 4/14 (28.5%) patients (median duration 8 months). The treatment was well tolerated in all cases, and no MLT-induced enhancement of TMX toxicity was seen; on the contrary, most patients experienced a relief of anxiety. Mean serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), which is a growth factor for breast cancer, significantly decreased on therapy, and this decline was significantly higher in responders than in patients with SD or progression. This pilot phase II study would suggest that the concomitant administration of the pineal hormone MLT may induce objective tumour regressions in metastatic breast cancer patients refractory to TMX alone.

Keywords: breast cancer; insulin-like growth factor 1; melatonin; pineal gland; tamoxifen

Формат : абстрактный

Отправить

[Eur J Рак.](#) 1999 ноябрь; 35 (12): 1688-92.

Снижение токсичности и повышение эффективности химиотерапии рака с использованием гормона шишковидной железы мелатонина у пациентов с метастатической солидной опухолью с плохим клиническим статусом.

[Лиссои Р](#)¹ , [Барни S](#) , [Mandala M](#) , [Ardizzoia](#) , [Paolorossi Ж](#) , [Vaghi M](#) , [Longarini R](#) , [Malugani F](#) , [Tancini G](#) .

Информация об авторе

1 Отделение радиационной онкологии, больница им. С. Герардо, Монца, Милан, Италия.

абстрактный

Доказано, что мелатонин (MLT) противодействует токсичности химиотерапии, действуя как антиоксидант, и способствует апоптозу раковых клеток, таким образом усиливая цитотоксичность химиотерапии. Целью данного исследования было оценить влияние сопутствующего введения МЛТ на токсичность и эффективность нескольких химиотерапевтических комбинаций у пациентов с поздними стадиями рака с плохим клиническим статусом. В исследование были включены 250 пациентов с метастатической солидной опухолью (рак легкого, 104; рак молочной железы, 77; новообразования желудочно-кишечного тракта, 42; рак головы и шеи, 27), которые были рандомизированы для получения MLT (20 мг / день перорально каждый день) плюс химиотерапия. или химиотерапия одна. Химиотерапия состояла из цисплатина (CDDP) плюс этопозид или гемцитабин отдельно для лечения рака легких, только доксорубин, только митоксантрон или только паклитаксел для лечения рака молочной железы, 5-FU плюс фолиновая кислота для желудочно-кишечных опухолей и 5-FU плюс CDDP для рака головы и шеи. 1-летняя выживаемость и объективная частота регрессии опухоли были значительно выше у пациентов, одновременно получавших МЛТ, чем у тех, кто получал только химиотерапию (КТ) (частота ответа опухоли: 42/124 КТ + МЛТ по сравнению только с 19/126 КТ, $P < 0,001$; 1-летняя выживаемость: 63/124 КТ + МЛТ по сравнению только с 29/126 КТ, $P < 0,001$). Кроме того, одновременный прием МЛТ значительно

снижал частоту тромбоцитопении, нейротоксичности, кардиотоксичности, стоматита и астении. Это исследование указывает на то, что гормоны шишковидной железы MLT могут повысить эффективность химиотерапии и снизить ее токсичность, по крайней мере, у пациентов с прогрессирующим раком с плохим клиническим статусом. 1-летняя выживаемость и объективная частота регрессии опухоли были значительно выше у пациентов, одновременно получавших МЛТ, чем у тех, кто получал только химиотерапию (КТ) (частота ответа опухоли: 42/124 КТ + МЛТ по сравнению только с 19/126 КТ, $P < 0,001$; 1-летняя выживаемость: 63/124 КТ + МЛТ по сравнению только с 29/126 КТ, $P < 0,001$). Кроме того, одновременный прием МЛТ значительно снижал частоту тромбоцитопении, нейротоксичности, кардиотоксичности, стоматита и астении. Это исследование указывает на то, что гормоны шишковидной железы MLT могут повысить эффективность химиотерапии и снизить ее токсичность, по крайней мере, у пациентов с прогрессирующим раком с плохим клиническим статусом. 1-летняя выживаемость и объективная частота регрессии опухоли были значительно выше у пациентов, одновременно получавших МЛТ, чем у тех, кто получал только химиотерапию (КТ) (частота ответа опухоли: 42/124 КТ + МЛТ по сравнению только с 19/126 КТ, $P < 0,001$; 1-летняя выживаемость: 63/124 КТ + МЛТ по сравнению только с 29/126 КТ, $P < 0,001$). Кроме того, одновременный прием МЛТ значительно снижал частоту тромбоцитопении, нейротоксичности, кардиотоксичности, стоматита и астении. Это исследование указывает на то, что гормоны шишковидной железы MLT могут повысить эффективность химиотерапии и снизить ее токсичность, по крайней мере, у пациентов с прогрессирующим раком с плохим клиническим статусом. 42/124 СТ + MLT по сравнению только с 19/126 СТ, $P < 0,001$; 1-летняя выживаемость: 63/124 СТ + MLT против 29/126 СТ только, $P < 0,001$). Кроме того, одновременный прием МЛТ значительно снижал частоту тромбоцитопении, нейротоксичности, кардиотоксичности, стоматита и астении. Это исследование указывает на то, что гормоны шишковидной железы MLT могут повысить эффективность химиотерапии и снизить ее токсичность, по крайней мере, у пациентов с прогрессирующим раком с плохим клиническим статусом. 42/124 СТ + MLT по сравнению только с 19/126 СТ, $P < 0,001$; 1-летняя выживаемость: 63/124 СТ + MLT против 29/126 СТ только, $P < 0,001$). Кроме того, одновременный прием МЛТ значительно снижал частоту тромбоцитопении, нейротоксичности, кардиотоксичности, стоматита и астении. Это исследование указывает на то, что гормоны шишковидной железы MLT могут повысить эффективность химиотерапии и снизить ее токсичность, по крайней мере, у пациентов с прогрессирующим раком с плохим клиническим статусом.

Сопутствующие данные показали, что плейотропия мелатонина включает регуляцию экспрессии генов посредством всех трех наиболее характерных эпигенетических механизмов:

метилования ДНК,





модификации хроматина и

некодирующей РНК.

Оральному раку уделяется меньше внимания, чем другим видам рака, потому что прогноз, как правило, отрицательный, и в последнее десятилетие не было отмечено значительных улучшений в терапии.

Review

Potential of Melatonin as Adjuvant Therapy of Oral Cancer in the Era of Epigenomics

Ana Capote-Moreno ¹, Eva Ramos ² , Javier Egea ^{3,4} , Francisco López-Muñoz ^{5,6,7,8} , Emilio Gil-Martín ^{9,*} and Alejandro Romero ^{2,*} 

¹ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital La Princesa, Autonomous University of Madrid, 28006 Madrid, Spain; anacapotemoreno@gmail.com

² Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Complutense University of Madrid, 28040 Madrid, Spain; eva.ramos@ucm.es

³ Health Research Institute, Clinical Pharmacology Service, University Hospital La Princesa, Autonomous University of Madrid, 28006 Madrid, Spain; javier.egea@inv.uam.es

⁴ Institute Teófilo Hernando for Drug I+D, School of Medicine, Autonomous University of Madrid, 28029 Madrid, Spain

⁵ Faculty of Health Sciences, University Camilo José Cela, 28692 Madrid, Spain; flopez@ucjc.edu

⁶ Neuropsychopharmacology Unit, Hospital 12 de Octubre Research Institute (i+12), 28041 Madrid, Spain

⁷ Portucalense Institute of Neuropsychology and Cognitive and Behavioural Neurosciences (INPP), Portucalense University, R. Dr. António Bernardino de Almeida 541, 4200-072 Porto, Portugal

⁸ Thematic Network for Cooperative Health Research (RETICS), Addictive Disorders Network, Health Institute Carlos III, MICINN and FEDER, 28029 Madrid, Spain

⁹ Nutrition and Food Science Group, Department of Biochemistry, Genetics and Immunology, Faculty of Biology, University of Vigo, 36310 Vigo, Spain

* Correspondence: egil@uvigo.es (E.G.-M.); manarome@ucm.es (A.R.); Tel.: +34-86812570 (E.G.-M.); Tel.: +34-913943970 (A.R.)

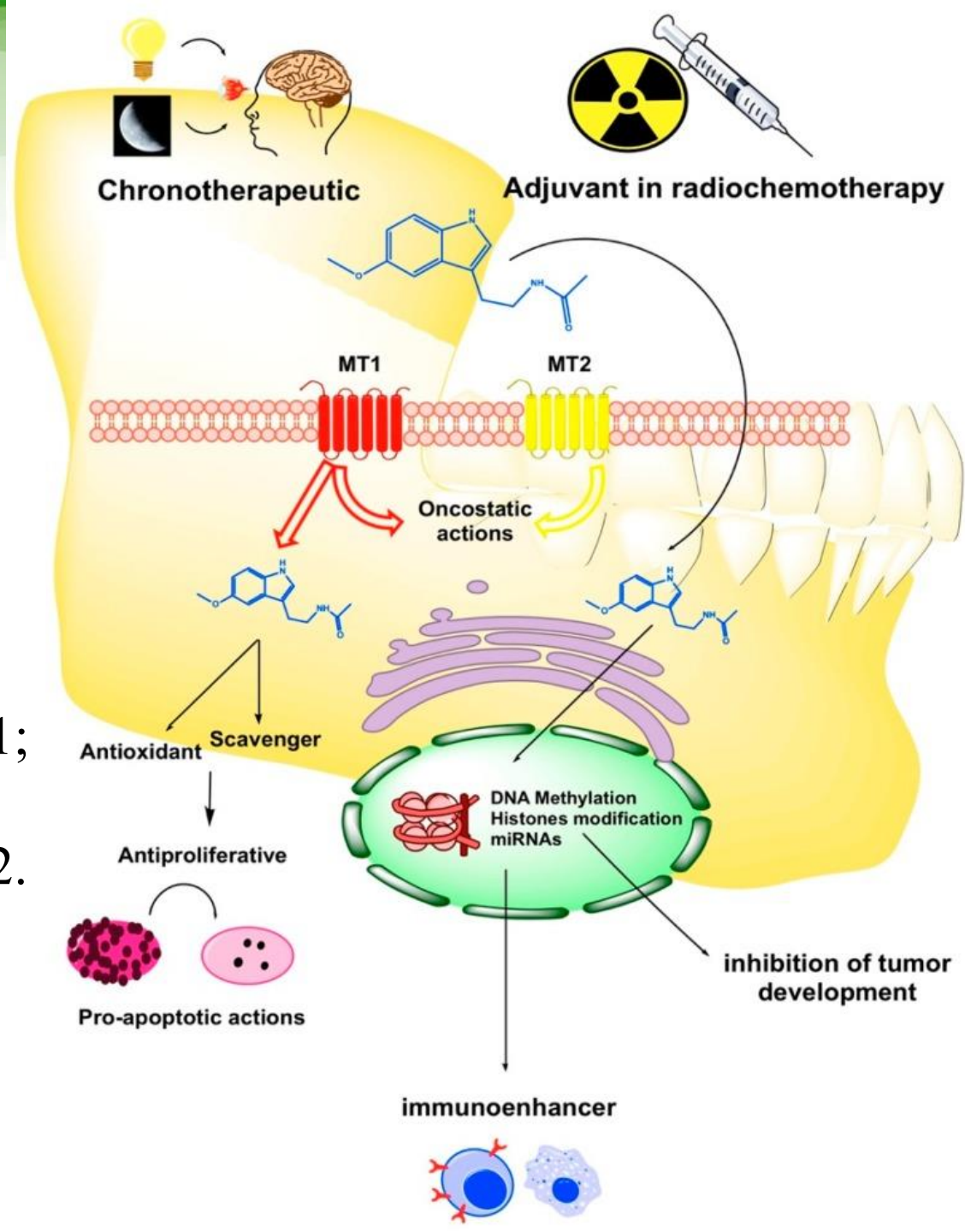
Received: 27 September 2019; Accepted: 31 October 2019; Published: 2 November 2019



Принципиальная схема критических точек, в которых мелатонин может оказывать защитное и терапевтическое воздействие на рак ротовой полости.

MT1: рецептор мелатонина типа 1;

MT2: рецептор мелатонина типа 2.



Frankincense essential oil suppresses melanoma cancer through down regulation of Bcl-2/Bax cascade signaling and ameliorates hepatotoxicity via phase I and II drug metabolizing enzymes

Faruck L. Hakkim^{1,6,*}, Hamid A. Bakshi^{2,3,8,*}, Shabia Khan³, Mohamad Nasef², Rabia Farzand⁴, Smitha Sam⁵, Luay Rashaan¹, Mohammed S. Al-Baloshi⁷, Sidgi Syed Anwar Abdo Hasson⁷, Ali Al Jabri⁷, Paul A. McCarron⁸ and Murtaza M. Tambuwala⁸

¹Frankincense Biodiversity Unit, Research Center, Dhofar University, Salalah, Oman

²Department of Pharmacy, School of Applied Sciences, University of Huddersfield, Queensgate, Huddersfield, United Kingdom

³Department of Pathobiological Sciences, School of Veterinary Medicine, Louisiana State University, Baton Rouge, LA, USA

⁴Department of Clinical and Pharmaceutical Sciences, University of Hertfordshire, Hertfordshire, United Kingdom

⁵Chemotherapy Unit, St. Jude Clinics-Center for Cancer Treatment, Pathanamthitta, Kerala, India

⁶Department of Mathematics and Sciences, College of Arts and Applied Sciences, Dhofar University, Salalah, Oman

⁷Department of Microbiology and Immunology, College of Medicine and Health Sciences, Sultan Qaboos University, Al-Khoud, Muscat, Oman

⁸School of Pharmacy and Pharmaceutical Science, SAAD Centre for Pharmacy and Diabetes, Ulster University, Coleraine, County Londonderry, Northern Ireland, United Kingdom

*These authors contributed equally to this work and should be considered as first authors

Correspondence to: Faruck L. Hakkim, **email:** clonehakkim@gmail.com, lfaruck@du.edu.om
Hamid Bakshi, **email:** hamid.bakshi@gmail.com, H.Bakshi2@hud.ac.uk
Murtaza M. Tambuwala, **email:** m.tambuwala@ulster.ac.uk

Keywords: melanoma; frankincense; essential oil; apoptosis; tumor remission

Received: September 13, 2018

Accepted: April 03, 2019

Published: May 28, 2019

Copyright: Hakkim et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 3.0 (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Эфирное масло ладана подавляет меланому посредством понижающей регуляции передачи сигналов каскада Bcl-2 / Bax и ослабляет гептотоксичность посредством ферментов, метаболизирующих лекарственные средства I и II фаз.

Хирургическая резекция для ранней стадии и лекарственная терапия (ипилимумаб и ниволумаб) для прогрессирующей стадии меланомы (метастазирования) часто выбираются онкологом, но плохой прогнозируемый статус и снижение выживаемости пациента, сопровождаемые токсичностью после лечения, являются серьезной проблемой. Диагностика на ранней стадии и разработка переносимых средств для терапии являются основными проблемами. Таким образом, в последние годы натуральные продукты привлекают внимание к разработке эффективных и безопасных противораковых препаратов. Около 36% низкомолекулярных соединений, одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), являются натуральными продуктами или их производными. Эпидемиологические исследования утверждают, что натуральные продукты, включая ресвератрол, ликопен, диосцин и полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты (ПНЖК), играют незаменимую роль в предотвращении рака более низкой токсичностью. Ладан является широко известным растением в ближневосточных регионах (Йемен и Оман), Индии и Китае. С древних времен принято вдыхать дым из смолы ладана, пить водный экстракт смолы ладана и жевать свежую смолу для лечения различных заболеваний. Доступны различные сорта ладана, и некоторые из них также съедобны. В этом исследовании мы использовали смолу ладана разновидности Ходжари (*Boswellia sacra*) который съедобен и потребляется местными жителями. Экстракт ладана был изучен на различные биологические активности, в частности, в качестве противоракового средства, и были выделены различные формы босвеллиевых кислот, поскольку он является основным компонентом. Использование эфирного масла ладана (FEO) в ароматерапии хорошо известно, и также сообщается о его потенциале в качестве противоракового средства против рака молочной железы и поджелудочной железы *in vitro*. Несмотря на потенциал эфирного масла ладана, нет конкретных научных данных для перевода в клинику. Для дальнейшего изучения здесь мы впервые сообщаем о борьбе с меланомой (*in vitro* и *in vivo*), эффективности и гепатозащитной способности эфирного масла ладана.

- Park W, Amin ARM, Chen ZG, Shin DM. New perspectives of curcumin in cancer prevention. *Cancer Prev Res* 2013;6:387–400. Abstract/FREE Full Text [Google Scholar](#)
- Кафедра гематологии и медицинской онкологии, Институт рака им. Виншипа, Университет Эмори, Атланта, Джорджия, 30322, США

Review

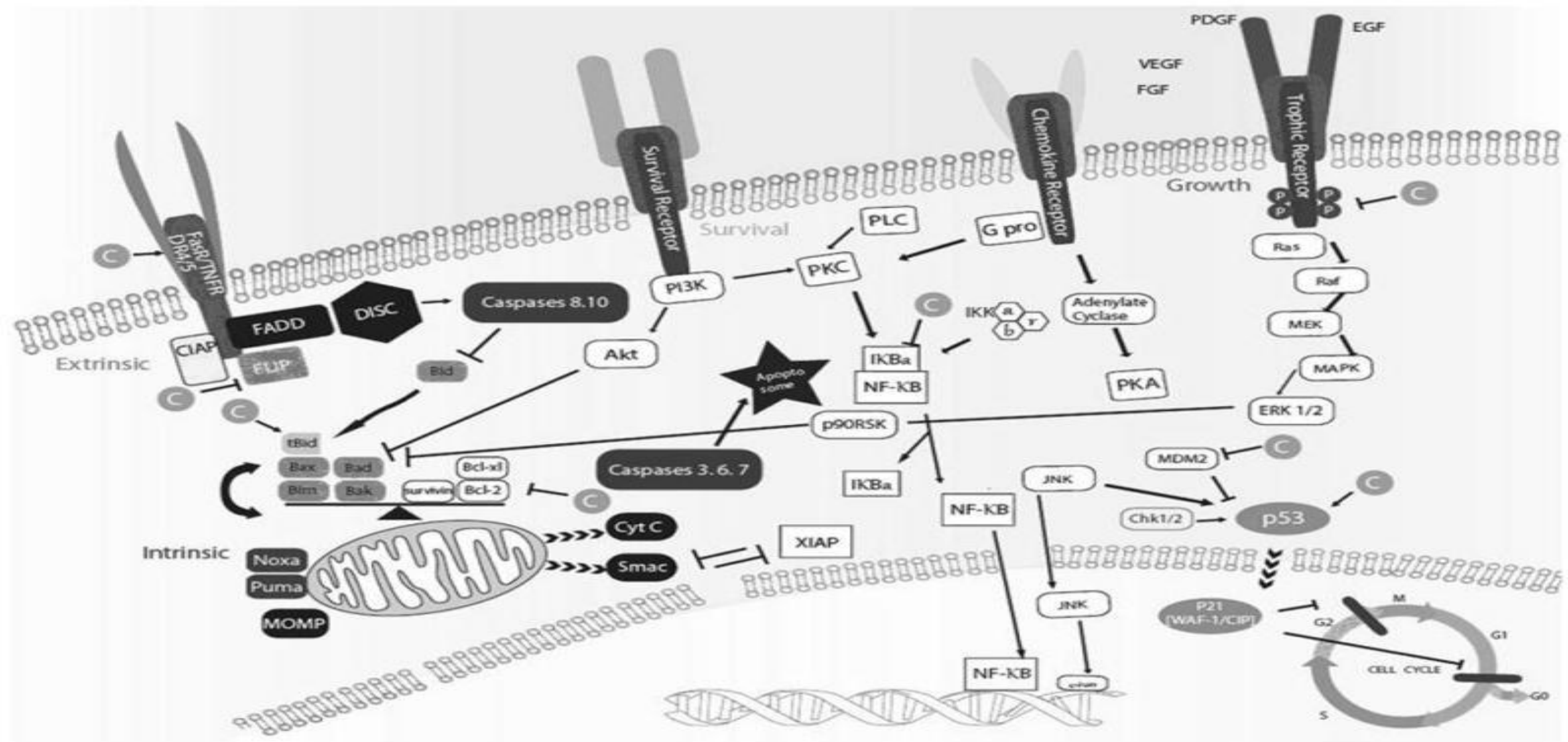
New Perspectives of Curcumin in Cancer Prevention

Wungki Park, A.R.M. Ruhul Amin, Zhuo Georgia Chen, and Dong M. Shin

Abstract

Numerous natural compounds have been extensively investigated for their potential for cancer prevention over the decades. Curcumin, from *Curcuma longa*, is a highly promising natural compound that can be potentially used for chemoprevention of multiple cancers. Curcumin modulates multiple molecular pathways involved in the lengthy carcinogenesis process to exert its chemopreventive effects through several mechanisms: promoting apoptosis, inhibiting survival signals, scavenging reactive oxidative species (ROS), and reducing the inflammatory cancer microenvironment. Curcumin fulfills the characteristics for an ideal chemopreventive agent with its low toxicity, affordability, and easy accessibility. Nonetheless, the clinical application of curcumin is currently compromised by its poor bioavailability. Here, we review the potential of curcumin in cancer prevention, its molecular targets, and mechanisms of action. Finally, we suggest specific recommendations to improve its efficacy and bioavailability for clinical applications. *Cancer Prev Res*; 6(5); 387–400. ©2013 AACR.

С 1987 года Национальный институт рака (NCI) проверил более 1000 различных потенциальных агентов для химиопрофилактики, из которых только около 40 перспективных препаратов были включены в клинические испытания. Куркумин, присутствующий в индийской специи «халди», является одним из таких агентов, который в настоящее время проходит клиническое исследование для химиопрофилактики рака. Три полифенола были выделены из *Curcuma longa*, из которых куркумин (бис- α , β -ненасыщенный β -дикетон) является наиболее распространенным, сильнодействующим и широко исследованным. Куркумин использовался эмпирически как лекарство от многих болезней в разных культурах. Лишь в последние несколько десятилетий благодаря курсумину было выявлено влияние куркумина на развитие рака и осложнений, связанных с терапией рака. Первое клиническое сообщение о противораковых свойствах куркумина было от Куттана и его коллег, которые использовали 1% мазь куркумина при раковых поражениях кожи с уменьшением обоняния у 90% пациентов. У 10% пациентов наблюдалось уменьшение боли и размера поражения. В экспериментальной модели рака молочной железы, индуцированной 7,12-диметилбенз [а] -антраценом (DMBA) у самок крыс, инициация индуцированной DMBA аденокарциномы молочной железы была значительно снижена путем внутрибрюшинной инфузии куркумина за 4 дня до введения DMBA. В исследовании профилактики рака пищевода у крыс F344, получавших куркумин, химио-профилактическая активность куркумина наблюдалась не только в фазе инициации, но и в фазах после инициации. Кроме того, в исследовании, имитирующем семейный аденоматозный полипоз (FAP), в котором ген APC мышей C57Bl / 6J Min / + был мутирован, что привело к развитию многочисленных аденом к 15-недельному возрасту, оральная куркуминовая диета предотвращала развитие аденомы у кишечного тракта, что свидетельствует о химиопрофилактическом эффекте куркумина при колоректальном раке с мутацией APC. Кроме того, на крысиной модели рака печени, вызванного N-нитрозодиэтиламино и фенобарбиталом, куркумин уменьшал перекисное окисление липидов и спасал антиоксидантную защиту глутатиона печени, что в конечном итоге могло способствовать профилактике рака печени. Несколько исследований по профилактике рака на разных стадиях продемонстрировали многоцелевые противоопухолевые и химиопрофилактические эффекты куркумина и предложили его как очень благоприятный агент для химиопрофилактики.



Куркумин (исследование на людях)

- Сочетание куркумина (С3-комплекс, Сабинса) со стандартным лечением FOLFOX (химиотерапия) у пациентов с неоперабельным колоректальным раком (CUFOX): изучение протокола рандомизированного контрольного исследования
- Irving, G.R., Iwuji, C.O., Morgan, B. et al. Combining curcumin (C3-complex, Sabinsa) with standard care FOLFOX chemotherapy in patients with inoperable colorectal cancer (CUFOX): study protocol for a randomised control trial. *Trials* 16, 110 (2015) doi:10.1186/s13063-015-0641-1
- Куркумин в сочетании с химиотерапией FOLFOX безопасен и переносим у пациентов с метастатическим колоректальным раком в рандомизированном исследовании IIa фазы
- Howells, L. M., Iwuji, C., Irving, G., Barber, S., Walter, H., Sidat, Z., ... Brown, K. (2019). Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial. *The Journal of nutrition*, 149(7), 1133–1139. doi:10.1093/jn/nxz029

Лейчестерский онкологический исследовательский центр, Университет Лейчестера, Лейчестер, Великобритания
Лейчестерское отделение клинических испытаний, Университет Лейчестера, Лейчестер, Великобритания
Центр клинических исследований «Норе», Лейчестерский Королевский Лазарет, Лейчестер, Великобритания

Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial

Lynne M Howells,¹ Chinenye OO Iwuji,¹ Glen RB Irving,¹ Shaun Barber,² Harriet Walter,¹ Zahirah Sidat,³ Nicola Griffin-Teall,³ Rajinder Singh,¹ Nalini Foreman,¹ Samita R Patel,¹ Bruno Morgan,¹ William P Steward,¹ Andreas Gescher,¹ Anne L Thomas,¹ and Karen Brown¹

¹Leicester Cancer Research Centre, University of Leicester, Leicester, United Kingdom; ²Leicester Clinical Trials Unit, University of Leicester, Leicester, United Kingdom; and ³Hope Clinical Trials Facility, Leicester Royal Infirmary, Leicester, United Kingdom

ABSTRACT

Background: Curcumin is the main active ingredient of the spice turmeric, investigated extensively for putative anticancer properties.

Objectives: This phase IIa open-labelled randomized controlled trial aimed to assess safety, efficacy, quality of life, neurotoxicity, curcuminoids, and C-X-C-motif chemokine ligand 1 (CXCL1) in patients receiving folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy (FOLFOX) compared with FOLFOX + 2 g oral curcumin/d (CUFOX).

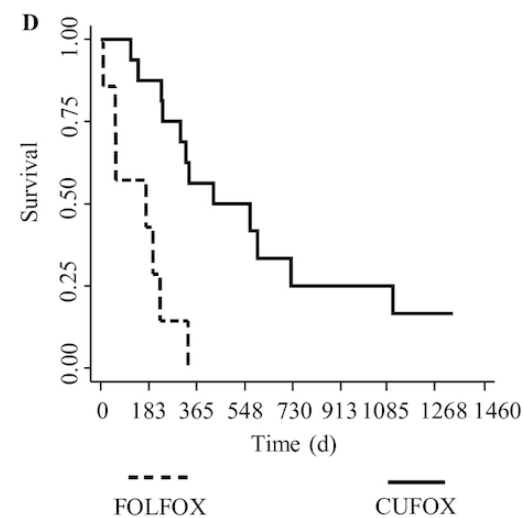
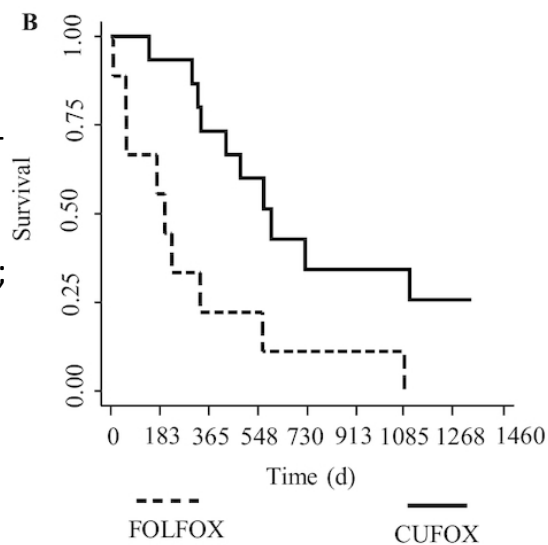
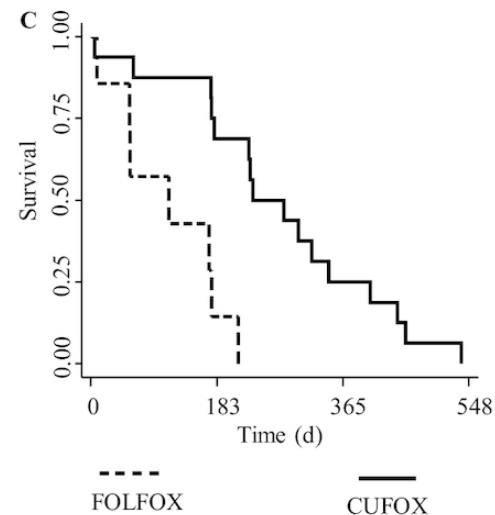
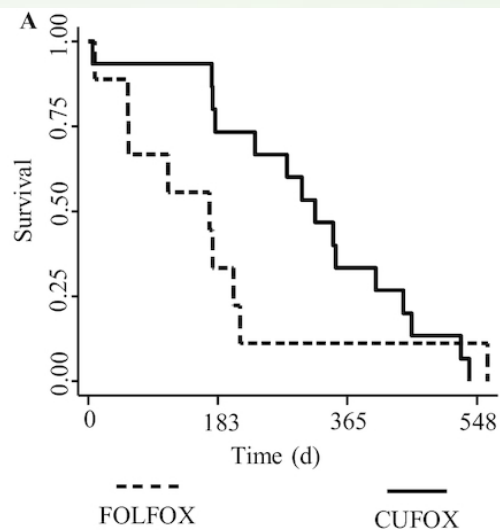
Methods: Twenty-eight patients aged >18 y with a histological diagnosis of metastatic colorectal cancer were randomly assigned (1:2) to receive either FOLFOX or CUFOX. Safety was assessed by Common Toxicity Criteria-Adverse Event reporting, and efficacy via progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Quality of life and neurotoxicity were assessed using questionnaires (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 and Functional Assessment of Cancer Treatment-Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity). Plasma curcuminoids were determined with liquid chromatography (LC) electrospray ionization tandem mass spectrometry and CXCL1 by ELISA.

Results: Addition of daily oral curcumin to FOLFOX chemotherapy was safe and tolerable (primary outcome). Similar adverse event profiles were observed for both arms. In the intention-to-treat population, the HR for PFS was 0.57 (95% CI: 0.24, 1.36; $P = 0.2$) (median of 171 and 291 d for FOLFOX and CUFOX, respectively) and for OS was 0.34 (95% CI: 0.14, 0.82; $P = 0.02$) (median of 200 and 502 d for FOLFOX and CUFOX, respectively). There was no significant difference between arms for quality of life ($P = 0.248$) or neurotoxicity ($P = 0.223$). Curcumin glucuronide was detectable at concentrations > 1.00 pmol/mL in 15 of 18 patients receiving CUFOX. Curcumin did not significantly alter CXCL1 over time ($P = 0.712$).

Conclusion: Curcumin is a safe and tolerable adjunct to FOLFOX chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT01490996 and at www.clinicaltrialsregister.eu as EudraCT 2011-002289-19. *J Nutr* 2019;149:1133–1139.

Keywords: metastatic colorectal cancer, FOLFOX chemotherapy, curcumin, curcuminoids, randomized controlled trial

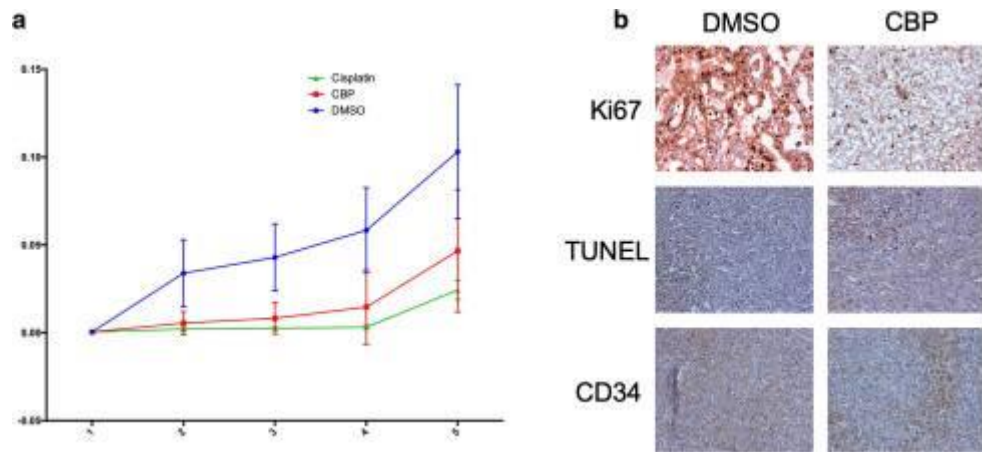
Результаты эффективности для пациентов с метастатическим колоректальным раком, получающих либо FOLFOX, либо CUFOX. Графики Каплана – Мейера показывают (A, B) PFS и OS в популяции по протоколу (n = 9 для FOLFOX, n = 15 для CUFOX) и (C, D) PFS и OS у тех пациентов, которые не продолжали получать хирургическое вмешательство (n = 7 для FOLFOX, n = 16 для CUFOX). Время выживания указано в днях. OS и PFS сравнивали между группами лечения с использованием тестов лог-ранга. CUFOX, фолиновая кислота / 5-фторурацил / оксалиплатин + 2 г орального куркумина / д; FOLFOX, фолиновая кислота / 5-фторурацил / оксалиплатин; OS, общая выживаемость; PFS, выживаемость без прогрессирования.



- FOLFOX ± бевацизумаб → контрольная группа
- FOLFOX ± бевацизумаб + **2 грамма Куркумина** (CUFOX) → основная группа

Куркумин (исследование на мышах)

- Куркумин C3 complex® / Bioperine® обладает противоопухолевой активностью при мезотелиоме плевры: анализ in vitro и in vivo
- Di Meo, F., Filosa, S., Madonna, M., Giello, G., Di Pardo, A., Maglione, V., ... Crispi, S. (2019). Curcumin C3 complex®/Bioperine® has antineoplastic activity in mesothelioma: an in vitro and in vivo analysis. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 38(1), 360. doi:10.1186/s13046-019-1368-8



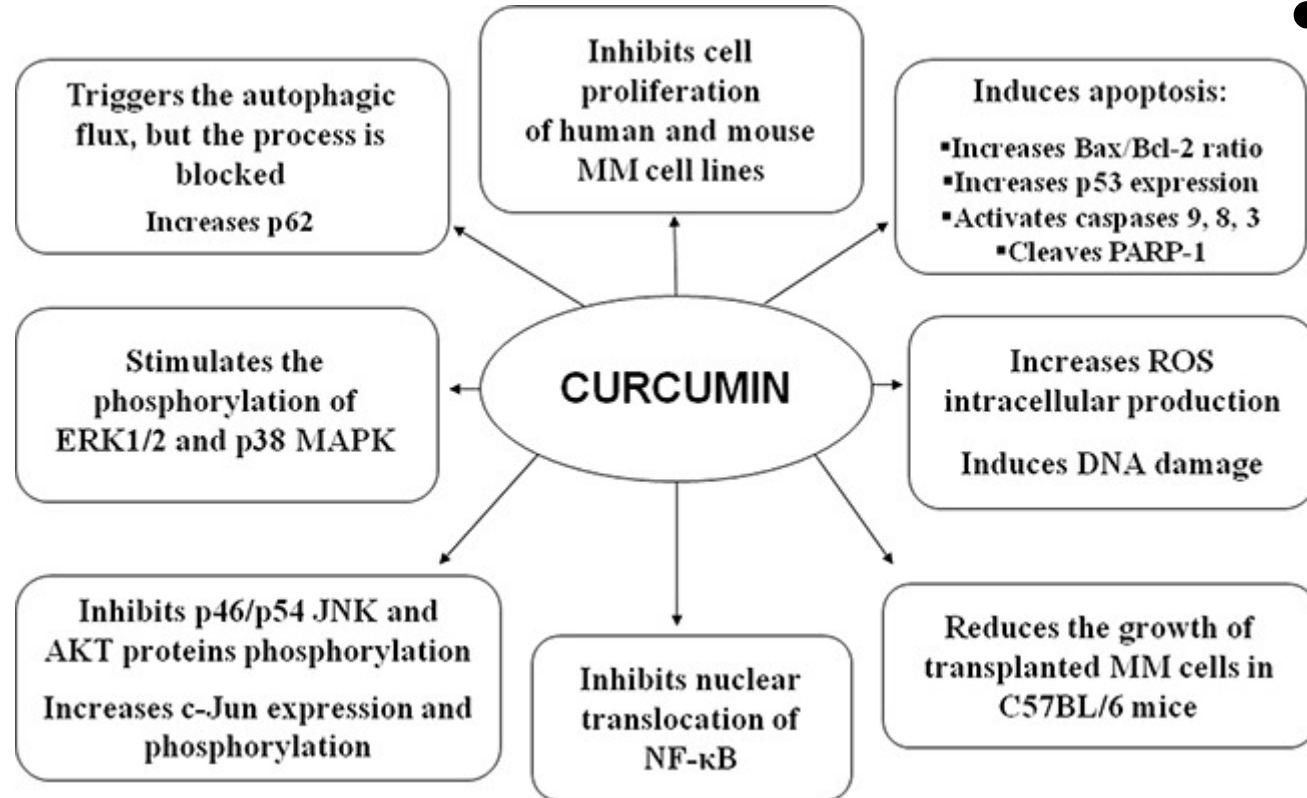
- определяет ингибирование роста в клетках мезотелиомы
- вызывает апоптоз в клетках мезотелиомы
- активирует собственный апоптоз в клетках мезотелиомы
- проявляет противоопухолевую активность в ксенотрансплантатах мезотелиомы у мышей

In vivo противоопухолевые свойства СВР. а) Противоопухолевый эффект СВР в модели ксенотрансплантата ММ. Кривые роста опухоли показывают, что СВР был способен значительно задерживать рост внematочных опухолей по сравнению с контролем (р-значение = 0,0013), но с меньшей эффективностью по сравнению с цисплатином (р-значение

= 0,0011). б) Влияние СВР на апоптоз и пролиферацию клеток и ангиогенез по сравнению с контролем, как определено Ki67, TUNEL (звездочки идентифицируют апоптотические клетки) и окрашиванием CD34 (исходное увеличение × 10). Лечение СВР значительно уменьшало пролиферацию клеток (25% против 10%; р-значение = 0,008), увеличивало апоптоз (8% против 2%; р-значение = 0,0005) и уменьшало ангиогенез (5 ± 2 против 10 ± 4; р-значение = 0,0006)

Куркумин (исследование на мышах)

- Куркумин блокирует аутофагию и активирует апоптоз клеточных линий злокачественной мезотелиомы и увеличивает выживаемость мышей, интраперитонеально трансплантированных клеточной линией злокачественной мезотелиомы.



- Masuelli, L., Benvenuto, M., Di Stefano, E., Mattera, R., Fantini, M., De Feudis, G., ... Bei, R. (2017). Curcumin blocks autophagy and activates apoptosis of malignant mesothelioma cell lines and increases the survival of mice intraperitoneally transplanted with a malignant mesothelioma cell line. *Oncotarget*, 8(21), 34405–34422. doi:10.18632/oncotarget.14907

Куркумин (исследование на мышах)

- CUR in vitro ингибировал выживание клеток МП в зависимости от дозы и времени, увеличивал внутриклеточную продукцию активных форм кислорода и вызывал повреждение ДНК.
- CUR вызывает аутофагический поток, но затем процесс блокируется и совпадает с активацией каспазы 8, которая активирует апоптоз. CUR-опосредованный апоптоз был поддержан увеличением отношения Bax / Bcl-2, увеличением экспрессии p53, активацией каспазы 9, расщеплением PARP-1, увеличением процента клеток в суб-G1 фазе, который был уменьшен (MM-F1 и # 40a) или отменен (MM-B1 и H-Meso-1) после инкубации клеток MM с ингибитором апоптоза Z-VAD-FMK.
- Обработка CUR стимулировала фосфорилирование ERK1 / 2 и p38 MAPK, ингибировала фосфорилирование p54 JNK и AKT, увеличивала экспрессию c-Jun и фосфорилирование и предотвращала ядерную транслокацию NF-κB.
- Внутривентрикулярное введение CUR увеличивало медианную выживаемость мышей C57BL / 6, внутривентрикулярно трансплантированных клетками # 40a, и уменьшало риск развития опухолей. Наши результаты могут иметь важное значение для разработки лечения MM с использованием CUR.

Curcumin blocks autophagy and activates apoptosis of malignant mesothelioma cell lines and increases the survival of mice intraperitoneally transplanted with a malignant mesothelioma cell line

Laura Masuelli¹, Monica Benvenuto², Enrica Di Stefano¹, Rosanna Mattera², Massimo Fantini², Giuseppina De Feudis¹, Enrico De Smaele¹, Iliaria Tresoldi², Maria Gabriella Giganti², Andrea Modesti^{2,3} and Roberto Bei^{2,3}

¹Department of Experimental Medicine, University of Rome "Sapienza", Rome, Italy

²Department of Clinical Sciences and Translational Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

³Center for Regenerative Medicine, (CIMER), University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

Correspondence to: Roberto Bei, **email:** bei@med.uniroma2.it

Keywords: curcumin, malignant mesothelioma, apoptosis, autophagy, proliferation

Received: November 04, 2016

Accepted: December 13, 2016

Published: January 30, 2017

Copyright: Masuelli et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ABSTRACT

Malignant mesothelioma (MM) is a primary tumor arising from the serous membranes. The resistance of MM patients to conventional therapies, and the poor patients' survival, encouraged the identification of molecular targets for MM treatment. Curcumin (CUR) is a "multifunctional drug". We explored the *in vitro* effects of CUR on cell proliferation, cell cycle regulation, pro-survival signaling pathways, apoptosis, autophagy of human (MM-B1, H-Meso-1, MM-F1), and mouse (#40a) MM cells. In addition, we evaluated the *in vivo* anti-tumor activities of CUR in C57BL/6 mice intraperitoneally transplanted with #40a cells forming ascites.

CUR *in vitro* inhibited MM cells survival in a dose- and time-dependent manner and increased reactive oxygen species' intracellular production and induced DNA damage. CUR triggered autophagic flux, but the process was then blocked and was coincident with caspase 8 activation which activates apoptosis. CUR-mediated apoptosis was supported by the increase of Bax/Bcl-2 ratio, increase of p53 expression, activation of caspase 9,



Get Access

Share

Export

Search ScienceDirect



Advanced

Outline

Abstract

Keywords

- 1. Introduction
- 2. Vitamin D: generalities and mechanism of action on th...
- 3. Melatonin: generalities and mechanism of action on th...
- 4. Common signaling mechanisms

5. Perspectives

Funding

Ethical approval

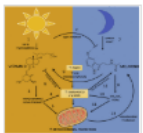
Informed consent

Declaration of Competing Interest

Appendix A. Supplementary data

References

Figures (2)



The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology

Volume 199, May 2020, 105595



Review

Daily and seasonal mitochondrial protection: Unraveling common possible mechanisms involving vitamin D and melatonin

Feres José Mocayar Marón ^{a, b}, León Ferder ^c, Russel J. Reiter ^d, Walter Manucha ^{a, b}

- ^a Área de Farmacología, Departamento de Patología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Argentina
- ^b Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Mendoza, Argentina
- ^c Department of Pediatrics, Nephrology Division, Miller School of Medicine, University of Miami, FL, USA
- ^d Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas Health Science at San Antonio, San Antonio, TX, USA

Received 1 October 2019, Revised 9 January 2020, Accepted 16 January 2020, Available online 16 January 2020.

Check for updates

Recommended articles

Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Trends in Endocrinology & Metabolism, Volume 31, Iss...

Purchase PDF View details

Organokines in disease Advances in Clinical Chemistry, Volume 94, 2020, pp. 2...

Purchase PDF View details

The association between renin angiotensin ald... International Journal of Cardiology, Volume 305, 2020,...

Purchase PDF View details

1 2 Next

Citing articles (0)

Article Metrics

Captures

Readers: 6

Mentions Feedback



С эволюционной точки зрения витамин D и мелатонин появились очень рано и имеют общие функции, связанные с защитными механизмами. В современных клинических условиях витамин D связан исключительно с фосфокальцическим метаболизмом. Между тем, мелатонин оказывает хронобиологическое действие и влияет на цикл сна-бодрствования. Научные данные, однако, выявили новые действия обеих молекул в различных физиологических и патологических условиях. Биосинтетические пути витамина D и мелатонина находятся в обратной зависимости от пребывания на солнце. Дефицит этих молекул был связан с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, нейродегенеративные заболевания, нарушения сна, заболевания почек, рак, психические расстройства, заболевания костей, метаболический синдром и диабет, среди других. Во время старения поэтому потребление и кожный синтез витамина D, а также эндогенный синтез мелатонина значительно истощаются, что приводит к состоянию, характеризующемуся увеличением окислительного стресса, воспалением и митохондриальной дисфункцией. Обе молекулы участвуют в гомеостатическом функционировании митохондрий. Учитывая наличие специфических рецепторов в органелле, антагонизм системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), уменьшение реактивных видов кислорода (АФК), в сочетании с модификациями аутофагии и апоптоза, противовоспалительные свойства, среди прочего митохондрии становятся конечной общей целью для мелатонина и витамина D.



HHS Public Access

Author manuscript

Cell Rep. Author manuscript; available in PMC 2019 June 17.

Published in final edited form as:

Cell Rep. 2019 May 21; 27(8): 2292–2303.e6. doi:10.1016/j.celrep.2019.04.095.

Mitohormesis Primes Tumor Invasion and Metastasis

Timothy C. Kenny^{1,3}, **Amanda J. Craig**^{2,3}, **Augusto Villanueva**^{1,2,3}, and **Doris Germain**^{1,3,4,*}

¹Tisch Cancer Institute, Department of Medicine, Division of Hematology and Medical Oncology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA

²Tisch Cancer Institute, Department of Medicine, Division of Liver Diseases, Liver Cancer Program, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA

³Graduate School of Biomedical Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA

⁴Lead Contact

SUMMARY

Moderate mitochondrial stress can lead to persistent activation of cytoprotective mechanisms – a phenomenon termed mitohormesis. Here, we show that mitohormesis primes a subpopulation of cancer cells to basally upregulate mitochondrial stress responses, such as the mitochondrial unfolded protein response (UPR^{mt}) providing an adaptive metastatic advantage. In this subpopulation, UPR^{mt} activation persists in the absence of stress, resulting in reduced oxidative stress indicative of mitohormesis. Mechanistically, we showed that the SIRT3 axis of UPR^{mt} is necessary for invasion and metastasis. In breast cancer patients, a 7-gene UPR^{mt} signature demonstrated that UPR^{mt}-HIGH patients have significantly worse clinical outcomes, including metastasis. Transcriptomic analyses revealed that UPR^{mt}-HIGH patients have expression profiles characterized by metastatic programs and the cytoprotective outcomes of mitohormesis. While mitohormesis is associated with health and longevity in non-pathological settings, these results indicate that it is perniciously used by cancer cells to promote tumor progression.

Author Manuscript

Author Manuscript

Author Manuscript

В настоящее время признано, что они на самом деле имеют решающее значение для роста опухоли и демонстрируют радикальное перепрограммирование для поддержки уникальных метаболических и биосинтетических потребностей раковых клеток ([Pavlova and Thompson, 2016](#) ; [Vyas et al., 2016](#) ; [Wallace, 2012](#)). Митохондриальное перепрограммирование характеризуется повышенным окислительным стрессом через активные формы кислорода (АФК). Поскольку большая часть АФК продуцируется на внутренней мембране митохондрий, митохондрии раковых клеток особенно подвержены их воздействию. Повышенная АФК может служить сигнальной молекулой, важной для онкогенеза и образования опухоли ([Д'Оттро и Толедано, 2007](#) ; [Schieber and Chandel, 2014](#)). С другой стороны, АФК может повреждать липиды, ДНК и белки путем окисления, вызывая неправильное сворачивание белка. В метастатических клетках эффекты АФК могут усиливаться из-за независимого от якоря роста и чужеродных микроокружений, возникающих во время распространения. Чрезмерное количество АФК представляет серьезный риск для целостности митохондриальной сети и, в свою очередь, жизнеспособности раковых клеток. Эти наблюдения подчеркивают необходимость того, чтобы раковые клетки поддерживали митохондриальную приспособленность посредством адаптивных механизмов, включая протеостаза, антиоксидантный механизм, митохондриальный биогенез и митофагию.

- Hormesis описывает двухфазную реакцию клетки или организма на увеличение количества вещества или состояния. В высоких дозах эти токсины или стрессоры являются детерминантными, но при низком уровне воздействия в «гормональной зоне» возникают благоприятные биологические реакции ([Mattson, 2008](#)).
- В контексте развития и старения митохормезис при отсутствии основной патологии является полезным. Однако в контексте рака постоянная активация цитопротективных механизмов с помощью митохормеза может способствовать росту и прогрессированию опухоли.
- данные свидетельствуют о том, что раковые клетки используют митохермезис для усиления прогрессирования метастатической болезни.

- Митохондрии раковых клеток демонстрируют глубокое перепрограммирование и повышение АФК. Уровень АФК при раке должен поддерживаться для обеспечения жизнеспособности. Способность манипуляции с АФК влиять на биологию опухоли подтверждается исследованиями, демонстрирующими, что антиоксиданты способствуют росту рака и метастазированию ([Bjelakovic and Gluud, 2007](#) ; [Le Gal et al., 2015](#) ; [Sayin et al., 2014](#)).
- Здесь мы приводим доказательства того, что митохормезис, явление, обычно связанное со здоровьем и долголетием, пагубно используется раковыми клетками для ускорения развития опухоли. Митогормез в раковых клетках приводит к постоянной активации UPR^{mt} и снижению окислительного стресса. В результате, митохорметически примированные раковые клетки являются более метастатическими. Молекулярные механизмы, лежащие в основе митохорметической активации и устойчивости UPR^{mt} при раке, остаются неясными. Вероятная возможность заключается в том, что в этом участвует эпигенетическая регуляция, как показано в *C. elegans* ([Ma et al., 2019](#) ; [Merkwirth et al., 2016](#) ; [Tian et al., 2016](#)).

В контексте биологии рака наши результаты также согласуются с многочисленными исследованиями, сообщающими о митохондриальных изменениях в рецидивирующих опухолях и циркулирующих раковых клетках. Эти изменения включали окислительное фосфорилирование, митохондриальный биогенез и активацию SOD2 и PGC-1 α , хотя объединяющий механизм не был идентифицирован ([Hu et al., 2012](#) ; [LeBleu et al., 2014](#) ; [Viale et al., 2014](#)). Результаты нашего исследования показывают, что активация UPR^{mt-SIRT3} механически лежит в основе этих наблюдений.

Review

The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products

Haidan Yuan ^{1,2}, Qianqian Ma ¹, Li Ye ¹ and Guangchun Piao ^{1,2,*}

¹ College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China; hdyuan@ybu.edu.cn (H.Y.); qianqian3918@163.com (Q.M.); 2014010621@ybu.edu.cn (L.Y.)

² Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain and Functional Molecules, Ministry of Education, Yanbian University, Yanji 133002, China

* Correspondence: gcpiao@ybu.edu.cn; Tel.: +86-433-243-6008

Academic Editor: Derek J. McPhee

Received: 19 March 2016; Accepted: 25 April 2016; Published: 29 April 2016

Abstract: Natural products and traditional medicines are of great importance. Such forms of medicine as traditional Chinese medicine, Ayurveda, Kampo, traditional Korean medicine, and Unani have been practiced in some areas of the world and have blossomed into orderly-regulated systems of medicine. This study aims to review the literature on the relationship among natural products, traditional medicines, and modern medicine, and to explore the possible concepts and methodologies from natural products and traditional medicines to further develop drug discovery. The unique characteristics of theory, application, current role or status, and modern research of eight kinds of traditional medicine systems are summarized in this study. Although only a tiny fraction of the existing plant species have been scientifically researched for bioactivities since 1805, when the first pharmacologically-active compound morphine was isolated from opium, natural products and traditional medicines have already made fruitful contributions for modern medicine. When used to develop new drugs, natural products and traditional medicines have their incomparable advantages, such as abundant clinical experiences, and their unique diversity of chemical structures and biological activities.

Table 1. Characteristics of several important traditional medicine systems.

Name	Origin and Developing Nation	Characteristics of Theory or Application	Current Role or Status	Modern Research
Traditional Chinese medicine (TCM) [26,28,40–43]	<ul style="list-style-type: none"> China Thousands of years ago. 	<ul style="list-style-type: none"> TCM is based on Yinyang and Wuxing concepts. A TCM formula includes a group of various drugs that function together congenially to achieve a synergistic effect. A classic formula is composed of four elements: monarch, minister, assistant, and servant according to their roles in the formula. 	<ul style="list-style-type: none"> Both TCM and conventional medicine exist at every gradation of the health-care system, and both are covered under public and private insurance. There is a TCM division in most ordinary hospitals and TCM services are supplied for both inpatients and outpatients. TCM is attracting increasing attention, interest, and acceptance around the world. 	<ul style="list-style-type: none"> The pharmacology of TCM has made great advancements. In recent decades, many TCM active compounds and compound-based therapeutics have been discovered. Great efforts have been made to reveal the underlying molecular mechanisms of TCM.
Ayurveda [35,44]	<ul style="list-style-type: none"> India Ayurveda can be dated back to the pre-Vedic epochs (4000 BC–1500 BC) 	<ul style="list-style-type: none"> Ayurveda uses natural elements to eradicate the main cause of the disease by reinstating balance. The Ayurvedic philosophy is to live a healthy life to avoid the appearance of imbalance and unnecessary pain. In many Ayurvedic treatments, multiple herbs are united in a special quotient to create an ideal therapeutic effect and lessen the toxicity. 	<ul style="list-style-type: none"> More than 400,000 Ayurveda practitioners are registered. The Indian government has an official body to ensure Ayurveda’s educational efforts, quality, and practice. 	<ul style="list-style-type: none"> Pharmacologically-active compounds of Ayurvedic medicine and their effectiveness in treatment has been increasingly recognized.
Unani medicine [33,34,45,46]	<ul style="list-style-type: none"> India Unani medicine derived from Greco-Arabic medicine dating back 2500 years and developed during the Arab civilization. 	<ul style="list-style-type: none"> It treats a person’s body, mind, and soul as a whole. Unani looks upon the human body as a single unit, which consists of four basic elements which have four disparate temperaments respectively. A person’s temperament reflects their physical characteristics and natural disposition. Disproportion in temperament makes the human body susceptible to many illnesses. 	<ul style="list-style-type: none"> Unani is accepted by India as meeting the health-care needs of people and has gained formal status. Unani has been acknowledged by the WHO as an alternative health-care system. Unani is one of the most important traditional medicine systems. 	<ul style="list-style-type: none"> Many bioactive ingredients have been separated from mangrove plants which are used in Unani medicine.

Table 1. Cont.

Name	Origin and Developing Nation	Characteristics of Theory or Application	Current Role or Status	Modern Research
Kampo (traditional Japanese medicine) [30,47]	<ul style="list-style-type: none"> Japan Kampo was introduced from China via the Korean peninsula in the 5th or 6th century. 	<ul style="list-style-type: none"> Kampo was developed over the past 1400 years and has been organically unified with Japanese original therapies. Kampo treats every human being as a complete and self-controlled whole in which body and mind impact mutually. Diseases are thought to originate from the disorders of psyche and soma and herbals are trusted to affect the soul and the body equally. Kampo therapy places emphasis on the sufferer as a whole instead of on the illness. 	<ul style="list-style-type: none"> Kampo is incorporated into the health-care system in Japan. All citizens can use of Kampo herbal formulas approved by the government. 	<ul style="list-style-type: none"> Kampo formulas are produced by certificated drug firms under strict quality management standards. Both the government and drug firms are deeply involved in surveillance of all processes to ensure the quality and safety of Kampo formulas. There has also been a focus on examining the efficacy of Kampo formulas and exploring related mechanisms. Kampo is regarded as very safe.
Traditional Korean medicine (TKM), Sasang constitutional medicine (SCM) [42,48–50]	<ul style="list-style-type: none"> SCM is a division of Korean traditional medicine. It was first introduced in the mid-19th century. 	<ul style="list-style-type: none"> SCM classifies persons into four Sasang types: Tae-Yang, So-Yang, Tae-Eum, and So-Eum according to his/her inborn features. SCM is holistic. SCM is theoretically similar to personalized medicine. SCM supplies individualized and constitution-specific treatments for various problems. 	<ul style="list-style-type: none"> Although the conventional health-care organization is quite good in Korea, 86% of people still employ SCM. Traditional medicine doctors can supply Korean SCM both in private and public hospitals. Both national medical insurance and private insurance cover Korean SCM services. 	<ul style="list-style-type: none"> The Lee Jema project to supply scientific proof of SCM began in 2006 and is supported by the Korean government. It has gained many significant achievements involving constitution-diagnostic means, constitution-specific disease vulnerabilities, and genetic research.
Traditional Aboriginal medicine [38,50]	<ul style="list-style-type: none"> Australia 	<ul style="list-style-type: none"> Indigenous peoples of Australia believe that health problems have three types of causes: natural bodily causes, harmful spirits, or witchcraft. 	<ul style="list-style-type: none"> Currently, there is only one national folk organization in operation. During 2010–2011, 32.1% of the chief, indigenous health-care organizations in Australia provided some kind of traditional medicine services. Because of colonization, traditional Aboriginal medicine is in danger of becoming extinct. 	

Table 1. Cont.

Name	Origin and Developing Nation	Characteristics of Theory or Application	Current Role or Status	Modern Research
Traditional medicine in Africa [25,37,38,51]	<ul style="list-style-type: none"> Africa 	<ul style="list-style-type: none"> Traditional medicine doctors treat patients holistically. They generally seek to recombine the mental and social equipoise of sufferers according to social relationships and rules. The accessibility of traditional medicine is one of the most important reasons for its popularity across Africa. Traditional medicine exemplifies respect for the cultural heritage. 	<ul style="list-style-type: none"> Eighty percent of African people use traditional medicine either by itself or with conventional medicine. Up to 80% of Ghanaians and Ethiopians depend on traditional medicine for their main health-care demands. Ghana's traditional medical system has been integrated into the national health-care system and, therefore, it is comparatively well organized. 	<ul style="list-style-type: none"> Research on <i>Hydnora africana</i>, which is used as ethnomedicine in Africa, has demonstrated the antioxidant and antibacterial activities of natural products.
Russian herbal medicine [52]	<ul style="list-style-type: none"> Russia 10th century 	<ul style="list-style-type: none"> Due to the special geographical environment of Russia, Russian herbal therapy has collected and adopted traditional medicine methods that were introduced from Europe and Asia. The Russian Federation follows the State Pharmacopoeia of the USSR; 32 of 83 individual plant monographs are found only in this Pharmacopoeia. 	<ul style="list-style-type: none"> Herbal therapy is a formal and independent department of medicine in Russia; thus, herbal medicinal products are regarded as official remedies. A recent survey shows that 14% of the Russian people frequently use herbal remedies and 44% use them occasionally. 	<ul style="list-style-type: none"> Soviet/Russian researchers have focused mainly on the development of adaptogens derived from plants. The collection of plants with expectorant effects shows huge potential.

Table 3. Some drugs or compounds isolated or developed from natural products.

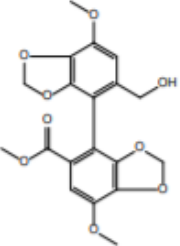
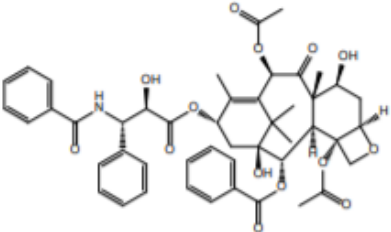
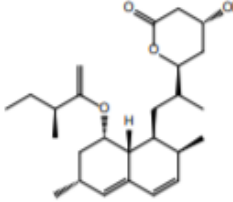
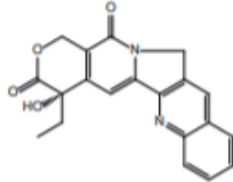
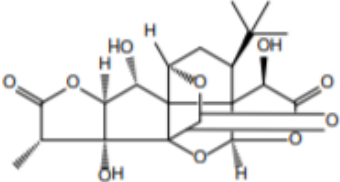
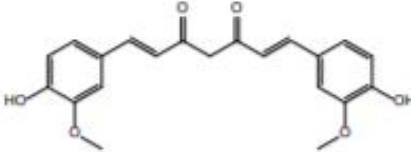
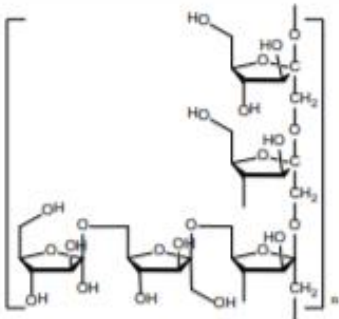
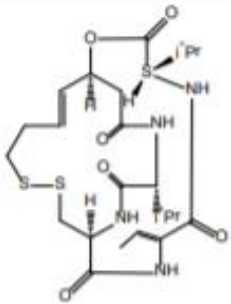
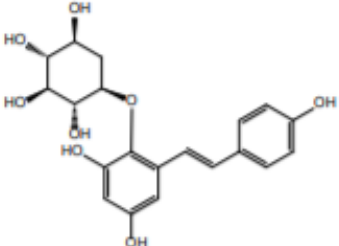
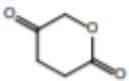
Origin (Plant, etc.)	Drugs or Compounds	Chemical Structures	Effects or Indication
<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill. [55,72–76]	Schisandrin C, bicyclol, bifendate	 bicyclol	Hepatoprotective, anti-hepatitis B virus
<i>Taxus brevifolia</i> [77–80]	Taxol, docetaxel	 taxol	Antitumor
<i>Aspergillus terreus</i> [81]	Lovastatin		Hyperlipidemia
<i>Camptotheca acuminata</i> Decne. [1]	Camptothecin, irinotecan and topotecan	 camptothecin	Antitumor
<i>Ginkgo biloba</i> L. [82]	Ginkgolide B		Cerebral infarction

Table 3. Cont.

Origin (Plant, etc.)	Drugs or Compounds	Chemical Structures	Effects or Indication
<i>Curcuma longa</i> L. [86]	Curcumin		Hypolipidemic
<i>Ophiopogon japonicus</i> (L.f.) Ker-Gawl. [87]	Polysaccharide MDG-1		Anti-myocardial cell injury
<i>Chromobacterium violaceum</i> [88]	Romidepsin		Antitumor
<i>Polygonum multiflorum</i> Thunb. [83]	Stilbene glycoside		Vascular dementia
<i>Ranunculus ternatus</i> hunb. [84,85]	Ternatolide		Anti-tuberculosis



DTP Developmental Therapeutics Program

[Home](#) | [Discovery & Development Services](#) | [Repositories](#) | [Databases & Tools](#) | [Grants](#) | [Our Organization](#) | [Consultation](#) | [Contact Us](#)

Main

Natural Products Repository

NPB Staff

Publications

Other Natural Products
Related Websites

Fractionated Natural Products
Library

DTP Branches
and Offices

Office of the
Associate Director

Preclinical Therapeutics
Grants Branch

Molecular Pharmacology
Branch

Biological Testing Branch

Toxicology and
Pharmacology Branch

Drug Synthesis and
Chemistry Branch

NPB | Natural Products Repository

Last Updated: 09/20/18

The NCI Library of Traditional Chinese Medicinal (TCM) Plant Extracts

Traditional Chinese Medicine (TCM) has been practiced over thousands of years in China and other Asian countries for the treatment and symptom management of a wide range of medical conditions. The successful development of anti-malaria drug artemisinin, the discovery of which was inspired by a TCM practice, highlights the potential importance of this unique resource for drug discovery. A prototype TCM library has previously been established through joint efforts of US and Chinese scientists (funded by NCI and other foundations), consisting of more than 200 authenticated medicinal plant and fungal species that collectively represent the potential therapeutic content of commonly used TCM prescriptions.¹ The collection has duplicate or triplicate samples of each plant species that were collected at 2-3 sites with precise GPS documentation and have been authenticated visually and chemically, as well as tested for heavy metals and/or pesticides contamination.²

The **NCI Library of TCM Plant Extracts** is a processed library from a subset of this collection, containing both the organic solvent and aqueous extracts of 332 samples of 132 TCM plant species in 96- and 384-well plate formats. It is accessible by drug discovery researchers worldwide (academic and non-profit organizations) to investigate TCM plants as potential sources of agents for the treatment of human disease.

References

1. Eisenberg DM, Harris ES, Littlefield BA, Cao S, Craycroft JA, Scholten R, Bayliss P, Fu Y, Wang W, Qiao Y, Zhao Z, Chen H, Liu Y, Kaptchuk T, Hahn WC, Wang X, Roberts T, Shamu CE, Clardy J. Developing a library of authenticated Traditional Chinese Medicinal (TCM) plants for systematic biological evaluation-rationale, methods and preliminary results from a Sino-American collaboration. *Fitoterapia*. 2011; 82(1):17-33
2. Harris ES, Cao S, Littlefield BA, Craycroft JA, Scholten R, Kaptchuk T, Fu Y, Wang W, Liu Y, Chen H, Zhao Z, Clardy J, Woolf AD, Eisenberg DM. Heavy metal and pesticide content in commonly prescribed individual raw Chinese Herbal Medicines. *Sci Total Environ*.

- Традиционная китайская медицина (ТКМ) практикуется на протяжении тысячелетий в Китае и других азиатских странах для лечения и лечения симптомов широкого спектра заболеваний. Успешная разработка противомаларийного препарата артемизинина, открытие которого было вдохновлено практикой ТКМ, подчеркивает потенциальную важность этого уникального ресурса для открытия лекарств. Прототип библиотеки ТСМ был ранее создан совместными усилиями американских и китайских ученых (финансируется NCI и другими фондами), состоящей из более чем 200 аутентифицированных видов лекарственных растений и грибов, которые в совокупности представляют потенциальное терапевтическое содержание обычно используемых рецептов ТСМ. 1
- Коллекция содержит дубликаты или образцы три вида каждого вида растений, которые были собраны на 2-3 участках с точной документацией GPS и были проверены визуально и химически, а также проверены на загрязнение тяжелыми металлами и / или пестицидами. 2



Search



E-alert



Submit



Login

Viewpoint | Published: 11 June 2019

The cancer microbiome

Eran Elinav , Wendy S. Garrett , Giorgio Trinchieri  & Jennifer Wargo *Nature Reviews Cancer* **19**, 371–376(2019) | [Cite this article](#)**10k** Accesses | **15** Citations | **258** Altmetric | [Metrics](#)

Abstract

Collectively known as the microbiota, the commensal bacteria and other microorganisms that colonize the epithelial surfaces of our body have been shown to produce small molecules and metabolites that have both local and systemic effects on cancer onset, progression and therapy response. To date, most studies focusing on the microbiome have used traditional preclinical mouse models and identified correlative relationships between microbial species and cancer phenotypes. Now, the profound influence of the microbiota on the efficacy of cancer treatments, such as immunotherapies, has begun to be extensively characterized in humans. Paramount to the development of microbiota-based therapeutics, the next challenge in microbiome research will be to identify individual microbial species that causally affect cancer phenotypes and unravel the underlying mechanisms. In this Viewpoint article, we asked four scientists working on the cancer microbiome for their opinions on the current state of the field, where the research is heading and how we can advance our understanding to rationally design microbial-based therapeutics to transform treatment strategies for patients with cancer.

Sections

References

[Abstract](#)[The contributors](#)[References](#)[Acknowledgements](#)[Author information](#)[Ethics declarations](#)[Additional information](#)[Rights and permissions](#)[About this article](#)[Further reading](#)

Author information. Affiliations.

Eran Elinav

Cancer-Microbiome Division, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Neuenheimer Feld 280, **Heidelberg**, Germany; Immunology Department, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

Wendy S. Garrett

Broad Institute of Harvard and **MIT**, Cambridge, MA, USA; Departments of Immunology and Infectious Diseases and Genetics and Complex Diseases, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

Giorgio Trinchieri

Cancer and Inflammation Program, Center for Cancer Research, **National Cancer Institute**, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Jennifer Wargo

Department of Surgical Oncology and Department of Genomic Medicine, The University of Texas **MD Anderson Cancer Center**, Houston, TX, USA

В совокупности известные как микробиота, комменсальные бактерии и другие микроорганизмы, которые колонизируют эпителиальные поверхности нашего тела, было показано, что они производят небольшие молекулы и метаболиты, которые оказывают как локальное, так и системное воздействие на возникновение рака, прогрессирование и реакцию на терапию. На сегодняшний день в большинстве исследований, посвященных микробиому, использовались традиционные модели доклинических мышей и выявлялись корреляционные связи между видами микроорганизмов и фенотипами рака. В настоящее время глубокое влияние микробиоты на эффективность лечения рака, такого как иммунотерапия, стало широко характеризоваться у людей. Первостепенной задачей являются разработки терапии на основе микробиоты, следующая задача в исследованиях микробиомов будет заключаться в выявлении отдельных видов микроорганизмов, которые причинно влияют на фенотипы рака и раскрывают основные механизмы. В этой статье, посвященной точке зрения, мы попросили четырех ученых, работающих над микробиомом рака, высказать свое мнение о текущем состоянии области, куда направляются исследования, и о том, как мы можем улучшить наше понимание рациональной разработки микробиологической терапии для преобразования стратегий лечения для пациентов с раком.

ARTICLE | VOLUME 30, ISSUE 6, P1753-1766.E6, FEBRUARY 11, 2020



PDF



Figures



Save



Share



Reprints



Request

Prebiotic-Induced Anti-tumor Immunity Attenuates Tumor Growth

Yan Li • Lisa Elmén ⁵ • Igor Segota ⁵ • ... Tao Long • Scott N. Peterson   • Ze'ev A. Ronai  ⁶ [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)[Open Access](#) • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.035> •  Check for updates PlumX Metrics

Highlights

Highlights

Summary

- Mucin and inulin, prebiotics, inhibit melanoma growth in syngeneic mouse models

Graphical

Abstract

- Changes in gut microbiota taxa by these prebiotics induce anti-tumor immunity

Keywords

- Inulin attenuates melanoma resistance to MEKi in a mouse melanoma model

Introductio

- Inulin and mucin elicit distinct microbiota changes and an additive effect in select models

Feedback 

Пребиотики помогают бороться с меланомой, активируя противоопухолевый иммунитет

- Результаты нового [исследования](#), опубликованного в журнале [Cell Reports](#), показали, что 2 пребиотика, **муцин** и **инулин**, замедляют рост меланомы у мышей, повышая способность иммунной системы бороться с раком.
- В ходе исследования ученые решили определить пребиотики, которые способствуют росту полезных бактерий и активизируют противоопухолевый иммунитет.
- Результаты данного исследования предоставляют дополнительные доказательства того, что микроорганизмы в кишечнике играют роль в формировании иммунного ответа на рак, и поддерживают усилия по нацеливанию кишечного микробиома на повышение эффективности терапии рака. Исследование, в частности, открывает новые возможности для решения важных неудовлетворенных клинических потребностей в лечении меланомы, поскольку подчеркивает возможное влияние пребиотиков на контроль роста опухоли и устойчивость к терапии. Основываясь на предыдущих исследованиях, проведенных в лабораторных условиях, ученые обнаружили белок муцин в кишечнике и других тканях и инулин, клетчатку, содержащуюся в растениях, таких как спаржа и лук.
- Рост меланомы замедлился у мышей, получавших муцин или инулин, в то время как рост клеточной линии рака толстой кишки замедлился только у мышей, получавших инулин;
- У мышей с меланомой, получавших любой пребиотик, наблюдалось увеличение доли клеток иммунной системы, которые проникли в опухоль, что указывает на то, что пребиотики усиливали способность иммунной системы атаковать рак;
- Микробиом мышей, получавших пребиотики, был изменен. Важно отметить, что муцин и инулин создали различные бактериальные популяции, хотя в обоих случаях они были способны индуцировать противоопухолевый иммунитет, что указывает на то, что эти пребиотики обладают отличным способом действия для стимулирования противоопухолевого иммунитета;
- Меланомы с мутацией в NRAS лечат препаратом-ингибитором MEK, что зачастую приводит к резистентности. Мыши с меланомой, несущие мутацию в NRAS, которые получали инулин, были способны задерживать развитие устойчивости к лечению ингибитором MEK;
- Мыши с меланомой, несущие мутацию в BRAF, то есть частично реагирующие на иммунную терапию, были так же чувствительны к пребиотикам, как и иммунная контрольная терапия.



[J Immunother Cancer](#). 2018; 6: 78.

PMCID: PMC6091193

Published online 2018 Aug 6. doi: [10.1186/s40425-018-0381-3](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0381-3)

PMID: [30081947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081947/)

White paper on microbial anti-cancer therapy and prevention

[Neil S. Forbes](#),¹ [Robert S. Coffin](#),² [Liang Deng](#),³ [Laura Evgin](#),⁴ [Steve Fiering](#),⁵ [Matthew Giacalone](#),⁶ [Claudia Gravekamp](#),⁷ [James L. Gulley](#),⁸ [Hal Gunn](#),⁹ [Robert M. Hoffman](#),^{10,11} [Balveen Kaur](#),¹² [Ke Liu](#),¹³ [Herbert Kim Lyerly](#),¹⁴ [Ariel E. Marciscano](#),⁸ [Eddie Moradian](#),¹⁵ [Sheryl Ruppel](#),¹⁶ [Daniel A. Saltzman](#),¹⁷ [Peter J. Tattersall](#),¹⁸ [Steve Thorne](#),¹⁹ [Richard G. Vile](#),⁴ [Halle Huihong Zhang](#),²⁰ [Shibin Zhou](#),²¹ and [Grant McFadden](#)²²

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

Go to:

In this White Paper, we discuss the current state of microbial cancer therapy. This paper resulted from a meeting ('Microbial Based Cancer Therapy') at the US National Cancer Institute in the summer of 2017. Here, we define 'Microbial Therapy' to include both oncolytic viral therapy and bacterial anticancer therapy. Both of these fields exploit tumor-specific infectious microbes to treat cancer, have similar mechanisms of action, and are facing similar challenges to commercialization. We designed this paper to

Профилактика с помощью микробной терапии

Микробная терапия может предотвратить рак по нескольким параметрам.

- Во-первых, микробиотой можно манипулировать, чтобы разрушить ткани, которые можно использовать как форму профилактики рака. Микробное лечение опухолевого поражения может служить не только для устранения поражения, но и стимулировать иммунный ответ. Этот ответ, в свою очередь, может предотвратить последующий инвазивный рак. Профилактика рака путем абляции ткани лежит в основе многих современных стратегий профилактики рака, нацеленных на лиц, особенно подверженных высокому риску, включая профилактическую мастэктомию, овариэктомию, колэктомию и тиреоидэктомию для значительного снижения частоты случаев последующего рака молочной железы, рака яичников, толстой кишки и рака щитовидной железы. соответственно [*The role of prophylactic surgery in cancer prevention. You YN, Lakhani VT, Wells SA Jr World J Surg. 2007 Mar; 31(3):450-64.*].
- Вторым профилактическим подходом было бы манипулирование микробными патогенами, которые управляют онкогенезом и связаны с измененным составом комменсальной микробиоты (дисбактериоза). По оценкам, микробы участвуют в 15-20% случаев рака. Доклинические исследования показывают, что модуляция воспаления, повреждения ДНК и продукции метаболитов являются потенциальными механизмами онкогенеза или подавления опухоли, которые могут быть изменены с изменением микробного состава [*The role of the microbiome in cancer development and therapy. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ CA Cancer J Clin. 2017 Jul 8; 67(4):326-344.*].
- Третий подход будет использовать микробные профилактические вакцины для целевых видов рака с вирусной этиологией, похожей на вакцины против ВПЧЕЙ и HBV [*Frazer IH, Quinn M, Nicklin JL, Tan J, Perrin LC, Ng P, O'Connor VM, White O, Wendt N, Martin J, et al. Phase 1 study of HPV16-specific immunotherapy with E6E7 fusion protein and ISCOMATRIX adjuvant in women with cervical intraepithelial neoplasia. Vaccine. 2004;23:172–181. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.05.013.*].
- Четвертой стратегией было бы усиление реакции иммунной системы путем модификации дендритных клеток (ДК) для повышения эффективности вакцины. [*Forbes NS, Coffin RS, Deng L, et al. White paper on microbial anti-cancer therapy and prevention. J Immunother Cancer. 2018;6(1):78. Published 2018 Aug 6. doi:10.1186/s40425-018-0381-3*].

The three questions most frequently asked by oncology patients on this subject are:

1. Can the herbal remedy “fight” or “destroy” cancer cells?
2. Can the herbal remedy “strengthen” the body's immune system?
3. Can the herbal remedy relieve the side effects of chemotherapy, improve wellbeing, help me feel better?



85 single herbs and 30 herbal formulas
which are popular among this patient
population.



Конкретные моменты для рассмотрения:

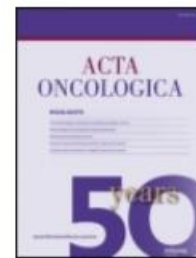
1. Возьмите на себя инициативу и спросите пациента: использовали ли вы когда-либо травы / САМ для лечения какие-либо медицинские проблемы? (Общего пользования)
 2. Спросите, в частности, об использовании САМ, связанной с раком. Вы в настоящее время рассматриваете возможность использования трав / САМ для лечения рака?
 3. Примите во внимание, что пациент может быть эмоционально перегружен, и может. Не связывайте употребление трав с термином «фитотерапия». Возможно, пациент не желает раскрывать информацию об использовании растительных продуктов в ожидании негативно гоответ от вас, или же отсутствие знаний или интереса к предмету. Для того, чтобы преодолеть эти барьеры, попросите пациента указать их травяное использование (даже если пациенты ответили отрицательно)
- Спросите о конкретных широко используемых растительных продуктах из вашего региона.
 - Спросите, используя ключевые слова, связанные с травами, такие как: вы используете травяные чаи, травы «Собранные в саду», «травы, которые вы недавно добавили в свою еду», «натуральные травяные соки», «традиционные средства» и т. д.?
 - Спросите пациента о связанных с раком изменениях питания, которые часто сопровождают травяные употребления: вы изменили свою диету для лечения рака?
 - Попросите пациента проконсультироваться с практикующим травами: проконсультироваться или рассмотреть возможность встречи с практикующим травами? (используйте также термины «целитель», «гомеопат», «натуропат», «традиционный», «альтернативный», «Консультант по питанию»).

4. Спросите пациента об их ожиданиях от лечения травами: Вы ожидаете, что травы излечивают ваш рак, продлевают жизнь или укрепляют иммунная система? Или, с другой стороны, вы ожидаете, что травы улучшат ваше качество жизни и уменьшить побочные эффекты обычных препаратов?
5. Какие факторы будут влиять на вашу рекомендацию (за или против) использования травяной медицины? Результаты исследований эффективности этих продуктов? Безопасность их использования (например, риск побочных эффектов и взаимодействия с онкологией лечение)? Факторы, связанные с затратами?
6. Хотели бы вы принять активное участие в приготовлении растительного лекарственного средства (например, приготовление травяного рецепта), или вы предпочитаете использовать готовую травяную капсулу или чай?
7. Предложите пациенту совместно определить цели лечения и разработать общий план: Какие проблемы / симптомы беспокоят вас больше всего? Расставьте приоритеты в ваших основных целях лечения.
8. Определение других участников в разработке плана комплексного лечения: Кто еще должен участвовать в определении целей и разработке План лечения? Воспитатели? Ваша медицинская бригада (онколог, медсестра, психиатр онколог, семейный врач и т. д.)? Практикующие САМ?
9. Подведите итог консультации, заключив с практическим планом совета (например, будучи или прекратить использование определенного растительного продукта; включают в себя другие методы, такие как иглоукалывание, сенсорная терапия и т. д.). Запланируйте последующую консультацию. До тех пор пациент может Подумайте о плане комплексного лечения, и вы можете искать в научной литературе и общаться с практиками здравоохранения пациента.
10. Попросите пациента высказать свое мнение: соответствует ли консультация вашим ожиданиям? Вы собираетесь посетить следующий визит? далеко? Вы собираетесь посетить следующий визит?

Вопросы	Определите и отметьте, обсуждался ли вопрос
Введение Интегративный врач представляет себя и клинические условия	
1 Вы когда-либо использовали травы / САМ (дополнительная альтернативная медицина), чтобы лечить любое заболевание? (то есть в прошлом общего пользования)	
2 Вы ранее или вы в настоящее время рассматриваете возможность использования трав / САМ для лечения рака?	
3 Какие травяные продукты вы используете в настоящее время? (обратите внимание на ключевые слова). Изменили ли вы свою диету для лечения рака? Вы консультировались с практикующим травами?	
4 Ожидаете ли вы, что травы излечивают рак / продлевают жизнь / укрепляют вашу иммунную систему? Ожидаете ли вы, что травы уменьшат побочные эффекты обычных лекарств и улучшат качество вашей жизни?	

5	Какие факторы повлияли на ваше решение использовать травы? Исследование эффективности против безопасности? Вопросы, связанные с затратами?
6	Определение участников, влияющих на ваше решение использовать травы: Обычная медицинская команда? Практикующие САМ? Воспитатели
7	Совместное определение целей лечения и разработка общего плана лечения. Какие проблемы / симптомы влияют на вас больше всего? Переориентируйте главные цели лечения.
8	Хотели бы вы принять активное участие в приготовлении растительного лекарственного средства, в отличие от использования готовых капсул / зелий / чая / и т. Д.?
Заключение	Интегративный врач запрашивает отзывы о первоначальной консультации и назначает последующее посещение

Хотя почти половина авторов не смогла предположить или указать возможную причину спонтанной регрессии, остальные постулировали такие ответственные факторы, как иммунологические или эндокринные, хирургические, некроз, инфекция или оперативная травма. Единственное неортодоксальное лечение, появившееся в литературе, было психологическим.



Acta Oncologica



ISSN: 0284-186X (Print) 1651-226X (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ionc20>

The Spontaneous Regression of Cancer: A review of cases from 1900 to 1987

G. B. Challis & H. J. Stam

To cite this article: G. B. Challis & H. J. Stam (1990) The Spontaneous Regression of Cancer: A review of cases from 1900 to 1987, Acta Oncologica, 29:5, 545-550, DOI: [10.3109/02841869009090048](https://doi.org/10.3109/02841869009090048)

To link to this article: <https://doi.org/10.3109/02841869009090048>



Published online: 08 Jul 2009.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 2331



View related articles [↗](#)



Citing articles: 189 View citing articles [↗](#)



A Case of Abscopal Effect in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer treated with Radiation therapy and Oncothermia



Seong Min Yoon, M.D., Ph.D. ✉¹ and Jung Suk Lee, M.D.²

¹Division of Hematology Oncology, Department of Internal Medicine, Samsung Changwon hospital, Sungkyunkwan University, Changwon, South Korea ²Department of Radiation Oncology, Anyang SAM General Hospital, Anyang, Gyeonggi do, South Korea
(✉) Address for correspondence: sm0530@hanmail.net

Introduction

During the last decade, there has been an amazing progress in cancer research and treatment in the world and also in Korea. Nevertheless, the overall 5 year survival rate of lung cancer patients in 2001–2005 period was still 15.6% in South Korea. This type of cancer is usually diagnosed in advanced stage, consequently the overall survival did not show noticeable improvement.

Poor performance status and/or multiple co-morbidities limit the treatment options for elderly patients. Their poor prognosis is commonly accompanied with a common refusal of cytotoxic chemotherapies even though adequate chemotherapy would be available with acceptable expected tolerance. In such cases radiotherapy can be considered as curative or palliative treatment option. The abscopal effect proposed by R.H. Mole in 1953, is originally defined as the observational effect of radiation therapy at site distant to the treated field. Recently systemic effects of local radiotherapy including hyperthermia and immunotherapy have received attention as a new therapeutic modality. We report a case of abscopal effect observed in a patient with multiple metastatic non-small cell lung cancer. Patient was treated with fractional radiotherapy, modulated electro-hyperthermia (oncothermia) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF).

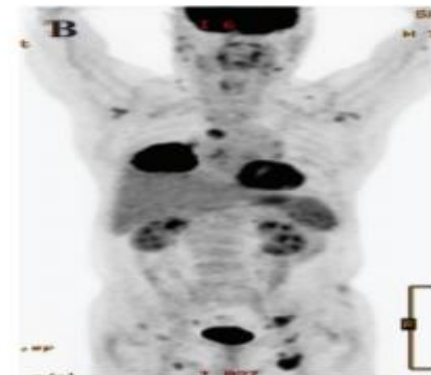
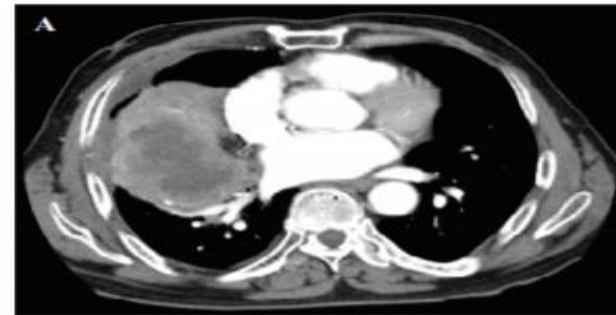


Fig. 1. CT chest scan (A) and whole body FDG PET scan (B) of the patient. About 9.5 cm sized huge lung mass with central necrosis was detected in right lower lobe and the mass had a hypermetabolic walled cavity. Multiple metastatic lesions were also showed in both of neck, axillae, inguinal regions and mediastinum including right hilum.

Case Report

A 72 year old male patient was diagnosed with unclassifiable NSCLC by lung biopsy at other hospital in July 2009. The classification of the tumor at first diagnosis was cT2N2M0, stage IIIB (Fig. 1). Despite of the advanced case the patient refused any treatment. Five months later (December 2009), he visited outpatient department of complementary and alternative medicine with complaints of hemoptysis and dyspnea on exertion gradually worsened 4 weeks before. He was referred to medical oncology department and admitted for re evaluation. Staging work up including chest CT and PET scans showed 9.5cm sized cavitary mass at right middle lobe with multiple regional and metastatic lymph nodes. He had no co morbidities and no medical history. However, he still refused chemotherapy and together with his family members requested other possible treatment options. In these circumstances we made radiotherapy in combination with oncothermia and GM CSF expecting to induce abscopal effect. Local field radiation therapy to lung mass was delivered at a dose of 1.7 Gy in 28 daily fractions for 5-6 treatments in a week (Fig. 2). It was followed by oncothermia after radiation 3 times a week. After 2 weeks of treatment, GM CSF (250 microgram, Leukine®, USA) was administered subcutaneously once a day for 10 days. Treatments were provided without any complications. Patient presented no severe adverse effects except grade 1 fatigue at the end of treatment period. By follow up process, just after finishing radiation treatment series PET scan showed nearly complete remission in multiple metastatic lymph nodes, which were distantly away from radiotherapy field (Fig. 3) Patient was satisfied and discharged with successful response. The follow up of the patient is continuing.

Conclusion

Our case describes a successful abscopal effect with local radiotherapy in combination with oncothermia and GM-CSF immune stimulation. This combination attempt seemed to be more effective in immune response than radiotherapy alone. Further studies on the abscopal effect are necessary to evaluate action mechanism and the significance of cancer treatment option.

References

1. Mole RH. Whole body irradiation - radiology or medicine?. Br J Radio. 1953; 26: 234-41.
2. Andocs G, Renner H, Balogh L, Földes L, Jakab C, Szasz A. Strong synergy of heat and modulated electromagnetic field in tumor cell killing. Strahlenther Onkol. 2009; 185: 120-6.
3. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local therapy. Lancet Oncol. 2009; 10: 718-26.

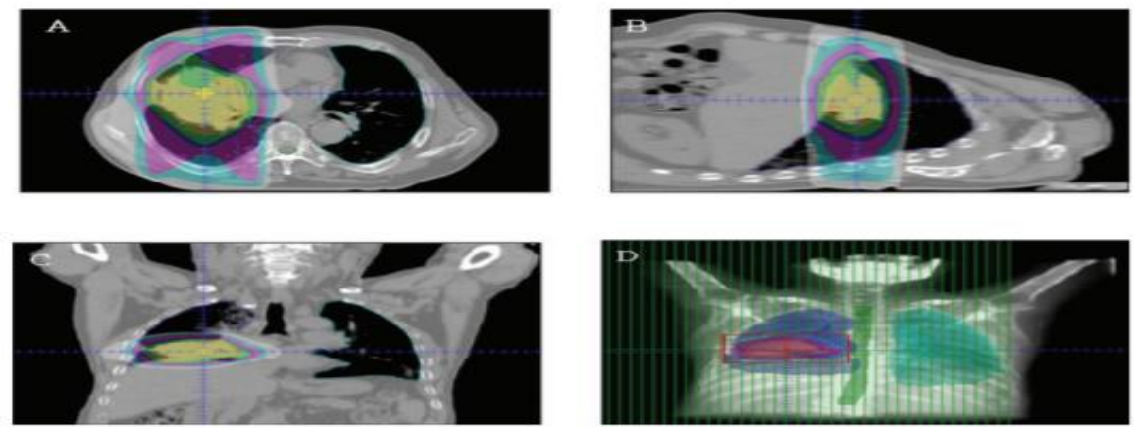


Fig. 2. Multi leaf collimator (MLC) shaping surrounding target and radiation dose distribution in 3 directions for a patient with metastatic non small cell lung cancer. Scheme of the axial(A), sagittal(B) and coronal(C) images show the radiation dose distribution for lung mass of primary site. The isodose distribution of individual colors showed as yellow (100%), Green(95%), blue(90%), magenta(70%), cyan(50%) and white(30%) associated to prescribed dose. (D) MLC shaping in anterior beam's eye view.

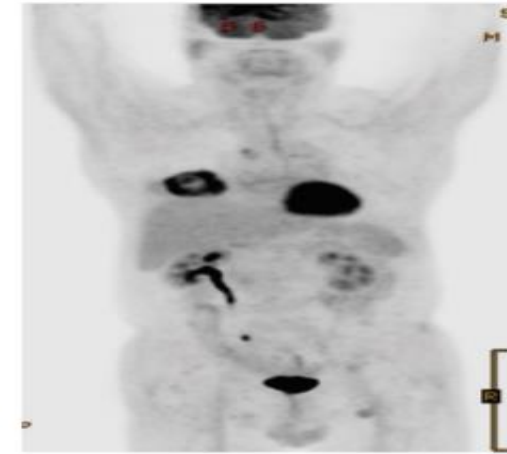


Fig. 3. FDG PET scan at the end of radiotherapy combining with hyperthermia and GM-CSF. The image shows excellent response in lung mass of primary site which was irradiated and complete remission in all metastatic lesions which were outside the radiation field.



Review of the Clinical Evidences of Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) Method: An Update for the Practicing Oncologist

Attila M. Szasz^{1*}, Carrie Anne Minnaar^{2†}, Gyongyver Szentmártoni¹, Gyula P. Szigeti³ and Magdolna Dank¹

¹ Cancer Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary, ² Radiobiology, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa, ³ Institute of Human Physiology and Clinical Experimental Research, Semmelweis University, Budapest, Hungary

OPEN ACCESS

Edited by:

Matiullah Khan,
AIMST University, Malaysia

Reviewed by:

Fabrizio Martelli,
National Institute of Health (ISS), Italy
Vijay Pandey,
Tsinghua-Berkeley Shenzhen
Institute, China

*Correspondence:

Attila M. Szasz
szaszam@gmail.com

[†]Equal first authors

Background: Modulated electro-hyperthermia (mEHT) is a variation of the conventional hyperthermia which selectively targets the malignant cell membranes in order to heat the malignant tissue and sensitize the tissue to oncology treatments. Although widely applied, the formulation of guidelines for the use thereof is still in progress for many tumors.

Aim: In this paper we review the literature on the effects of mEHT in cancer patients on local disease control and survival.

Methodology: Our review on data presents the collected experience with capacitive hyperthermia treatments with the EHY-2000+ device (OncoTherm Ltd., Germany). A literature search was conducted in Pubmed and articles were grouped and discussed according to: trial type, animal studies, *in vitro* studies, and reviews. Search results from Conference Abstracts; Trial Registries; Thesis and Dissertations and the Oncothermia Journal were included in the discussions.

Specialty section:

This article was submitted to
*Cancer Molecular Targets and
Therapeutics*,
a section of the journal
Frontiers in Oncology

Received: 25 April 2019

Accepted: 20 September 2019

Published: 01 November 2019

Citation:

Szasz AM, Minnaar CA,
Szentmártoni G, Szigeti GP and
Dank M (2019) Review of the Clinical
Evidences of Modulated
Electro-Hyperthermia (mEHT) Method:
An Update for the Practicing
Oncologist. *Front. Oncol.* 9:1012.
doi: 10.3389/fonc.2019.01012

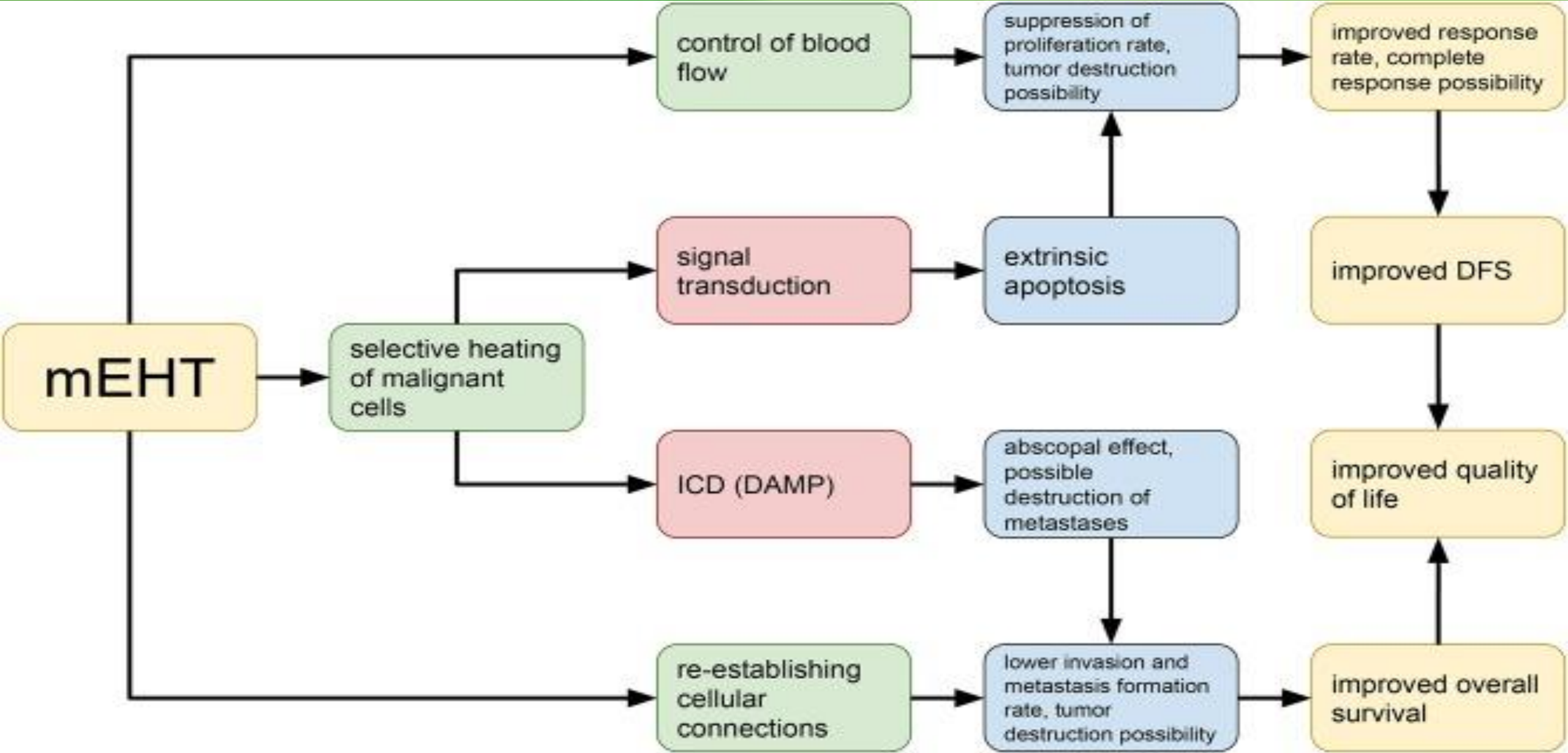
Results: Modulated electro-hyperthermia is a safe form of hyperthermia which has shown to effectively sensitizes deep tumors, regardless of the thickness of the adipose layers. The technology has demonstrated equal benefits compared to other forms of hyperthermia for a variety of tumors. Given the effective heating ability to moderate temperatures, the improved tumor perfusion, and ability to increase drug absorption, mEHT is a safe and effective heating technology which can be easily applied to sensitize tumors which have demonstrated benefits with the addition of hyperthermia. Modulated electro-hyperthermia also appears to improve local control and survival rates and appears to induce an abscopal (systemic) response to ionizing radiation.

Conclusion: Based on clinical studies, the method mEHT is a feasible hyperthermia technology for oncological applications. Concomitant utilization of mEHT is supported by the preclinical and clinical data.

Keywords: modulated electro-hyperthermia, oncothermia, hyperthermia, selective heating, apoptosis, abscopal effect

- Умеренная гипертермия в онкологии относится к процессу нагревания опухоли в диапазоне 39–42,5 ° C для повышения чувствительности опухоли к онкологическому лечению. Хотя гипертермия исследовалась в онкологии с начала 1900-х годов, все еще существуют пробелы в знаниях и применении гипертермии во многих условиях и в последствиях гипертермии.
- Одним из примеров является роль температуры в планировании лечения. Несмотря на то, что повышение температуры до 43 ° C приводит к прямому уничтожению опухоли, существуют потенциальные риски, связанные с высокими температурами, такими как усиление кровотока в окружающих тканях, что может потенциально способствовать распространению злокачественных клеток и ограниченный кровоток внутри опухоли, уменьшая доставку лекарств к опухоли. Кроме того, гомогенный нагрев опухоли до определенной температуры является сложной задачей из-за крайне неоднородной природы опухоли, что приводит к изменению температуры внутри опухоли от 37 ° C до более 43 ° C, в зависимости от наличия и размера некротических участков внутри опухоли.
- Несмотря на оставшиеся без ответа вопросы, локальная гипертермия, как было показано, значительно улучшает локальный контроль заболеваний при различных опухолях и предлагает ценное дополнение к корзине методов лечения, доступных для лечения локализованных заболеваний. К сожалению, увеличение выживаемости не всегда столь же значительное, как контроль местного заболевания с добавлением гипертермии и снижение метастатической (системной) болезни также необходимо для того, чтобы улучшить показатели выживаемости. Это может быть достигнуто путем индукции системного ответа на лечение. Датта и соавт. обсуждают иммуномодулирующие эффекты гипертермии и потенциал гипертермии, способствующий абскопальному эффекту в сочетании с ионизирующим излучением.

Модулированная электрогипертермия (mEHT; торговое название: онкотермия) является относительно новым методом гипертермии, предложенным Szasz et al., который отличается от традиционных методов нагревания тем, что в нем основное внимание уделяется избирательному нагреву внеклеточного матрикса и клеточных мембран в злокачественной ткани, а не цели однородного нагревания в традиционных методах нагревания. Технически, MEHT представляет собой драгоценный импеданс, соответствующий согласованному по емкостному устройству. В этой статье рассматривается клиническая литература по мЭГТ. Насколько нам известно, это первая статья, в которой был проведен обзор литературы, опубликованной в Pubmed, с акцентом на клинические публикации с ограниченным акцентом на «серую» литературу.



Поиск в ClinicalTrials.gov вернул четыре зарегистрированных исследования, которые в настоящее время исследуются методом Онкотерм.

1. Многоцентровое РКИ по клинической эффективности онкотермии с химиотерапией (Фолифинокс или Гемцитабин) у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы (Сеульская национальная университетская больница Бунданга, Республика Корея); ID: [NCT02862015](https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/study/NCT02862015) .

2. Испытание еженедельного паклитаксела с онкотермией и еженедельным цисплатином с онкотермией у пациентов с рецидивирующим или персистирующим раком яичников (Сеульская национальная университетская больница Бунданга, Республика Корея); ID: [NCT02344095](https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/study/NCT02344095) .

3. Влияние онкотермии на улучшение качества жизни пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы (Больница Бунданг, Сеульский национальный университет, Республика Корея); ID: [NCT02150135](https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/study/NCT02150135) .

4. Модулированная электро-гипертермия плюс химио-излучение для пациентов с местнораспространенным раком шейки матки в Южной Африке (Академическая больница Шарлотты Максеке Йоханнесбург, Южная Африка); ID: [NCT03332069](https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/study/NCT03332069) .

- Существует значительный объем информации, доступной в форме материалов конференций, книг и обзоров экспертов. В Pubmed доступно семь обзоров по mHNT, в основном посвященных теории, биофизике и доклинической работе над mHNT, и содержащих ссылки на документы конференций, книги и другие ссылки, не упомянутые в этом документе. Поскольку эта информация подробно обсуждается в других документах, она не рассматривается в данном отчете.
- Negyi et al. дает подробное описание целей и преимуществ умеренного нагревания, эффектов гипертермии и теории мЭГТ. Еще одна статья Negyi et al. описывает клеточные эффекты гипертермии по сравнению с онкотермией. Авторы предполагают, что отсутствие признания гипертермии было отчасти связано с противоречивыми результатами, наблюдавшимися в исследованиях гипертермии, опубликованных в то время, и пришли к выводу, что mHNT может решить многие из этих проблем, таких как снижение риска распространения, глубокого нагрева и селективного нагрева, Однако в то время у mHNT не было клинических данных и данных о долгосрочных результатах, необходимых для оптимизации протоколов и реализации лечения.

- Szasz рассмотрел использование mHNT для пациентов с раком легкого и обнаружил, что mHNT является безопасным лечением, способным повысить эффективность выживания и качество жизни. В очень подробном и тщательном обзоре Руссаков сообщил об использовании мЭГТ для лечения рецидивирующего глиобластом. В документе оценивается экономический эффект от применения мЭГТ у этих пациентов и делается вывод о том, что мЭГТ значительно улучшает выживаемость пациентов, получающих плотную дозу темозоломида (режим 21/28 дней), а также демонстрирует экономическую эффективность. Основываясь на этом обзоре и публикациях Wismeth et al. и Fiorentini et al. Прието и Линарес предлагают дальнейшие исследования термочувствительных липосом в сочетании с мЭГТ для лечения опухолей головного мозга.
- Биофизика mHNT подробно рассмотрена Fiorentini и Szasz. Модулированная электрогипертермия сочетает в себе воздействие электрических полей и нагревания для повреждения злокачественной ткани. Выбор основан на различиях в электрических свойствах между здоровой и злокачественной тканью. Согласно обычной гипертермии доза измеряется температурой, достигнутой в 90% опухоли. Это требует мониторинга либо внутриопухолевыми термометрами, либо с помощью MR-технологии. Однако доза mHNT измеряется не температурой, достигнутой в опухоли, а скорее энергией, депонированной в опухоли, необходимой для стимулирования сенсibiliзирующего и убивающего клетки эффекта. Математические модели и концепции дозирования рассматриваются в других местах литературы. Andocs et al. эффективно суммировали эволюцию мЭГТ от доклинических условий до клинических условий, демонстрируя преимущества мЭГТ по сравнению с классическими термообработками при тех же температурах.

Level of evidence I

Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity

In cervical carcinoma (HIV+/-) interim analysis shows positive trends in both survival and local disease control.

Level of evidence II

Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity

mEHT increases the maximum of the kinetic curve and also significantly decreases the time at maximum parameters of nefopam.

In PCMA combination of mEHT with TCM achieves better control, and less toxicity than IPCI.
in GBM and AA, advantages of mEHT in medical and economic meaning are shown.

In cervical carcinoma, significant advantage of the mEHT with chemo are proved.

Immunotherapy combinations tested with benefit:

Advanced breast and CRPC:
Newcastle Disease Virus and dendritic cell vaccination with mEHT reported.

Wilms-tumor: Soram nebulizer solution, Soramdan S, HAD S, Cheongjangtang therapy, Spiam HC and Zadaxin injection combined with mEHT.

NSCLC: GM-CSF with mEHT.

Level of evidence III

Prospective cohort studies

In SCLC, significantly enhanced survival rate was detected.
In cervical carcinoma, increased tumor blood perfusion by mEHT was noted.
In NSCLC, synergy of iv AA with simultaneous mEHT is safe
In GBM well-tolerated dose expansion was recorded.
In liver metastatic CRC extended median survival from the progression of metastases was achieved.
GBM and grade III gliomas, survival advantages are shown.

Level of evidence IV

Retrospective cohort studies or case-control studies

AA and GBM display valuable addition to the survival time with mEHT.
In cervical carcinoma, adding mEHT to radio- and chemotherapy is superior.

Level of evidence V

Studies without control group, case reports, expert opinions

Reports show survival advantage of sarcomas (peripheral nerve sheath sarcoma, osteosarcoma, synovial sarcoma, malignant fibrous histiocytoma, chondrosarcoma (2x), rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma (uterine and breast), visceral and retroperitoneal soft tissue sarcomas) with mEHT therapy.
Thoracal (NSCLC (6x), SCLC) tumors benefit from mEHT.
Hepato-pancreato-biliary (HCC, CCC, locally advanced, metastatic pancreatic) benefit from mEHT.
Pelvic (ovarian and prostate carcinomas) tumors benefit from mEHT.

Выводы

Одной из основных проблем при гипертермии является безопасное лечение опухолей центральной нервной системы и головного мозга. Модулированная электрогипертермия показала безопасность при опухолях головного мозга и эффективность при рецидивирующих опухолях головного мозга в качестве монотерапии для паллиативного лечения. Емкостное нагревание цитируется как неспособное эффективно нагревать глубокие опухоли, однако mENT продемонстрировал безопасность и улучшенные результаты после лечения глубоко расположенных опухолей таза (шейки матки), даже у пациентов с ожирением. В исследованиях фазы I / II по метастазированию в брюшную полость у пациентов с рецидивирующим заболеванием, вызванным раком яичников, при лечении легких не было отмечено токсичности, ограничивающей дозу и лечение печени.

Модулированная электрогипертермия является безопасной формой гипертермии, которая продемонстрировала равные преимущества по сравнению с другими формами гипертермии для различных опухолей, включая глубокие опухоли таза. Миннаар и соавт. показали, что индекс массы тела участников их исследования не был связан с результатами лечения, предполагая, что mHT эффективно сенсibiliзирует глубокие опухоли, независимо от толщины жировых слоев. Модулированная электрогипертермия также, по-видимому, вызывает абскопальный (системный) ответ на ионизирующее излучение, что соответствует иммуномодулирующим эффектам мЭГТ, описанным в доклинических исследованиях. По-видимому, не существует повышенного риска распространения заболевания, и ранние результаты указывают на улучшение выживаемости без заболевания у пациентов, получавших mHT.

Учитывая способность мЭГТ нагревать опухоли в пределах умеренного диапазона гипертермического нагрева [как продемонстрировано на модели свиньи, на других моделях животных. и исследования на людях, улучшенная перфузия и способность увеличивать абсорбцию лекарств, мЭГТ является безопасной и эффективной технологией нагрева, которую можно легко применять для лечения опухолей, которые продемонстрировали преимущества с добавлением гипертермии.



- Oncology Letters
- International Journal of Oncology
- Molecular and Clinical Oncology
- Experimental and Therapeutic Medicine
- International Journal of Molecular Medicine
- Biomedical Reports
- Oncology Reports
- Molecular Medicine Reports
- World Academy of Sciences Journal
- International Journal of Functional Nutrition

Oncology Letters



- Journal Home
- Current Issue
- Early Online
- Most Read
- Most Cited [Dimensions]
- Most Cited [CrossRef]
- Social Media
- Archive

Information

Treatment outcome analysis of chemotherapy combined with modulated electro-hyperthermia compared with chemotherapy alone for recurrent cervical cancer, following irradiation

Open Access

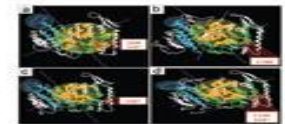
Authors: Sun Young Lee, Na Ri Lee, Dong-Hyu Cho, [✉ Jung Soo Kim](#)

[View Affiliations](#)

Published online on: May 4, 2017 <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6117>

Pages: 73-78

Copyright: © Lee et al. This is an open access article distributed under the terms of [Creative Commons Attribution License](#).



июля 2017

Volume 14 Issue 1

Print ISSN: 1792-1074

Online ISSN: 1792-1082

[Sign up for eToc alerts](#)

[Recommend to Library](#)

[Article Options](#)

ПРЕИМУЩЕСТВО ГИПЕРТЕРМИИ:

УВЕЛИЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИИ В 2,5 РАЗА

Гипертермическая "ловушка" для химиопрепарата при локальном воздействии гипертермии (для локализации препарата внутри опухоли)

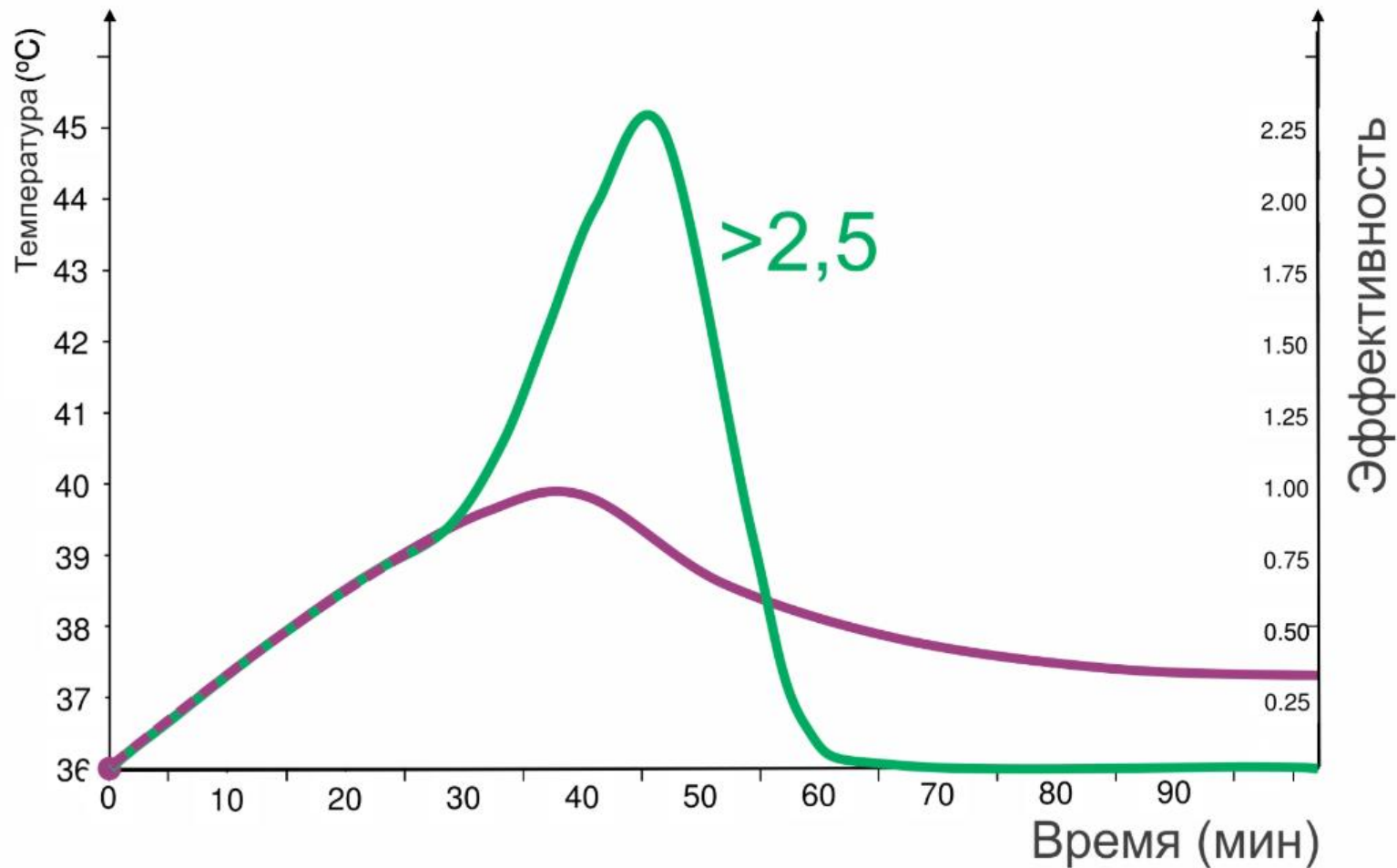


Таблица IV. Анализ долгосрочных ответов на лечение в группе только химиотерапией или химиотерапией в сочетании с модулированной электрогипертермией.

Группа	Полное излечение	Частичный ответ	Стабильное состояние	Прогрессирование заболевания	P-значение
Монохимиотерапия (n=20)	3 (15%)	3 (15%)	1 (5%)	13 (<u>65%</u>)	0.0218
Химиотерапия и модулированная электрогипертермия (n=18)	~ (<u>50%</u>)	~ (11,1%)	~ (11,1%)	5 (27,8%)	

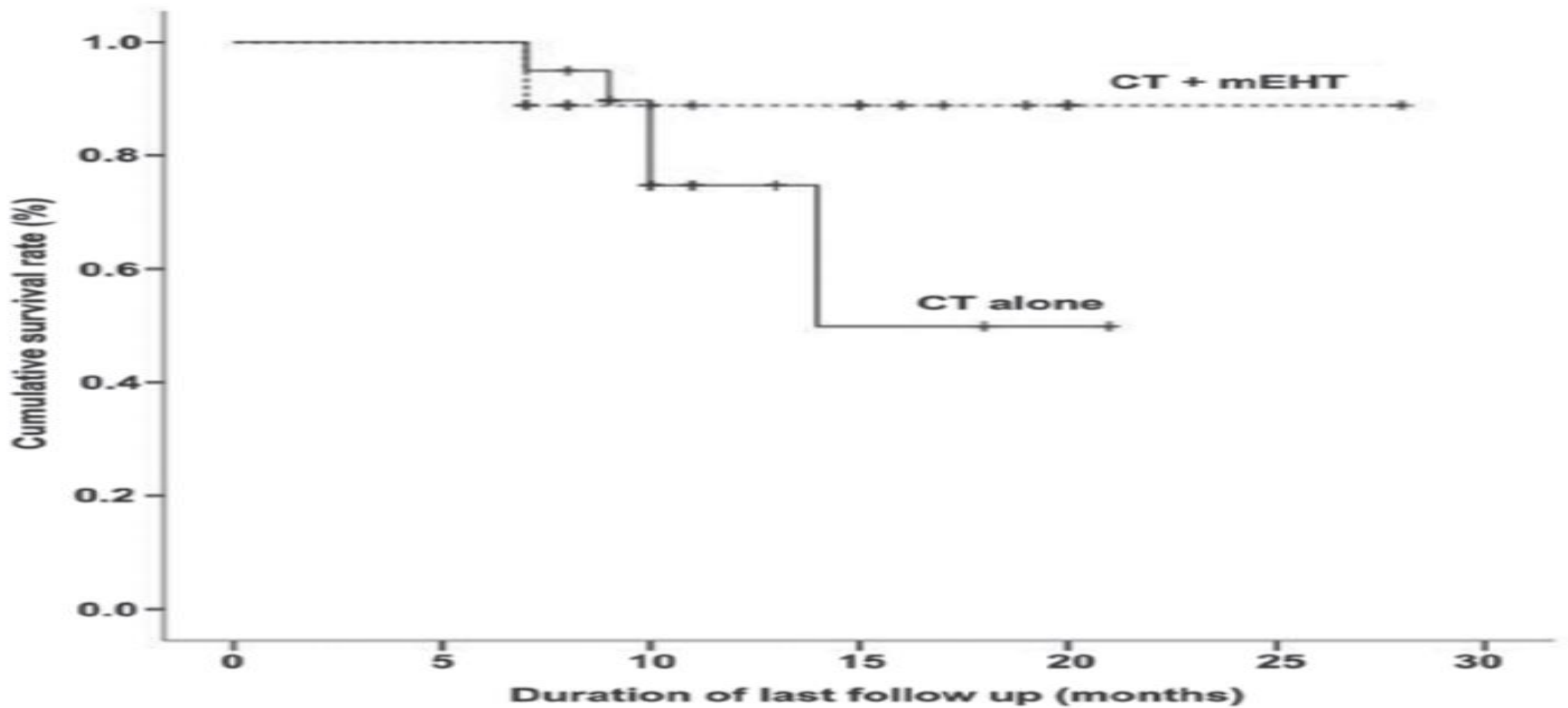


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов, получавших только химиотерапию (CT alone), по сравнению с пациентами, подвергшимися химиотерапии, в сочетании с модулированной электрогипертермией (mEHT). CT в сочетании с mEHT существенно не увеличивали общую выживаемость ($P = 0,235$). КТ, химиотерапия; mEHT, модулированная электрогипертермия.

Вызванное теплом увеличение ответа опухоли на химиотерапию может быть обусловлено следующими тремя факторами.

- Во-первых, мягкий нагрев увеличивает доставку химиотерапевтических препаратов к опухолям за счет увеличения опухолевого кровотока.
- Во-вторых, мягкий нагрев повышает поглощение клетками лекарств за счет увеличения проницаемости клеточных мембран.
- В-третьих, нагревание повышает скорость реакции лекарств, что усиливает их цитотоксичность.

- Хорошо известно, что нагревание опухолей до умеренных температур, например 40–43 ° С, убивает опухолевые клетки и увеличивает опухолевый ответ при лучевой и химиотерапии различными противораковыми препаратами.
- В настоящем исследовании, в отношении рецидива рака шейки матки у пациентов, ранее получавших облучение, химиотерапия в сочетании с модулированной электрогипертермией значительно увеличивала ответ на лечение.



J Cancer Metastasis Treat 2017;3:218-230.

10.20517/2394-4722.2017.35

© The Author(s) 2017.

Open Access | Topic: Cancer Immunotherapy



Cancer immunity and therapy using hyperthermia with immunotherapy, radiotherapy, chemotherapy, and surgery

Yohsuke Yagawa^{1,2}, Keishi Tanigawa¹ , Yasunobu Kobayashi¹, Masakazu Yamamoto²¹Bio-Thera Clinic, Tokyo 160022, Japan.²Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo 1628666, Japan.Correspondence Address: Dr. Keishi Tanigawa, Bio-Thera Clinic, 5-6-12 Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160022, Japan. E-mail: tanigawa@bio-c.jp 

Received: 23 May 2017 | Accepted: 5 Jul 2017 | Published: 31 Oct 2017



This is an open access article licensed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, as long as the original author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

 Submit a Manuscript Manuscript Templates Aims and Scope Editorial Board

Download PDF

Download XML

Article Access Statistics

Viewed: 9384

Downloaded: 1020

Dendritic cells (DC)

Lymph nodes

Cancer antigen-loading DC

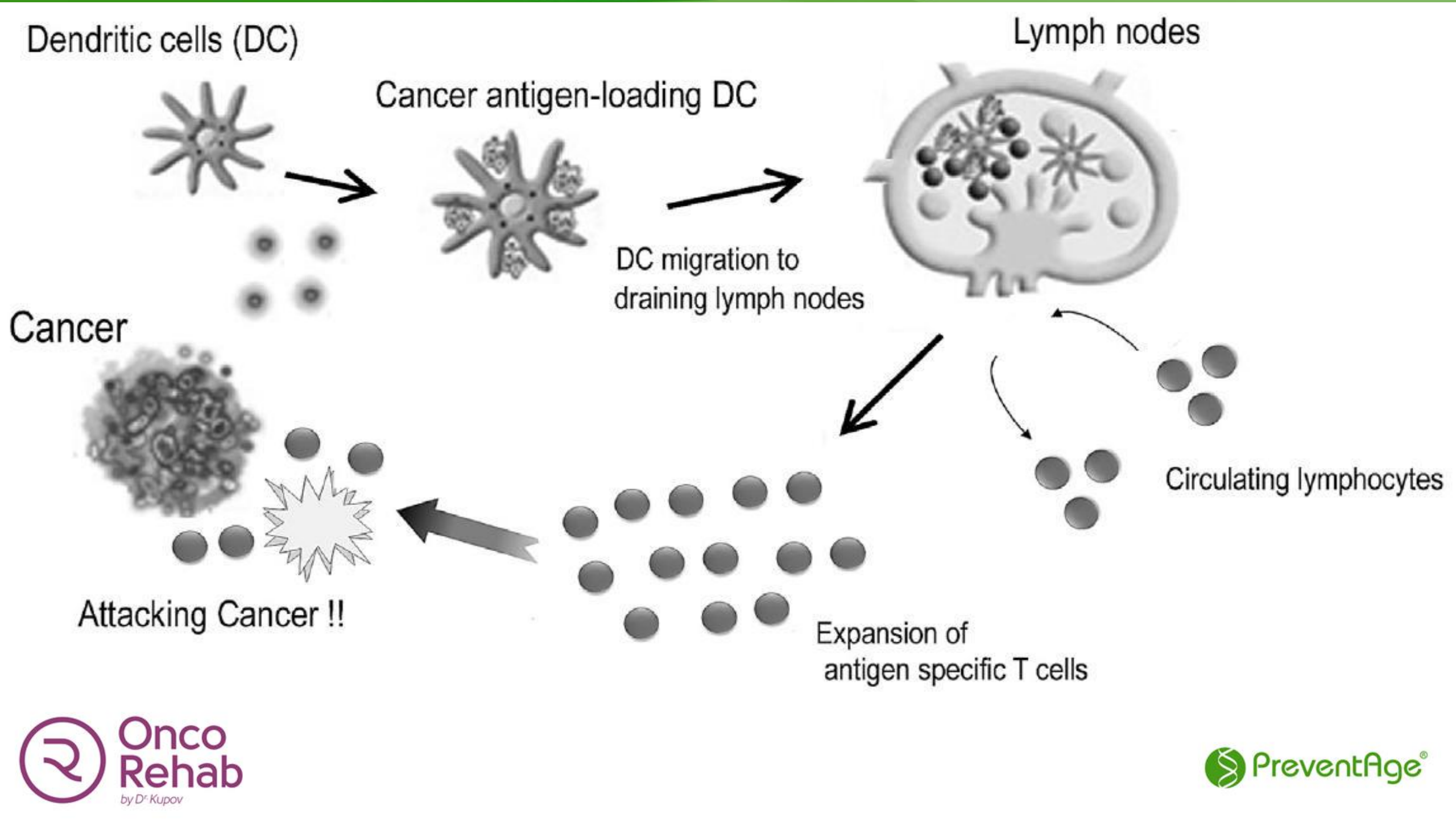
DC migration to draining lymph nodes

Circulating lymphocytes

Expansion of antigen specific T cells

Attacking Cancer !!

Cancer



Format: Abstract

Send to

Oncol Rep. 2014 Dec;32(6):2373-9. doi: 10.3892/or.2014.3500. Epub 2014 Sep 19.

Modulated electro-hyperthermia enhances dendritic cell therapy through an abscopal effect in mice.

Qin W¹, Akutsu Y¹, Andocs G², Suganami A³, Hu X¹, Yusup G¹, Komatsu-Akimoto A¹, Hoshino J¹, Hanari N¹, Mori M¹, Isozaki Y¹, Akanuma N¹, Tamura Y³, Matsubara H¹.

Author information

- 1 Department of Frontier Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan.
- 2 Department of Veterinary Clinical Medicine, Faculty of Veterinary Science, Tottori University, Tottoti 680-8553, Japan.
- 3 Department of Bioinformatics, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan.

Abstract

The aim of this study was to assess whether modulated electro-hyperthermia (mEHT) can induce an abscopal effect and thereby enhance the antitumor effects of immunotherapy. We used an intratumoral dendritic cell (DC) injection and mEHT to treat C3H/He mice inoculated with squamous cell carcinoma SCCVII cells in the left leg, and we assessed the whole body antitumor effects. Tumors were examined every two or three days in order to assess growth inhibition. The tumor-draining lymph nodes were removed to enable flow cytometric analysis of CD3+ and CD8+ cells, whereas immunohistochemistry was used to assess CD8, S100 and Foxp3 expression in the tumors. Additionally, GP96 expression in the tumors from the different treatment groups was measured. In the control group, the mean tumor volume was larger than that in other groups. These results indicated that the combination therapy of an intratumoral DC injection and mEHT evoked systemic antitumor activity. A larger number of CD3+ and CD8+ cells were detected by flow cytometric analysis in the DC plus mEHT treatment group. Tumor tissue immunostaining showed that CD8 and S100 were more strongly expressed in the DC plus mEHT treatment group, although Foxp3 expression was much higher in the control group. The GP96 gene expression level in the mEHT group was significantly different from the expression level in the control group. An abscopal effect may be induced by mEHT, and the effect of immunotherapy with DCs was strongly enhanced by the overexpression of GP96. GP96 is thought to be one of the molecules explaining the abscopal effect. Direct intratumoral administration of DCs and mEHT may be a feasible future treatment strategy.

Full text links

 **Oncology Reports**
FULL TEXT PDF

Save items

 Add to Favorites

Similar articles

Combination of direct intratumoral administration of dendritic cells and irradiator [Int J Oncol. 2007]

Improving immunological tumor microenvironment using elec [BMC Cancer. 2015]

Optimization of hyperthermia and dendritic cell immunotherapy for squamous c [Oncol Rep. 2011]

Review Review of the Clinical Evidences of Modulated Electro-Hypertherm [Front Oncol. 2019]

Review Targeted APC Activation in Cancer Immunotherapy to Enhanc [Front Immunol. 2019]

See reviews...

See all...

Cited by 11 PubMed Central articles





[Oncotarget](#). 2017 Sep 5; 8(37): 60826–60840.

PMCID: PMC5617388

Published online 2017 Jun 1. doi: [10.18632/oncotarget.18338](https://doi.org/10.18632/oncotarget.18338)

PMID: [28977828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28977828/)

Human monocyte-derived dendritic cells exposed to hyperthermia show a distinct gene expression profile and selective upregulation of *IGFBP6*

[Arcangelo Liso](#),¹ [Stefano Castellani](#),¹ [Francesca Massenzio](#),¹ [Rosa Trotta](#),¹ [Alessandra Pucciarini](#),² [Barbara Bigerna](#),² [Pasquale De Luca](#),³ [Pietro Zoppoli](#),⁴ [Filippo Castiglione](#),⁵ [Maria Concetta Palumbo](#),⁵ [Fabrizio Stracci](#),⁶ [Matteo Landriscina](#),^{1,7} [Giorgina Specchia](#),⁸ [Leon A. Bach](#),^{9,10} [Massimo Conese](#),¹ and [Brunangelo Falini](#)²

▼ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

¹ Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy

² Institute of Haematology, University of Perugia, Perugia, Italy

³ Stazione Zoologica A. Dohrn, Naples, Italy

⁴ Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro, Italy

⁵ Institute for Applied Computing, National Research Council of Italy, Rome, Italy

⁶ Department of Experimental Medicine, Section of Public Health, University of Perugia, Perugia, Italy

⁷ Laboratory of Preclinical and Translational Research, IRCCS, Referral Cancer Center of Basilicata, Rionero in Vulture, Italy

⁸ Institute of Hematology, University of Bari, Bari, Italy

⁹ Department of Medicine, Alfred Hospital, Monash University, Melbourne, Australia

¹⁰ Department of Endocrinology and Diabetes, Alfred Hospital, Melbourne, Australia

Correspondence to: [Arcangelo Liso](#), Email: arcangelo.liso@unifg.it

[Massimo Conese](#), Email: massimo.conese@unifg.it

Formats:

[Article](#) | [PubReader](#) | [ePub \(beta\)](#) | [PDF \(2.6M\)](#) | [Citation](#)

Share

[Facebook](#) [Twitter](#) [Google+](#)

Save items

★ Add to Favorites

Similar articles in PubMed

IL-4 blocks TH1-polarizing/inflammatory cytokine gene expression during monocyte-derived dendritic c [J Allergy Clin Immunol. 2013]

Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration. [Immunobiology. 2008]

Febrile temperature reprograms by redox-mediated signaling the mitochondrial metabolic pheno [Biochim Biophys Acta Mol Basis...

From fever to immunity: A new role for IGFBP-6? [J Cell Mol Med. 2018]

Mild hyperthermia enhances human monocyte-derived dendritic cell functions and offers potential for apꝑ [Int J Hyperthermia. 2011]

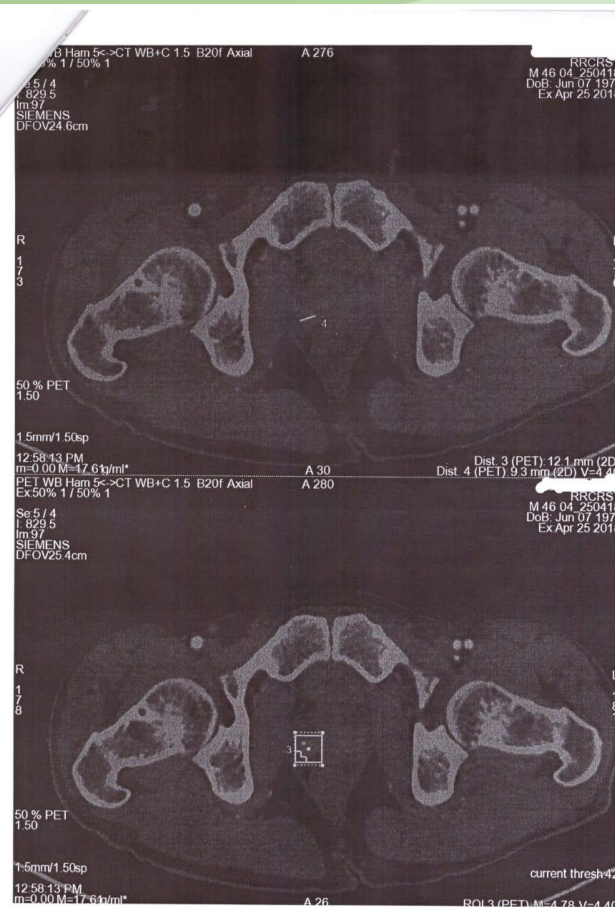
[See reviews...](#)

[See all...](#)

Cited by other articles in PMC

Genome-Wide Profiling of Laron Syndrome Patients Identifies Novel Cancer Protection Pathways [Cells. 2019]

From fever to immunity: A new role for IGFBP-6?



Модулированная электрогипертермия 15 сеансов



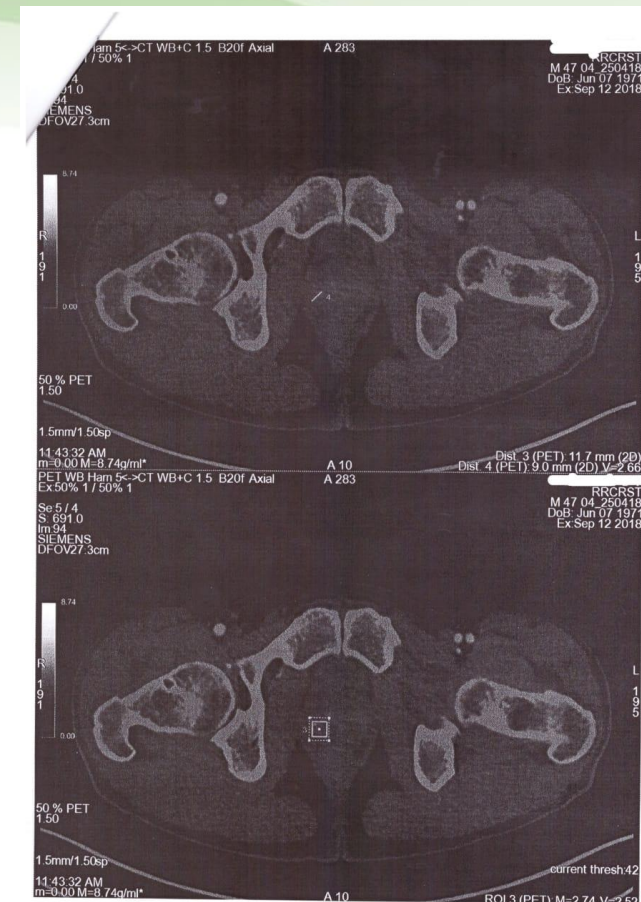
На серии томограмм органов малого таза наполнение мочевого пузыря удовлетворительное, контуры его четкие, ровные. Предстательная железа размерами 43x37 мм. При ПЭТ в проекции предстательной железы сохраняется диффузно-неоднородное распределение РФП, на этом фоне в периферической зоне правой доли сохраняется очаг минимально повышенного захвата РФП с прежними размерами (12x9 мм) с SUV=2,74 (был с SUV=4,78). Тазовые и периферические лимфоузлы по-прежнему не увеличены, метаболически неактивны. Физиологическое накопление РФП по ходу дистальных отделов толстой кишки.

На серии томограмм костной системы признаков остеобластических или остеолитических изменений, а также патологического накопления РФП не выявлено.

Заключение: ПЭТ/КТ–признаков прогрессирования опухолевого заболевания не выявлено. По сравнению с предыдущим исследованием – положительная динамика в виде снижения метаболической активности в предстательной железе

«12» сентября 2018 г.

Врач: Пахомов А.Ю.



Апрель 2018

Сентябрь 2018

НАША МИССИЯ:

РАДОСТЬ
КАЖДОГО ДНЯ
ЖИЗНИ!

НАШ ДЕВИЗ:

СВЕРХ
ВОЗМОЖНОГО!

BIO.REHAB by Dr. Kupov

20+

пациентов
в день

50+

направлений
в месяц

500+

пациентов
перевезено
трансфером

Наши преимущества

Увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов
после курсового лечения методами интегративной онкологии
по сравнению с результатами традиционной терапии
по данным Национального Института Рака США.





Volume 97, Issue 12
1 December 2012

Article Contents

Subjects and Methods

Results

Discussion

Acknowledgments






Abbreviations

Both Low and High Serum IGF-I Levels Associate with Cancer Mortality in Older Men FREE

Johan Svensson , Daniel Carlzon, Max Petzold, Magnus K. Karlsson, Östen Ljunggren, Åsa Tivesten, Dan Mellström, Claes Ohlsson [Author Notes](#)

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 97, Issue 12, 1 December 2012, Pages 4623–4630, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2329>

Published: 01 December 2012 [Article history ▼](#)

 PDF  Split View  Cite  Permissions  Share ▼

Background:

Although recent population-based studies suggest a U-shaped relationship between serum IGF-I concentration and all-cause mortality, the distribution of death causes underlying this association remains unclear. We hypothesized that high IGF-I levels associate with increased cancer mortality, whereas low IGF-I levels associate with increased cardiovascular disease (CVD) mortality.



[View Metrics](#)

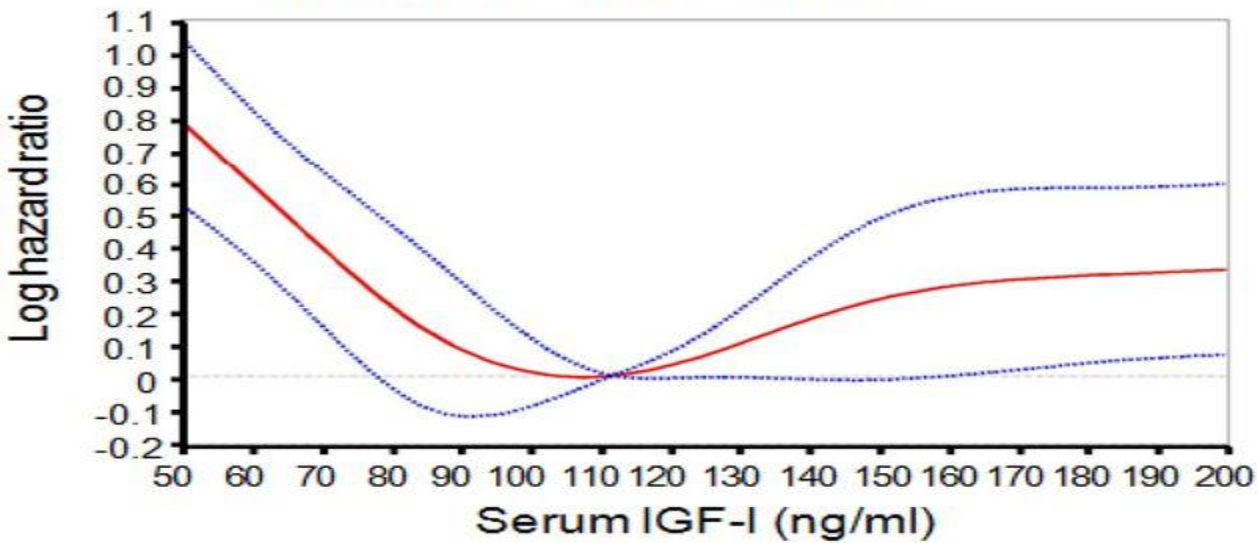
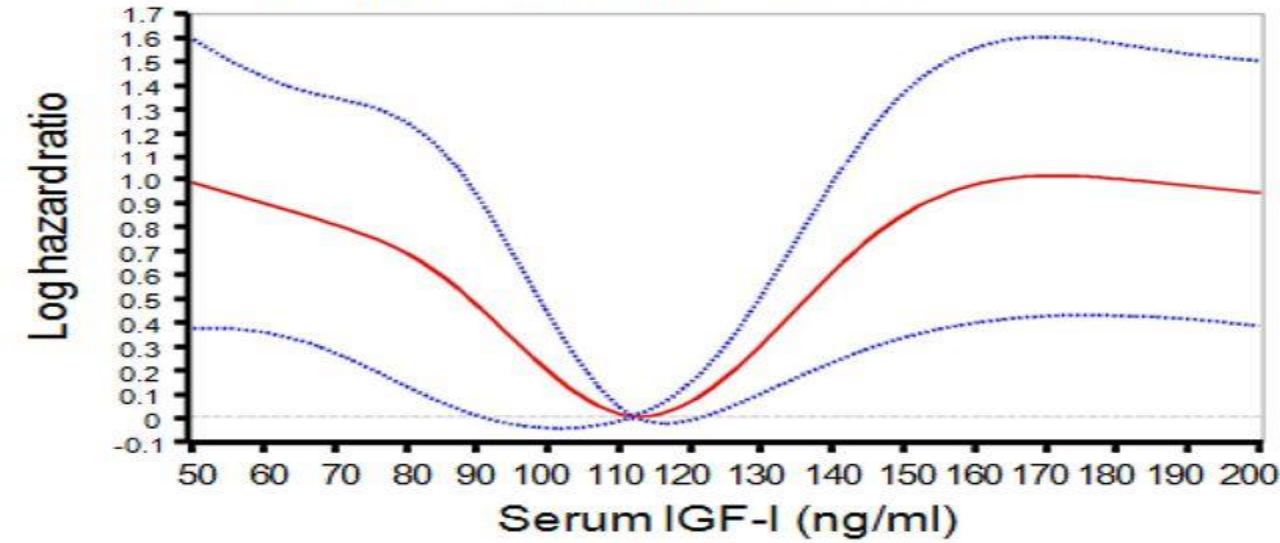
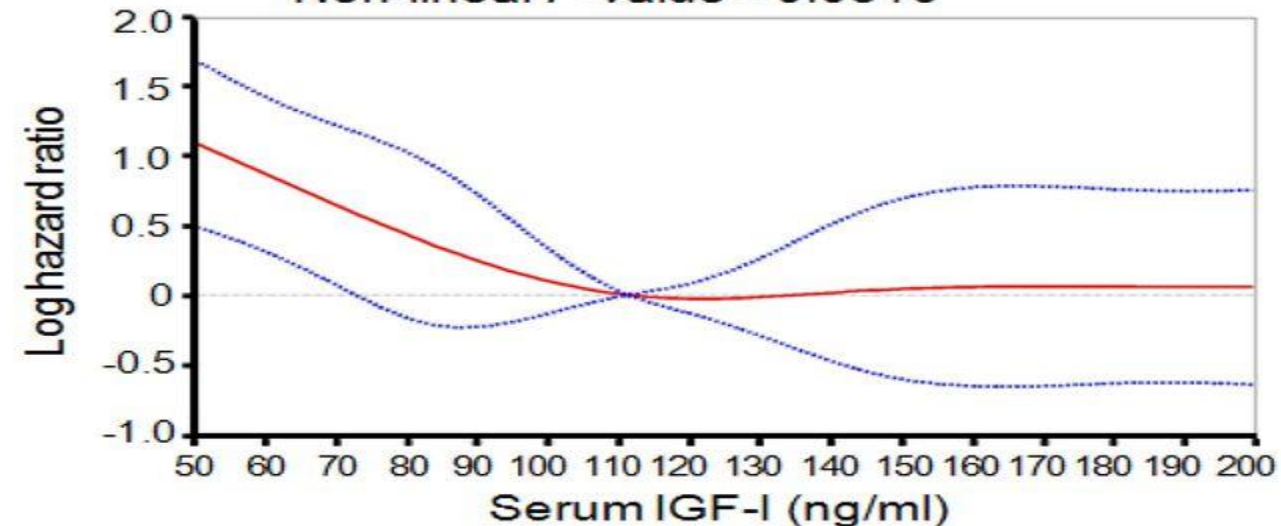
Email alerts

[Article activity alert](#)

[Advance article alerts](#)

[New issue alert](#)

[Receive exclusive offers and updates from Oxford Academic](#)

A**All-cause mortality**
Non-linear P -value < 0.0001**B****Cancer mortality**
Non-linear P -value = 0.0032**C****CVD mortality**
Non-linear P -value = 0.0516

Фунготерапия. Базовый протокол

- Исследования японского ученого - миколога Горо Чихара, который выделил из древесных грибов шиитаке полисахарид «лентинан» и клинически убедился в его колоссальной противоопухолевой активности, полностью реальны. опыты на животных в Токийском центре онкологии показали: совсем небольшая доза лентинана – всего 1/2 мг на 1 кг веса – вызвала полный регресс опухоли типа саркома 180 у 80 % мышей, а доза в 1 мг/кг полностью остановила рост опухолей в 100 % случаев.
- Исследования доказали, что лентинан стимулирует деятельность Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, активизируют макрофаги. Они уничтожают чужеродные клетки с помощью фермента под названием перфорин (perforin). Перфорин создает отверстия в наружной мембране чужеродных клеток, вследствие чего они выпускают жидкость, и в конце концов погибают.
- Противоопухолевые вещества, подобные лентинану, есть практически во всех грибах в той или иной степени. Наиболее сильные находятся в грибах: Веселке обыкновенной, Рейши, Кордицепсе, Шиитаке, Дождевике, Трутовике лиственничном, Лисичках, Вешенке, Болетусе.

Механизм действия

Грибные вещества не убивают сами онкоклетки, а активизируют макрофаги, которые вырабатывают перфорин, воздействующий на больные (только на больные) клетки. Дело в том, что раковая опухоль при развитии выделяет специальные токсины, которые парализуют макрофаги – и они при определенном накоплении таких токсинов «впадают в спячку» или вяло «бродят» вокруг онкоклетки, не в силах распознать «врага». Грибные полисахариды имеют способность адсорбировать эти токсины («обволакивать их»), тем самым создавая условия для схватки макрофагов с онкоклетками.

1 этап. Снятие интоксикации в крови.

- Грибные полисахариды в это время адсорбируют токсины опухоли и расчищают место для войны макрофагов с онкоклетками. Обычно этот этап длится 1-3 месяца и называется «маркерным курсом». За это время должна понемногу восстанавливаться формула крови – начинает расти гемоглобин, приближаются к норме все остальные показатели.
- Обычно в этом этапе используется формула трех грибов – «**Шиитаке**» (водорастворимый) по 1 грамму три раза в день до еды, «**Рейши**» в капсулах – 130 мг 3 раза в день, «**Веселка**» в капсулах - 600 мг 3 раза в день.
- Дополнительно по показаниям: «Чага», «Агарик бразильский», «Кордицепс», «Санхван», «Траметес», «Дождевик», «Пория» и др. Анализ крови должен фиксироваться каждый месяц – чем быстрее будет достигнута стабилизация формулы крови, тем быстрее будет достигнут результат.

2 этап. «Замораживание» болезни.

За это время грибные вещества должны стабильно способствовать выделению перфорина макрофагами, то есть они уже активно «расчистили поле боя», но им необходимо постоянно поддерживать «бойцов» в стабильной форме и не снижать количество перфорина. За это время еще достаточно слабые макрофаги должны уничтожать молодые вновь образующиеся онкоклетки, следовательно, в этот период - продолженного роста опухоли и метастазов быть не должно. Этот период стабилизации может быть достаточно долгим, а может быть и очень коротким – от 2 до 6 месяцев. Это самый ответственный период – неопределенно долгое сдерживание роста опухоли и метастазов может перейти в их регресс (уменьшение), но может и остаться на этапе стабилизации, в редких случаях не удастся достаточно долго удерживать деление клеток и идет опять прогресс болезни (обычно это бывает при запущенных формах неоперабельного рака).

- «Шиитаке» по 150 миллиграмм 2 раза в день до еды,
 - «Рейши» в капсулах – 130 мг 2 раза в день,
 - «Веселка» в капсулах - 600 мг 2 раза в день.
-
- Дополнительно «Пория» - 200 мг 2 раза в день

3 этап. Реабилитация

- Повторяем базовый курс и добавляем варианты:
 - «Кордицепс»,
 - «Пория»,
 - «Траметес»,
 - «Санхван»,
 - «Снежный гриб»,
 - «Агарик»,
 - «Мейтаке»,
 - «Болетус»,
 - «Муэр»



Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine

[Journal overview](#)[For authors](#)[For reviewers](#)[For editors](#)[Table of Contents](#)[Special Issues](#)[Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine / 2014 / Article](#)

2353 Views | 945 Downloads | 17 Citations

On this page

[Abstract](#)[Introduction](#)[Methods](#)[Results](#)[Discussion](#)[Conclusion](#)[Acknowledgments](#)[References](#)[Copyright](#)

Special Issue

Acupuncture and Herbal Medicine for Cancer Patients 2014

[View this Special Issue](#)

Review Article | Open Access

Volume 2014 | Article ID 804746 | 14 pages | <https://doi.org/10.1155/2014/804746>

Pharmacopuncture for Cancer Care: A Systematic Review

Soyeon Cheon,^{1,2} Xiuyu Zhang,^{1,2} In-Seon Lee,^{1,2} Seung-Hun Cho,³ Younbyoung Chae,^{1,2} and **Hyangsook Lee**✉²[Show more](#)**Academic Editor:** Yoshiharu Motoo

PDF



Download Citation



Download other formats



Order printed copies



Мы пришли к выводу, что уровень доказательств недостаточно силен, чтобы делать какие-либо четкие выводы, и дает нам лишь осторожное предположение о том, что фармакопунктура может помочь облегчить связанную с раком боль, другие различные симптомы, такие как кишечная непроходимость, икота, лихорадка, QOL. Чтобы подтвердить этот вывод, необходимы дальнейшие тщательно спланированные и проведенные исследования.

Scholar Journal of Applied Sciences and Research

Cancer Recurrence Prevention Program: Scientifically Carried Out by Utilizing Dynamic Tumor Marker Combination Assay

Tsuneo Kobayashi^{1*}

¹International cancer prevention center, Japan

Abstract

Background: Standard therapies are saying that cancer recurrence prevention is difficult. Shelton L.N. reported that cancer cell is grown up in the presence of both glucose and glutamine. So, dietary energy restriction (DER) is useful tool of recurrence prevention. As the second item, I have exploited herbal medicine (Sun Advance) which inhibits the hallmarks of carcinogenesis. Now I have employed detoxifying therapy. As the 4th method, high dose of vitamin C therapy which promotes the increasing of hydro-peroxide in cancer cell, I applied these 4 combinations of intervention method on the high risk of postoperative cancer patients.

Method: Among 500 post-operative patients, I have selected 131 candidates who were classified into tumor stage IV and tumor stage V. Among them, 104 members are intervened and 27 patients are classified into control group.

Results: In control group, 55% have tendency to aggravating change. Among intervened 104 members, 7.7% are not prevented.

Keywords: Dietary energy restriction (DER), Herbal medicine (Sun Advance), High dose of vitamin C, Detoxifying therapy, Recurrence prevention program.

Article Information

Article Type: Research

Article Number: SJASR114

Received Date: 02 May, 2018

Accepted Date: 10 May, 2018

Published Date: 21 May, 2018

***Corresponding author:** Dr. Tsuneo Kobayashi, MD, International cancer prevention center, Chiba city, Mihama-ku Takasu 3-21-1, Japan. Tel: 043-306-2611, Fax: 043-279-4211; Email: ft1992@vega.ocn.ne.jp

Citation: Kobayashi T (2018) Cancer Recurrence Prevention Program: Scientifically Carried Out by Utilizing Dynamic Tumor Marker Combination Assay. Sch J Appl Sci Res. Vol: 1, Issu: 2 (23-25).

Copyright: © 2018 Kobayashi T. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Discussion

As cancer tissue will develop just look like fetus development, we should carry out suitable cancer recurrence prevention program by means which solve cancer nutritional control, solve lowering immune activity, inhibit cancer angiogenesis and solve mitochondria respiratory dysfunction because neoplasm is appeared by immunological decreasing disease. Before clinical neoplasm will be appeared, complementary and alternatively medicine or holistic medicine would be effective for cancer recurrence prevention. In this paper I have failed cancer recurrence prevention in 7.7%. But as to this 7.7%, I have applied immune-thermo-chemotherapy (ITC) [14] on those who have not succeeded in cancer recurrence prevention program after consent. Utilizing ITC, I have succeeded in cancer recurrence prevention in 99% (not published).

In ordinal standard western medicine, 60~70% of cancer patients would be recurred up to now. So my reported recurrence prevention programs are good interventions which are depended upon the activation of natural healing power different from chemotherapy and radiotherapy. We should change the treatment not cancer attacking invasive treatment, but contributed to promote natural healing power. Most of cancer sacrifices are derived from cancer recurrence in 60~70%. If our cancer recurrence prevention programs are applied to the postoperative patients with high risk, cancer patients will be secured.

Acknowledgements

I am grateful to my co-worker Hayashida Shgeru.

6. Nobuhito Onogi, Masataka Okuno, Chihita Komaki, Hisataka Moriaki, Toshihiko Kawamori, et al. (1996) Suppressing effect of perilla oil on azoxymethane-induced foci of colonic aberrants in rats. *Carcinogenesis* 17: 1291-1296.
7. Campbell TC, Cheng J (1994) Diet and chronic degenerative diseases. A summary of results from an ecologic study in rural China, Totowa NJ Humana Press pp: 67-118.
8. De Stavok BL, Wang DY, Allen DS (1993) The association of height, weight, menstrual and reproductive vents with breast cancer. Results from two prospective studies on the island of Guernsey (United Kingdom). *Cancer Causes and Control* 4: 331-340.
9. Youngman LD (1990) The growth and development of aflatoxin B1-induced preneoplastic lesions tumors, metastasis and spontaneous tumors as they are influenced by dietary protein level, type and intervention. Ithaca NY: Cornell University PhD Thesis.
10. Tanimizu T, Sugimoto K, Hayashi N, Miura M, Kijima C, et al. (1982) New approach to Chinese herb medicine, inhibition by Chinese herb medicine "Sun Advance" of SV40-transformation in mouse cells. *Proc. Symposium. WAKAN-YAKU* 15: 228-233.
11. Sugimoto K, Jo T, Tanimizu T, Hayashi N, Dogome M, et al. (1982) The effects of antitumor herb medicine "Sun Advance" in mice. *Proceeding symposium, WAKAN-YAKU* 15: 224-227.
12. Chen Q, Espey MG, Krishima MC, Mitchell JB, Corpe CP, et al. (2005) Pharmacologic ascorbic acid concentration selectively kill cancer cells, Action as prodrug to delivery hydrogen-peroxide to tissue. *Proceeding National Academy of Science* 102: 13604-13609.
13. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Lee JH, Krishima MC, et al. (2007) Ascorbate in Pharmacologic concentration selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vitro. *Proceeding of National Academy of Science* 104: 8749-8754.
14. Hayashida S, Sugimoto K, Kobayashi T (1984) Effect of BRM-induced systemic hyperthermia combined with immunochemotherapy on advanced breast cancer metastasis. 5th International Symposium on Hyperthermic Oncology pp: 361.

Given the continuing dispute over the role of genetic abnormalities and protracted mitochondrial respiratory dysfunction in carcinogenesis, what is the core underlying entity?

Abstract

Background: For a long time, oncologists have believed that the main factors underlying carcinogenesis are related to genetic abnormalities or protracted mitochondrial respiratory dysfunction, which are core reasons for carcinogenesis. Thus, I want to discuss how to intend to demonstrate that mitochondria respiratory dysfunction might be the true causal factor underlying carcinogenesis by presenting evidence obtained in experiment in which specific herbal medicines are used to inhibit the oxygen respiration of cancer cells and cancer re-differentiation-inducing treatment is exploited to return cancer cells to normal cells.

Methods:

First project: I have discovered a specific herbal medicine that selectively affects cancer mitochondrial respiration function, and if this herbal medicine has an impact on the hallmarks of cancer, then the results would demonstrate that carcinogenesis originates from mitochondrial respiratory dysfunction.

Second project: I exploited cancer re-differentiation-inducing treatment developed 5 years ago.

So I could noninvasively treat cancer patients. This treatment was highly successful and didn't require chemotherapy and radiotherapy.

Results: The herbal medicine (Sun Advance) had an impact on most of the hallmarks of the cancer in basic medical experiments. Furthermore, successful results were obtained for cancer patient treated with the re-differentiation-inducing treatment.

Conclusion: Carcinogenesis is a form of mitochondrial respiratory dysfunction. Therefore, primary cancer prevention and recurrence prevention programs should advocate for life-style changes and re-differentiation inducing treatment.

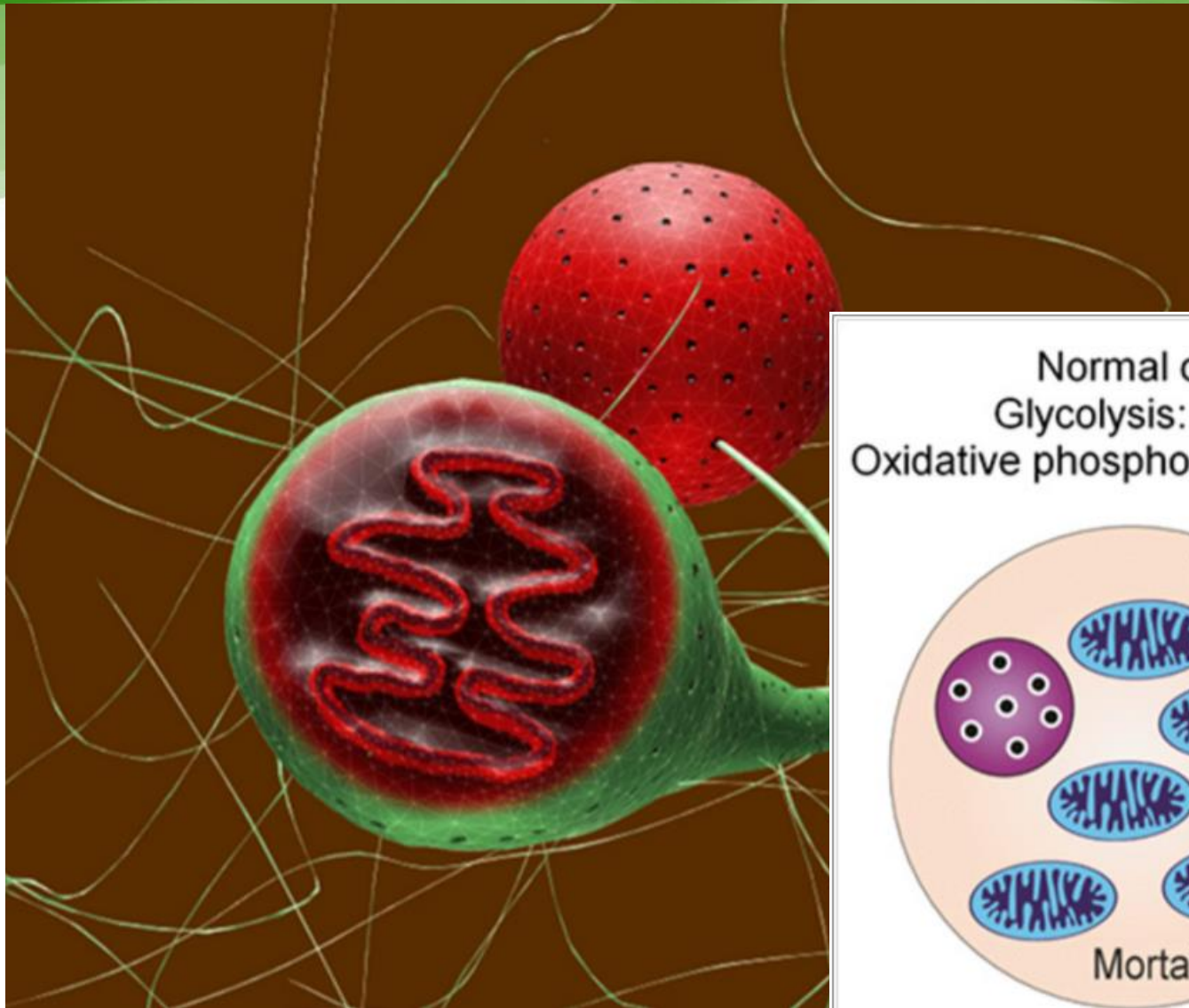
Volume 1 Issue 2 - 2018

Tsuneo Kobayashi

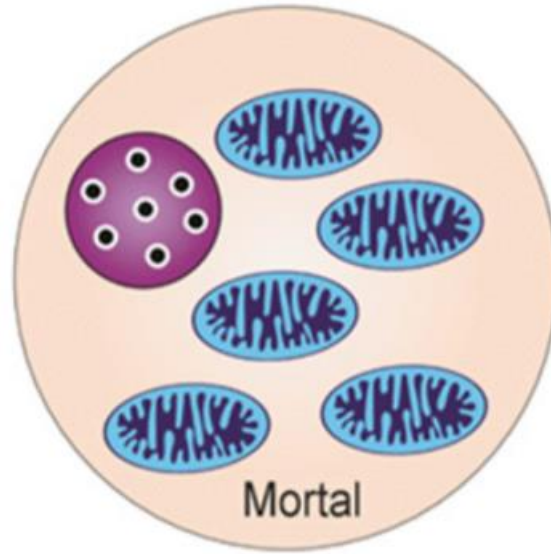
International cancer prevention center, Japan

Correspondence: Tsuneo Kobayashi, International cancer prevention center, Chiba city, 3-21-1, Takasu, Mihamaku, Chiba city 261-0004, Japan, Tel 043-306-2611, Fax 043-279-4211, Email ft1992@vega.ocn.ne.jp

Received: June 01, 2017 | **Published:** April 30, 2018

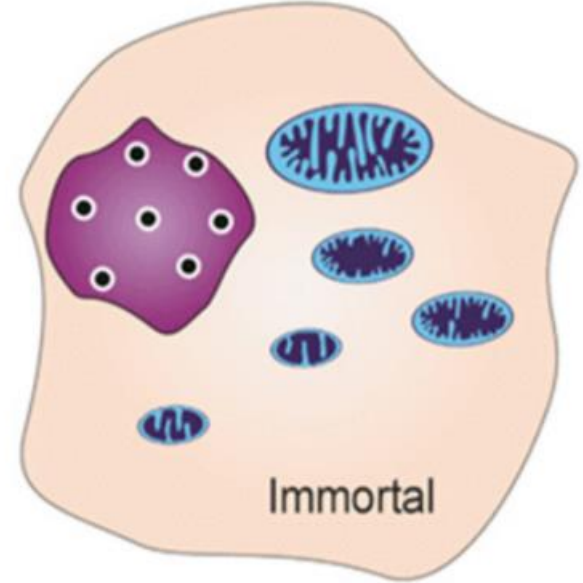


Normal cell
Glycolysis: 10%
Oxidative phosphorylation: 90%

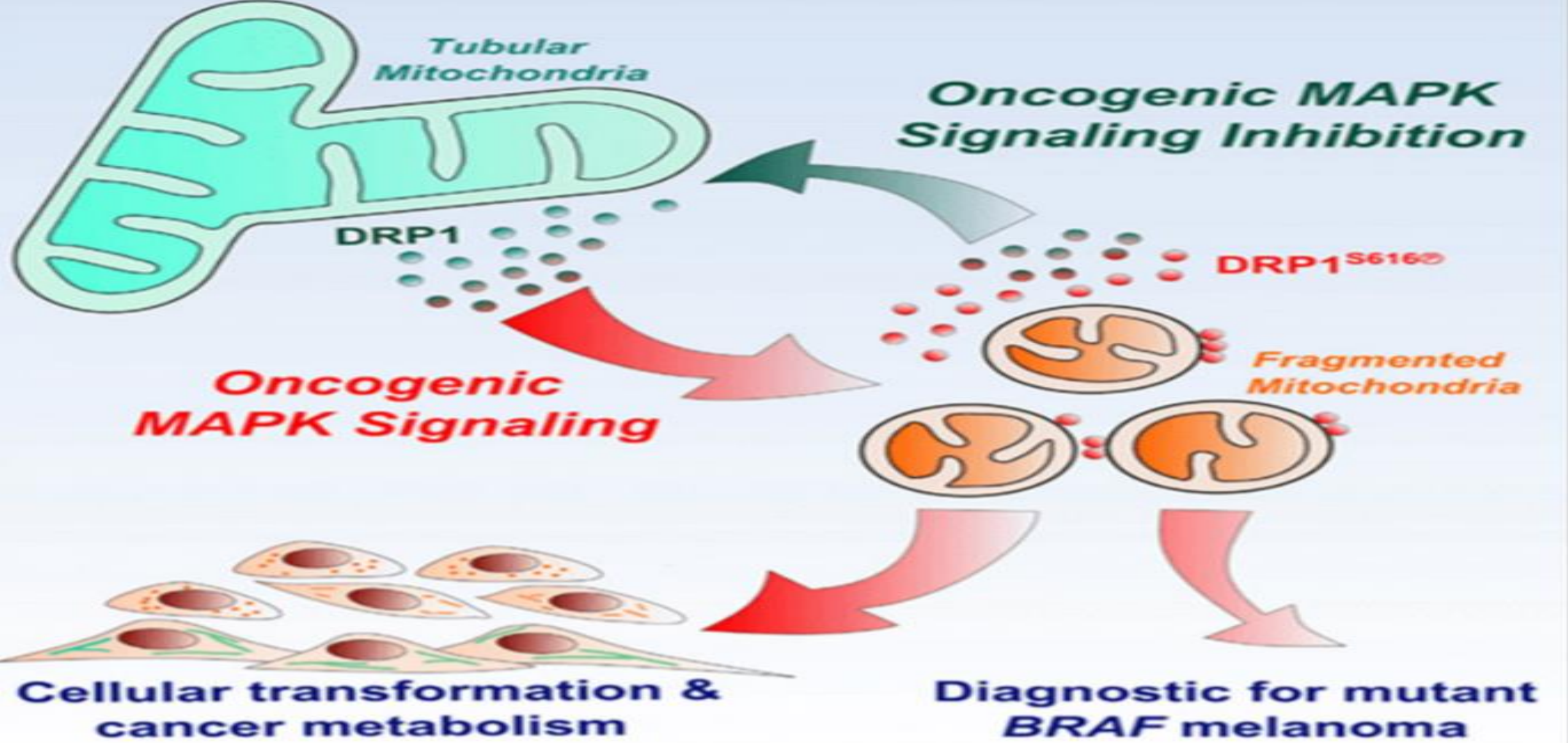


Mortal

Normal cell
Glycolysis: 60%
Oxidative phosphorylation: 40%



Immortal



Шестьдесят лет назад Отто Варбург первоначально предложил, чтобы аэробная ферментация глюкозы была эпифеноменом, представляющим одну из самых фундаментальных проблем в физиологии раковых клеток, которая заключается в нарушении или повреждении дыхательной дисфункции. Но многие онкологи считают, что канцерогенез возникает из-за ряда генетических аномалий. Сидни Вейнхаус и Алан Айзенбург подвергли критике мнение Варбурга. Хотя Peter Pedersen и Thomas Seyfried et al. показали, что затаженная респираторная дисфункция митохондрий является основной причиной основного канцерогенеза. Тем не менее, большая часть путаницы, связанной с происхождением рака, возникает из-за отсутствия единой теории, которая могла бы объединить разнообразные наблюдения о природе заболевания. Thomas N Seyfried показал, что большинство раковых генных дефектов могут возникать как последующий эпифеномен прогрессии опухоли, а не как причины рака. ⁶ Хотя в рамках проектов по геному рака было разработано почти 700 целевых методов лечения, лечение для пациентов с солидными опухолями не было разработано на основе этих стратегий. ⁸ Джеймс Уотсон, Нобелевский лауреат, открывший двухцепочечную ДНК, недавно предложил уделять больше внимания метаболизму рака. ⁹ Понятно, что повреждение митохондрий, которое вызывает потерю цитохрома С из ассоциированных митохондрий, приводит к потере способности подвергаться апоптозу. Эксперименты по гибридизации подтвердили, что нормальные митохондрии обладают способностью подавлять митохондрии рака.

ORIGINAL RESEARCH

A blood tumor marker combination assay produces high sensitivity and specificity for cancer according to the natural history

Tsuneo Kobayashi 

International Cancer Detection and Prevention Center, Chiba City, Mihama-ku Takasu 3-21-1, Japan

Keywords

Associated tumor marker, growth-related tumor marker, risk assessment of cancer by tumor marker combination assay, serum protein fractionation by biochemical biopsy, specific tumor marker

Correspondence

Tsuneo Kobayashi, International Cancer Detection and Prevention Center, Chiba City, Mihama-ku Takasu 3-21-1, Japan.
Tel: 043-306-2611; Fax: 043-279-4211;
E-mail: ft1992@vega.ocn.ne.jp

Funding Information

This article received no funding.

Received: 15 May 2017; Revised: 2 November 2017; Accepted: 2 November 2017

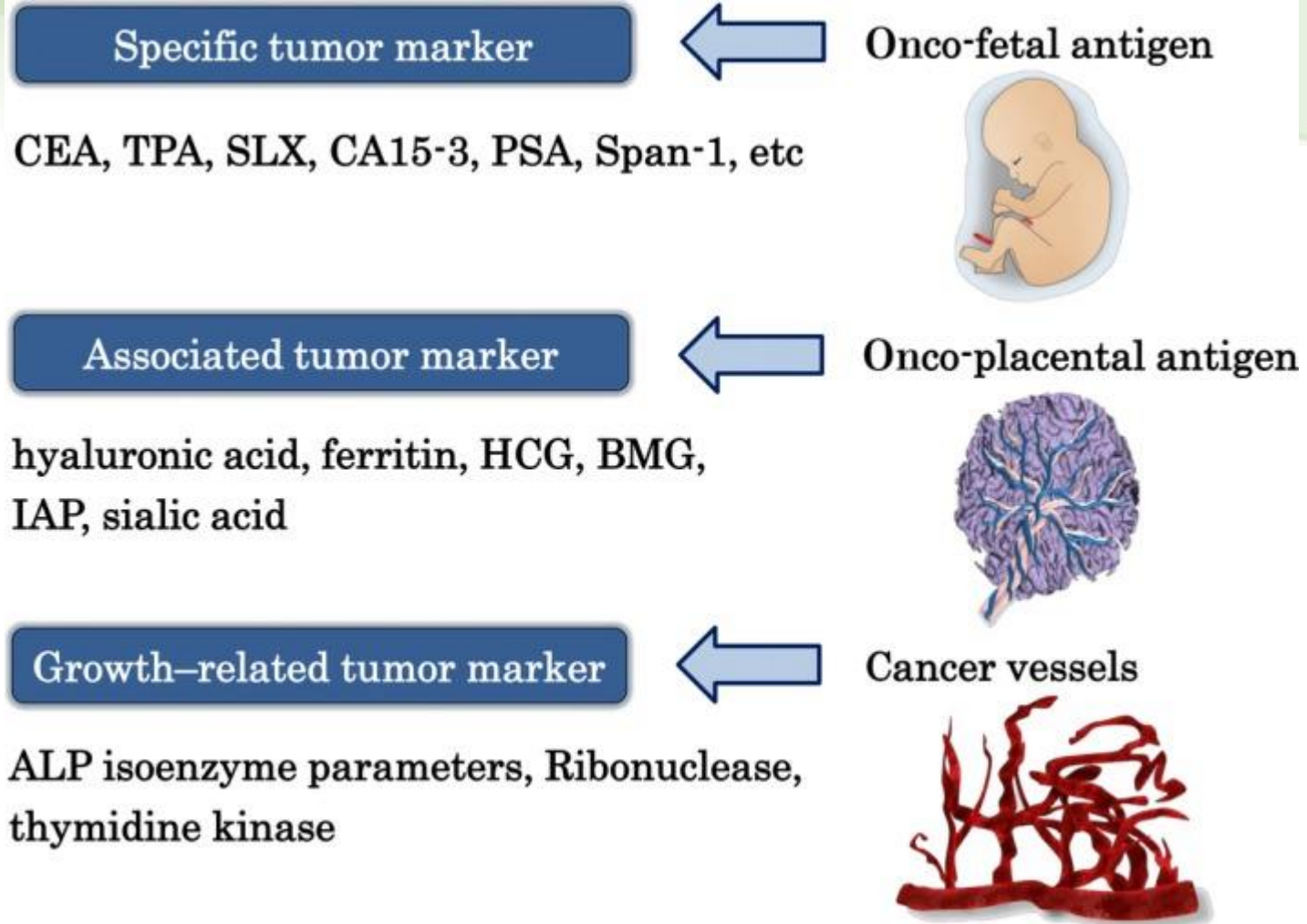
Cancer Medicine 2018; 7(3):549–556

doi: 10.1002/cam4.1275

Abstract

Diagnosis using a specific tumor marker is difficult because the sensitivity of this detection method is under 20%. Herein, a tumor marker combination assay, combining growth-related tumor marker and associated tumor marker (Cancer, 73(7), 1994), was employed. This double-blind tumor marker combination assay (TMCA) showed 87.5% sensitivity as the results, but a low specificity, ranging from 30 to 76%. To overcome this low specificity, we exploited complex markers, a multivariate analysis and serum fractionation by biochemical biopsy. Thus, in this study, a combination of new techniques was used to re-evaluate these serum samples. Three serum panels, containing 90, 120, and 97 samples were obtained from the Mayo Clinic. The final results showed 80-90% sensitivity, 84-85% specificity, and 83-88% accuracy. We demonstrated a notable tumor marker combination assay with high accuracy. This TMCA should be applicable for primary cancer detection and recurrence prevention.

Раковая ткань на самом деле состоит из трех компонентов: опухолевый специфический опухолевый маркер (онкопептальный антиген = s- ТМ), опухолевый ассоциированный опухолевый маркер (онкоплацентарный антиген = a- ТМ) и опухолевый маркер, связанный с ростом (g- ТМ), который является информация о раковых кровеносных сосудах, так как плод также состоит из плода, плаценты и хориона.



Вывод

- Мы можем преодолеть высокую чувствительность, но низкую специфичность при первоначальном обследовании, используя различные комплексные опухолевые маркеры, многомерный анализ и фракционирование сыворотки с помощью биохимической биопсии. Мы могли бы получить более точный ТМСА с высокой чувствительностью и высокой специфичностью. Эта система ТМСА не имеет проблем с гоночной стеной. Рак может быть диагностирован в соответствии с естественной историей рака, используя динамический анализ комбинации опухолевых маркеров (ТМСА), который является более чувствительным, чем диагностика изображений. Используя этот метод, мы можем избежать неправильной диагностики оценки риска рака.
- В 1988 году нам удалось достичь довольно высокой чувствительности к обнаружению рака (87,5%), но относительно низкой специфичности (30–76%) к слепым образцам сыворотки, отправленным в нашу лабораторию клиникой Майо в США. С тех пор мы использовали различные сложные производители опухолей, формулу многомерного анализа и фракционирование сыворотки с помощью биохимической биопсии на слепых образцах сыворотки, отправленных из клиники Майо. В настоящее время мы достигли высокой чувствительности (80–90%) и высокой специфичности (84–85%) для раннего выявления рака с помощью сыворотки с помощью нашего комбинированного анализа маркера опухоли (ТМСА). Эта система ТМСА имеет сходную точность для ранней диагностики рака у жителей Японии и США. Теперь этот динамический ТМСА позволяет диагностировать рак с большей легкостью и, вероятно, с еще меньшими затратами. ТМСА также кажется более чувствительным, чем диагностика изображений, и, используя этот метод.

Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review

KEFAH MOKBEL and KINAN MOKBEL

The London Breast Institute, Princess Grace Hospital, London, U.K.

Abstract. Numerous dietary components and vitamins have been found to inhibit the molecular events and signalling pathways associated with various stages of breast cancer development. To identify the vitamins and dietary micronutrients that exert protective effects against breast cancer and define their mechanism of action, we performed a literature review of *in vitro*, animal and epidemiological studies and selected the *in vitro* and animal studies with robust molecular evidence and the epidemiological studies reporting statistically significant inverse associations for a breast cancer-specific protective effect. There is sufficient evidence from *in vitro*, animal and epidemiological human studies that certain vitamins, such as vitamin D3, folate, vitamin B6, and beta carotene as well as dietary micronutrients, such as curcumin, piperine, sulforaphane, indole-3-carbinol, quercetin, epigallocatechin gallate (EGCG) and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), display an antitumoral activity against breast cancer and have the potential to offer a natural strategy for breast cancer chemoprevention and reduce the risk of breast cancer recurrence. Therefore, a supplement that contains these micronutrients, using the safest form and dosage should be investigated in future breast cancer chemoprevention studies and as part of standard breast cancer therapy.

current treatment strategies include: i) resistance to drug treatment, ii) significant side-effects and iii) cost. The high incidence and limitations of therapeutic strategies underscore the importance of pursuing prevention strategies that lack significant adverse effects. Numerous dietary components and vitamins have been found to inhibit the molecular events and signalling pathways associated with various stages of breast cancer development and could, therefore, represent potential strategies in breast cancer chemoprevention. A major factor in the effectiveness of these components lies in their natural, raw form. It should be highlighted that cooking can cause considerable losses in essential vitamins and micronutrients (3-7).

Materials and Methods

We conducted a literature review of epidemiological studies reporting breast cancer-specific risks in relation to serum levels of vitamins and micronutrients. *In vitro* and animal studies investigating the effects of such micronutrients and vitamins on breast tumours and breast cancer cells were also included in our search. Searches were conducted using the PubMed search engine from inception until May 2019 and the following search terms were used: 'micronutrients, vitamins, diet and breast cancer'. A total of 3793 abstracts that fitted our initial search criteria were further assessed for relevance and consistency and a total

- Из исследований *in vitro*, на животных и эпидемиологических исследованиях на людях имеется достаточно доказательств того, что определенные витамины, такие как
- витамин D3,
- фолат,
- витамин B6 и
- бета-каротин, а также питательные микроэлементы, такие как
- куркумин,
- пиперин,
- сульфорафан,
- индол-3-карбинол,
- кверцетин,
- эпигаллокатехин галлат (EGCG) и
- омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), проявляют противоопухолевую активность в отношении молочной железы рак и могут предложить естественную стратегию химиопрофилактики рака молочной железы и снизить риск рецидива рака молочной железы.



PMC

Поиск

Помогите

Национальная медицинская
библиотека США Национальные
институты здоровья[продвинутый](#) [Список журналов](#)[Список журналов](#) > [J Exp Clin Cancer Res](#) > [V.38; 2019](#) > [PMC6530042](#)Journal of Experimental &
Clinical Cancer Research[J Exp Clin Cancer Res](#) . 2019; 38: 209.

PMCID: PMC6530042

Опубликовано в сети 2019 г. 22 мая. Doi: [10.1186 / s13046-019-1189-9](#)PMID: [31113478](#)

Влияние кратковременного голодания на лечение рака

[Стефани де Гроот](#) , ¹ [Ханно Пийл](#) , ² [Якобус Дж. М. ван дер Хувен](#) , ¹ и [Джудит Р. Кроеп](#) ¹[Информация](#) > [об](#) > [авторе](#) > [Примечания к статье](#) > [Авторские права и информация об ответственности](#)Эта статья [цитировалась](#) другими статьями в PMC.

Связанные данные

[Заявление о доступности данных](#)

Форматы:

[Статья](#) | [PubReader](#) | [ePub \(бета\)](#) | [PDF \(616 КБ\)](#) | [цитирование](#)

Поделиться

[facebook](#) [щелбт](#) [Google+](#)

Сохранить предметы

 Добавить в избранное

Похожие статьи в PubMed

Влияние кратковременного голодания на переносимость (нео) адьювантной химиотерапии у пациентов с HE [BMC Рак. 2015]

Влияние кратковременного голодания на качество жизни и переносимость химиотерапии у пациентов с р [BMC Рак. 2018]

Голодание и дифференциальная химиотерапевтическая защита у пациентов. [Клеточный цикл. 2010]

Пост против диетического ограничения в клеточной защите и лечении рака: от модельных организмов до г [Онкогенов. 2011]

Обильные и убедительные доклинические данные показывают, что STF может снижать токсичность и одновременно увеличивать эффективность широкого спектра химиотерапевтических агентов. Доклинические данные, свидетельствующие о том, что STF могут усиливать эффекты лучевой терапии и TKI, также являются многообещающими. В клинических исследованиях STF выступает в качестве многообещающей стратегии для повышения эффективности и переносимости химиотерапии. Он выглядит безопасным в качестве дополнения к химиотерапии у людей и может уменьшить побочные эффекты и повреждение ДНК в здоровых клетках в ответ на химиотерапию. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования, чтобы твердо «твердо установить» установить клиническую эффективность и безопасность.

Еда непросто даётся онкобольным.
Тошнота, отсутствие аппетита,
изменившийся вкус знакомых продуктов
– всё это и многое другое не даёт
нормально поесть. А ведь именно для
пациентов людей получение пищи
особенно важно! Как же себя вести,
какие существуют правила? Что можно,
а что нельзя? Рассказываем.

1. Старайтесь поддерживать здоровый вес

Попытайтесь не набирать и не сбрасывать вес в процессе лечения рака. Диета – не лучшая идея, ведь потеря веса уменьшает ваши энергетические запасы. Хотя мы не раз писали, что физическая активность не только не вредна, но и крайне важна для онкопациентов. А здесь даже рассказали, как зарядка убивает рак на биологическом уровне: bit.ly/FB111019

2. Ешьте много маленьких трапез

Лучше всего разделить свой дневной рацион на 5-6 маленьких или очень маленьких приёмов пищи. Это позволит доставить в организм необходимое количество калорий, белков и полезных веществ. Тем самым вы также снизите риск некоторых «побочек»: например, тошноты. Кстати, один рецепт такой «маленькой или очень маленькой» трапезы мы приводили вот тут: bit.ly/FB030519

3. Выбирайте пищу, богатую белком

Белок помогает восстановиться повреждённым клеткам вашего организма. Он также усиливает иммунную систему, что полезно в борьбе с раком. Старайтесь использовать диетические продукты, богатые белком. Например, яйца, рыбу, диетическое мясо (курицу или индюшку), обезжиренные молочные продукты, орешки и ореховое масло, бобы, сою.

4. Используйте цельнозерновые продукты

Такой подход позволит вам получать достаточно углеводов и пищевых волокон, сохраняя энергию. Источники? Коричневый рис, цельнозерновые хлеб и макароны, а также... овсянка,

5. Ешьте овощи и фрукты

Выбирайте разноцветные овощи и фрукты, и старайтесь съесть не меньше пяти 80-граммовых порций в день.

6. Откажитесь от вредных жиров

Придётся на время перестать есть жирное и жареное, и перейти на варёное и печёное. Источники здорового жира: оливковое масло, авокадо, орехи, семечки.

7. Ограничьте потребление сладкого

Печально, но факт. Мы даже не будем говорить на тему «питается ли рак сахаром». Достаточно того, что сладкие десерты обычно имеют низкую пищевую ценность и занимают в вашем животе место полезной еды. Мы уж не говорим о сладких напитках! Кстати, интересное о них тут: bit.ly/FB110818

8. Пейте много воды

Восемь стаканов по 250 миллилитров, итого два литра в день. Причём, только напитки без кофеина: то есть, чай и кофе не в счёт. Постарайтесь их вообще избегать, ведь кофеин выводит жидкость из организма.

9. Позаботьтесь о пищевой безопасности

Мойте руки перед приготовлением пищи, используйте разные разделочные доски для мяса и овощей, правильно храните готовую еду – обо всём этом и многом другом мы уже подробно писали: bit.ly/FB011119

10. Следите за гигиеной полости рта

Химиотерапия и лучевая терапия приводят к множеству побочных эффектов, мешающих нормальному питанию. Частый пример – стоматит, бывают и проблемы с глотанием. Чистите зубы мягкой или очень мягкой зубной щёткой после каждого приёма пищи. И пользуйтесь зубной нитью, если нет высокого риска кровотечений (например, при низких тромбоцитах или плохой сворачиваемости крови). Вообще о предотвращении и лечении стоматита мы писали не раз: bit.ly/FBстоматит

11. Уточните у своего врача, нужны ли вам БАДы

Как правило, приём витаминов, минералов и витаминных комплексов не рекомендован. Хотя бывают и исключения. Мы освещали эту тему: bit.ly/FB_280119

12. Пейте меньше алкоголя или не пейте вовсе
Алкоголь выводит из организма нужную ему воду и подавляет столь важную иммунную систему. Не говоря уже о связи алкоголя и рака: bit.ly/FB180119

SHARE

RESEARCH ARTICLE | CANCER



High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy

Alessandro Magri^{1,2,*}, Giovanni Germano^{1,2,*}, Annalisa Lorenzato^{1,2}, Simona Lamba², Rosaria Chilà^{1,3}, Monica Montone², Vito Amodio^{1,2}, Tommaso Ceruti⁴, Francesco Sassi², Sabrina Arena^{1,2}, Sergio Abrignani^{5,6}, Maurizio D'Incalci⁴, Massimo Zucchetti⁴, Federica Di Nicolantonio^{1,2,†} and Alberto Bardelli^{1,2,†}

¹Department of Oncology, University of Torino, 10060 Candiolo (TO), Italy.

²Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, 10060 Candiolo (TO), Italy.

³IFOM, The FIRC Institute of Molecular Oncology, 20139 Milan, Italy.

⁴Department of Oncology, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, 20156 Milan, Italy.

⁵Istituto Nazionale Genetica Molecolare INGM 'Romeo ed Enrica Invernizzi', 20122 Milan, Italy.

⁶Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, 20122 Milan, Italy.

†Corresponding author. Email: alberto.bardelli@unito.it (A.B.); federica.dinicolantonio@unito.it (F.D.N.)

* These authors contributed equally to this work.

- Hide authors and affiliations

Science Translational Medicine 26 Feb 2020:
Vol. 12, Issue 532, eaay8707
DOI: 10.1126/scitranslmed.aay8707

[Article](#)[Figures & Data](#)[Info & Metrics](#)[eLetters](#)[PDF](#)

Science Translational Medicine

Vol 12, Issue 532
26 February 2020

[Table of Contents](#)**ARTICLE TOOLS**

Email

Print

Request Permissions

Citation tools

Download Powerpoint

Save to my folders

Alerts

Share

STAY CONNECTED TO SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE

- Facebook
- Twitter

Известно, что витамин С (VitC) непосредственно влияет на рост раковых клеток в доклинических моделях, но клинических доказательств его противоопухолевой эффективности мало. Кроме того, является ли и как VitC модулирует противоопухолевые иммунные ответы, в основном неизвестно. Здесь мы показываем, что полностью компетентная иммунная система необходима для максимизации антипролиферативного эффекта VitC в опухолях молочной железы, колоректального рака, меланомы и поджелудочной железы мыши. Высокие дозы VitC модулируют инфильтрацию микроокружения опухоли клетками иммунной системы и замедляют рост рака в зависимости от Т-клеток. VitC не только усиливает цитотоксическую активность адаптивно переносимых Т-клеток CD8, но также взаимодействует с иммунотетанией контрольных точек при некоторых типах рака. Комбинация VitC и ICT может быть излечивающей для опухолей с высокой мутационной нагрузкой.



Journal

International Journal of Food Sciences and Nutrition >

Latest Articles

This Journal



Advanced search

67

Views

0

CrossRef citations
to date

42




Altmetric

Research Article

A dose-response meta-analysis of green tea consumption and breast cancer risk

Yanli Wang, Yanyan Zhao, Feifei Chong, Mengmeng Song, Qiuyu Sun, Tiandong Li , ...show all

Received 30 Sep 2019, Accepted 09 Jan 2020, Published online: 20 Jan 2020

 Download citation <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1715353> Full Article **Figures & data** References Supplemental Citations Metrics Reprints & Permissions**Get access**

Abstract

Whether drinking green tea (GT) could reduce the risk of breast cancer (BC) is still controversial. The search was performed using PubMed, Embase and Web of Science databases. The generalised least square method and constrained cubic spline model were performed to assess the dose-response trends between GT consumption and BC risk. The attributable risk proportion (ARP) was also calculated. A total of 16 studies were included and the pooled relative risks was 0.86 (95%CI:

Вопрос о том, может ли употребление зеленого чая (ГТ) снизить риск развития рака молочной железы (БЖ), остается спорным. Поиск проводился с использованием баз данных PubMed, Embase и Web of Science. Обобщенный метод наименьших квадратов и модель ограниченного кубического сплайна были выполнены для оценки тенденций доза-эффект между потреблением ГТ и риском БЖ. Относительная доля риска (ARP) также была рассчитана. Всего было включено 16 исследований, и объединенные относительные риски составили 0,86 (95% ДИ: 0,75–0,99) для риска БЖ при самых высоких и самых низких уровнях потребления ГТ. Потребление ГТ ($p_{\text{нелинейность}} = .110$), употребление ГТ лет ($p_{\text{нелинейность}} = .393$) и риск БЖ были отрицательно линейно коррелированы. Кроме того, **результаты ARP, продемонстрированные в Китае, показывают, что люди, которые пьют ГТ, не страдают от БЖ, 23,5% которых можно отнести к употреблению ГТ.** В заключение следует отметить, что употребление ГТ может оказать положительное влияние на снижение риска БЖ, особенно при длительных высоких дозах.

NEWS

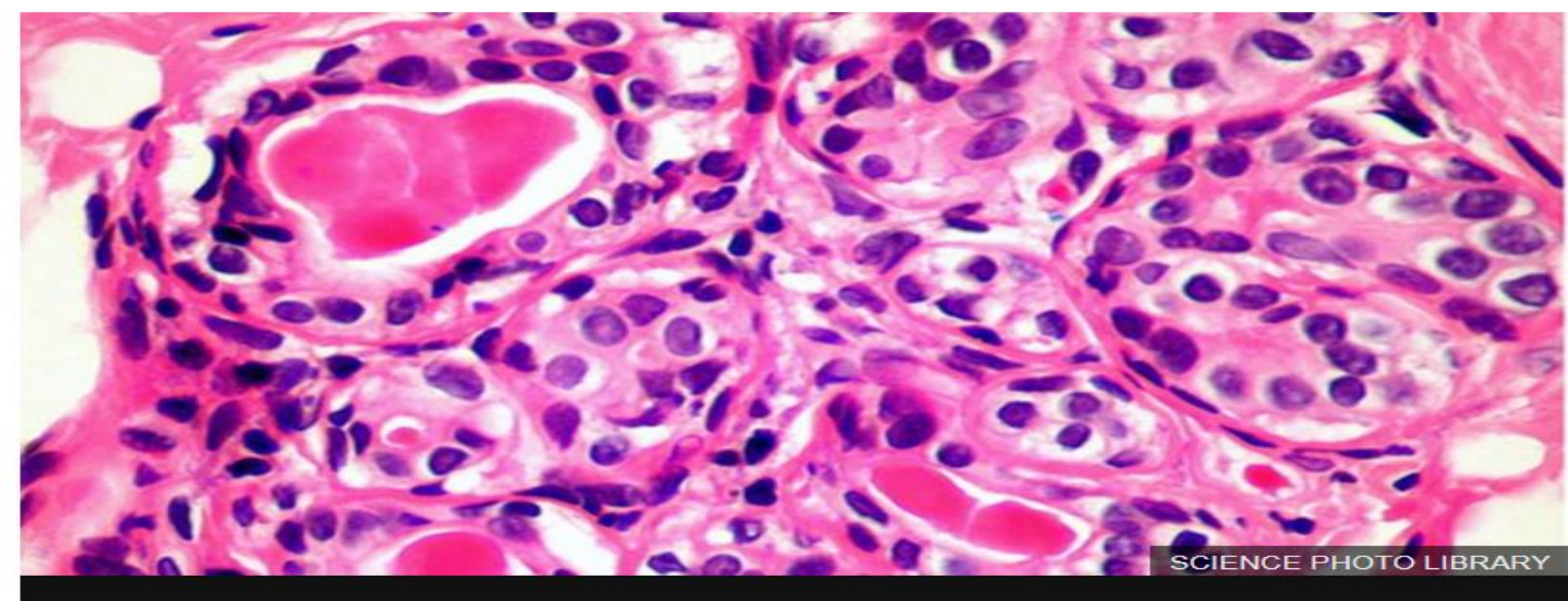
Health

Immune discovery 'may treat all cancer'

By James Gallagher
Health and science correspondent

20 January 2020

f WhatsApp Twitter Email Share



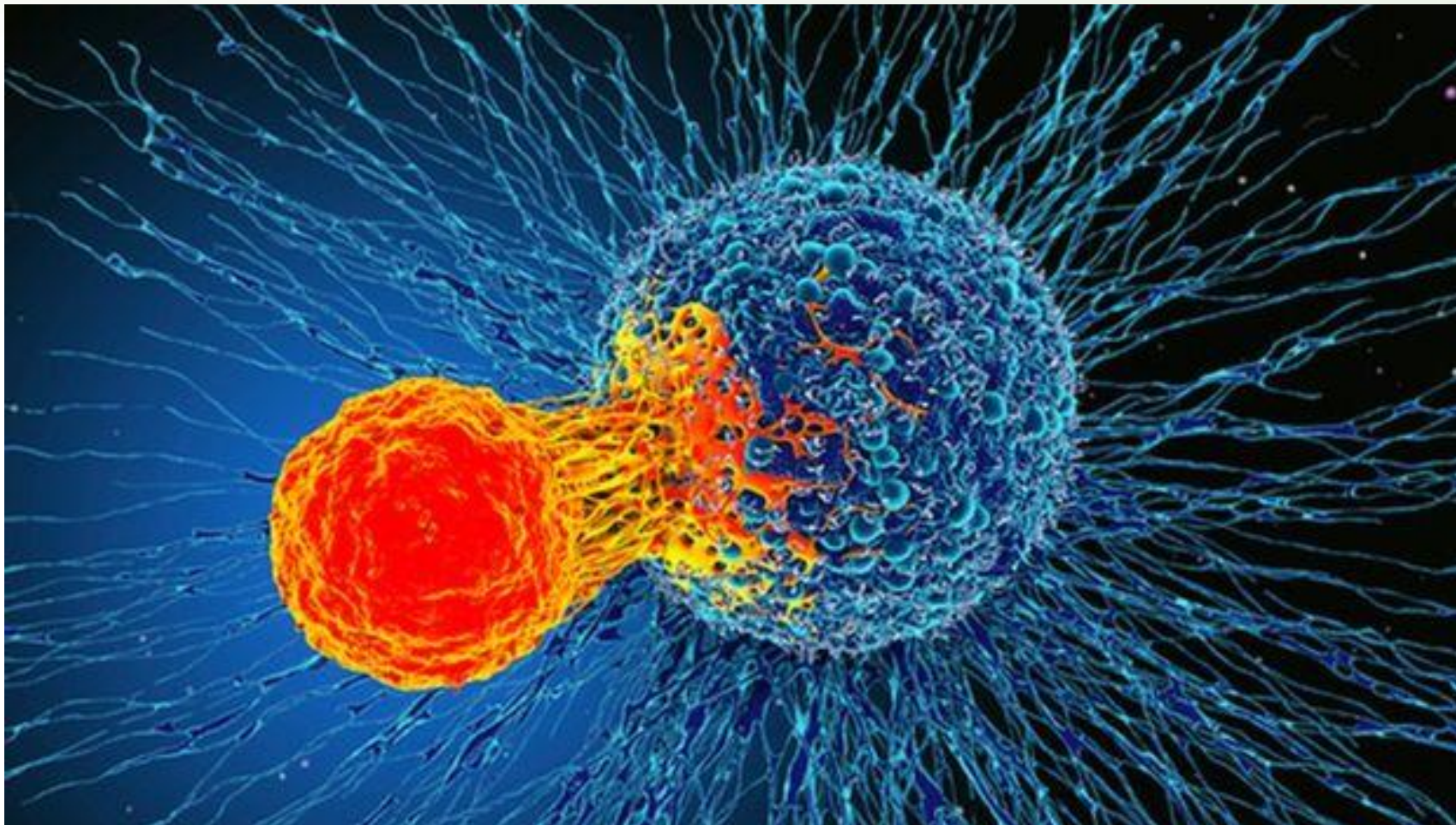
SCIENCE PHOTO LIBRARY

Top Stories

- Borders shut as coronavirus cases rise**
13 March 2020
- Europe 'now epicentre of coronavirus pandemic'**
55 minutes ago
- Trump declares national emergency over coronavirus**
45 minutes ago

Features

Т-клетки атакуют раковые клетки



T-клетки имеют «рецепторы» на своей поверхности, которые позволяют им «видеть» на химическом уровне.

Команда Кардиффа обнаружила T-клетку и ее рецептор, которые могут находить и убивать широкий спектр раковых клеток в лаборатории, включая клетки рака легких, кожи, крови, толстой кишки, молочной железы, костей, предстательной железы, яичников, почек и шейки матки.

Важно, что он оставил нормальные ткани нетронутыми.

Как именно это происходит, все еще изучается.

Этот специфический T-клеточный рецептор взаимодействует с молекулой, называемой MR1, которая находится на поверхности каждой клетки человеческого организма.

Считается, что MR1 сигнализирует об искаженном метаболизме, происходящем внутри раковой клетки, в иммунную систему.

«Мы первые, кто описал T-клетку, которая обнаруживает MR1 в раковых клетках, чего раньше не было, это первый в своем роде», - сказал BBC исследователь Гарри Долтон.



"Популярные темы и без Вас будут популярны, работайте над менее известными темами!"

"20 лет я исследовал один ген аутофагии"

"Я никогда не ожидал, как аутофагия в дрожжах поможет в лечении рака"



Временное торможение аутофагии выявляет сегментарное изменение старения с повышенным риском развития рака



ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-14187-x>

OPEN

Temporal inhibition of autophagy reveals segmental reversal of ageing with increased cancer risk

Liam D. Cassidy¹, Andrew R.J. Young¹, Christopher N.J. Young², Elizabeth J. Soilleux³, Edward Fielder⁴, Bettina M. Weigand^{4,5,6}, Anthony Lagnado^{5,6}, Rebecca Brais⁷, Nicholas T. Ktistakis⁸, Kimberley A. Wiggins⁹, Katerina Pyryllou⁹, Murray C.H. Clarke⁹, Diana Jurk^{5,6}, Joao F. Passos^{4,5,6} & Masashi Narita^{1,10*}

Autophagy is an important cellular degradation pathway with a central role in metabolism as well as basic quality control, two processes inextricably linked to ageing. A decrease in autophagy is associated with increasing age, yet it is unknown if this is causal in the ageing process, and whether autophagy restoration can counteract these ageing effects. Here we demonstrate that systemic autophagy inhibition induces the premature acquisition of age-associated phenotypes and pathologies in mammals. Remarkably, autophagy restoration provides a near complete recovery of morbidity and a significant extension of lifespan; however, at the molecular level this rescue appears incomplete. Importantly autophagy-restored mice still succumb earlier due to an increase in spontaneous tumour formation. Thus, our data suggest that chronic autophagy inhibition confers an irreversible increase in cancer risk and uncovers a biphasic role of autophagy in cancer development being both tumour suppressive and oncogenic, sequentially.

¹University of Cambridge, Cancer Research UK Cambridge Institute, Robinson Way, Cambridge CB2 0RE, UK. ²Leicester School of Allied Health Sciences, Faculty of Health & Life Sciences, De Montfort University, Leicester LE1 5RR, UK. ³Department of Pathology, University of Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QP, UK. ⁴Institute for Cell and Molecular Biosciences, Newcastle University Institute for Ageing, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. ⁵Department of Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. ⁶Robert and Arlene Kogod Center on Aging, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. ⁷Department of Histopathology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK. ⁸Signalling Programme, Babraham Institute, Babraham, Cambridge, UK. ⁹Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of Cambridge, Addenbrookes Hospital, Hills Road, Cambridge CB2 0QQ, UK. ¹⁰Tokyo Tech World Research Hub Initiative (WRHI), Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology, Yokohama, Japan. *email: Masashi.Narita@cruk.cam.ac.uk

Аутофагия и рак: pro et contra

Результаты подтверждают теорию, что снижение аутофагии достаточно, чтобы вызвать некоторые молекулярные и фенотипические характеристики, связанные со старением млекопитающих, включая развитие возрастных заболеваний и сокращение продолжительности жизни. Здесь следует отметить, что наши мыши Atg5i фенотипируют другие модели старения, обусловленные накоплением повреждений и, в частности, митохондриальной дисфункцией, однако еще неизвестно, будет ли изменена функция митохондрий в этой ситуации. Кроме того, мы не можем исключить синергетические эффекты доксициклиновых побочных эффектов с ингибированием аутофагии, так как такое сравнение с другими индуцибельными моделями потребовалось бы для исключения этой возможности.

Аутофагия является важным путем клеточной деградации с центральной ролью в метаболизме, а также в базовом контроле качества, двух процессах, неразрывно связанных со старением. Уменьшение аутофагии связано с увеличением возраста, однако неизвестно, является ли это причиной в процессе старения и может ли восстановление аутофагии противодействовать этим эффектам старения. Здесь авторы демонстрируют, что ингибирование системной аутофагии вызывает преждевременное приобретение возрастных фенотипов и патологий у млекопитающих. Примечательно, что восстановление аутофагии обеспечивает почти полное восстановление здоровья от болезней старения и значительное увеличение продолжительности жизни; однако на молекулярном уровне это восстановление кажется неполным. Важно отметить, что мыши, восстановленные при помощи аутофагии, поддаются спонтанному образованию опухолей. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что **хроническое торможение аутофагии приводит к необратимому увеличению риска развития рака и раскрывает двухфазную роль аутофагии в развитии рака, являющуюся одновременно подавляющей опухоль и онкогенной.**

Было предложено несколько режимов увеличения продолжительности жизни и здоровья млекопитающих, таких как ограничение калорий или фармакологическая модуляция, для воздействия на них посредством регуляции аутофагии. Однако эти эффекты также носят плейотропный характер и изменяют множество клеточных процессов, делая невозможным деконволюцию и приписывание роли аутофагии в этих условиях. Хотя последние генетические модели, которые непрерывно стимулируют аутофагический поток в течение всей жизни, продемонстрировали увеличение продолжительности жизни и здоровья в системах млекопитающих, неясно, является ли ущерб, нанесенный потерей аутофагии, достаточным для ускорения возраста и может быть обращен вспять. Если терапевтические схемы у людей должны быть установлены в более позднем возрасте, после того, как аутофагическое повреждение накапливается, выяснение способности восстановления аутофагии восстановить это повреждение является критическим. В нашей модели показатели системного воспаления и слабости показали значительное улучшение при восстановлении аутофагии, что привело к увеличению выживаемости. Однако, хотя некоторые ткани (то есть печень и сердце) показали макроскопическую нормализацию, дальнейший анализ выявил сохранение патологических фенотипов. Наши результаты показывают, что маркеры старения, такие как TAF, или макроскопические фенотипы, такие как седение и кифоз, могут не полностью восстановиться.

Наш неожиданный вывод о том, что временное ингибирование аутофагии предрасполагает к усилению развития опухоли, дает потенциальное генетическое объяснение контекст-зависимой роли аутофагии в онкогенезе: т.е. аутофагия может быть супрессором опухоли или опухолью промоутер, Необратимое повреждение, вызванное ингибированием аутофагии (например, нестабильность генома), может придать опухолевой восприимчивости, в то время как аутофагическая активность, возможно, необходима для фактической злокачественной трансформации. Клиническое значение наших данных не ограничивается состоянием пожилого возраста. Поскольку некоторые патофизиологические состояния, такие как ожирение, связаны с недостаточным уровнем аутофагии, было бы интересно определить, сохраняют ли люди, страдающие ожирением, повышенный риск развития опухоли даже при потере веса по сравнению с популяциями, никогда не страдающими ожирением.

Home / Medical research
Home / Oncology & Cancer



f 302

t 19

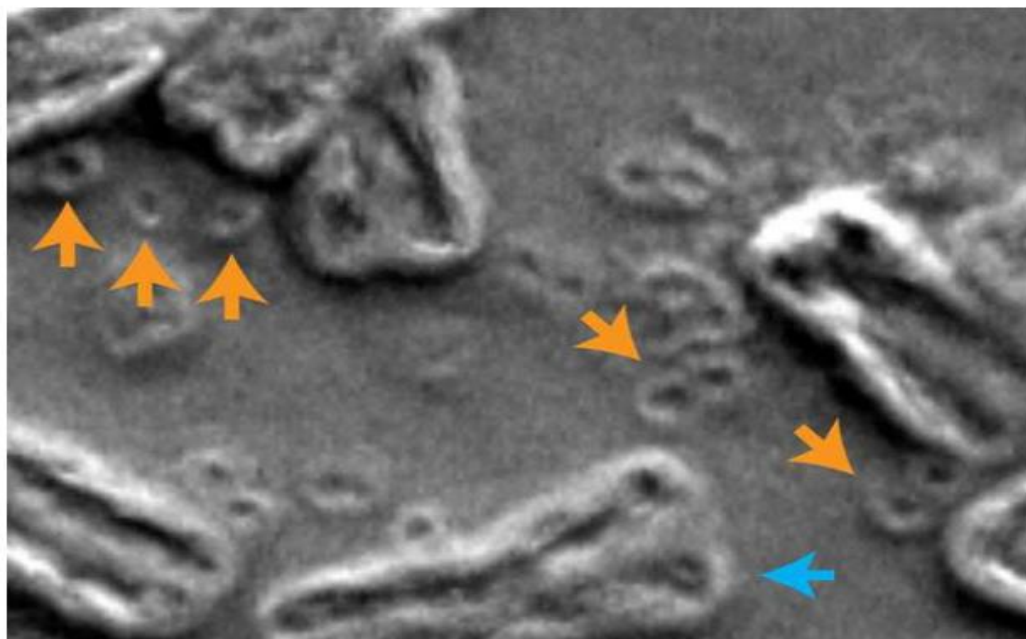
in Share

✉ Email

🕒 NOVEMBER 20, 2019

Vicious circles: Ring-shaped DNA provides cancer cells with a malignant twist

by University of California - San Diego



In this scanning electron micrograph of inside the nucleus of a cancer cell, chromosomes ar...

Featured Last Comments Popular

Identified: 15 genes that trigger rapid growth of head and neck squamous cell carcinoma

🕒 8 HOURS AGO 🗨️ 0

Measuring people's ability to use and distribute resources wisely

🕒 MAR 12, 2020 🗨️ 1

Altruism may not make people as happy as prior studies suggested

🕒 MAR 10, 2020 🗨️ 0

Deep learning electrocardiogram devices found to be susceptible to adversarial attack

🕒 MAR 10, 2020 🗨️ 0

A close look at how the coronavirus binds to cells in the lungs



Children less sick from COVID-19, but still spread the virus

🕒 35 MINUTES AGO



Resolving inflammation: Could it prevent memory loss in Down syndrome and Alzheimer's?

🕒 39 MINUTES AGO

Адаптация рака

- Ученые Калифорнийского университета в Сан-Диего выяснили, что в опухолевых клетках в изобилии содержатся кольцевые молекулы внехромосомной ДНК, которые играют ключевую роль в способности рака сопротивляться лечению. Об этом сообщается в пресс-релизе на сайте MedicalXpress.
- Исследователи проанализировали кольцевую ДНК с помощью секвенирования, которое позволяет установить нуклеотидную последовательность (первичную структуру) молекулы. По этой последовательности была реконструирована уже трехмерная структура ДНК, а также картина эпигенетической регуляции, которая влияет на активность генов.
- Оказалось, что кольцевая ДНК в раковых клетках характеризуется высокой активностью, что способствует синтезу факторов роста и других соединений, способствующих развитию опухолей. Эта форма ДНК нетипична для человеческих клеток, напоминает ДНК у бактерий и обнаруживается в 50 процентах случаев рака.
- Считалось, что внехромосомная ДНК встречается редко, но в исследовании 2014 года Пол Мишель (Paul Mischel) и его коллеги обнаружили, что ДНК играет центральную роль в лекарственной устойчивости некоторых опухолей головного мозга. При делении дефектной клетки дочерние клетки получают сразу несколько копий онкогенов, что обеспечивает более быструю эволюцию. Это отличается от обычного митоза, при котором происходит копирование только хромосом.



Contents lists available at ScienceDirect

Medical Hypotheses

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy

Cancer immunotherapy through the prism of adaptation: Will Achilles catch the tortoise?



Igor Y. Malyshev^{a,b,*}, Larisa V. Kuznetsova^a, Stefania Mardente^c

^a *Laboratory of Cellular Biotechnologies, Scientific Research Institute of Medicine and Dentistry, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya Ulitsa, 20/1, Moscow 127473, Russia*

^b *Department of Pathophysiology, General Medicine Faculty, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya Ulitsa, 20/1, Moscow 127473, Russia*

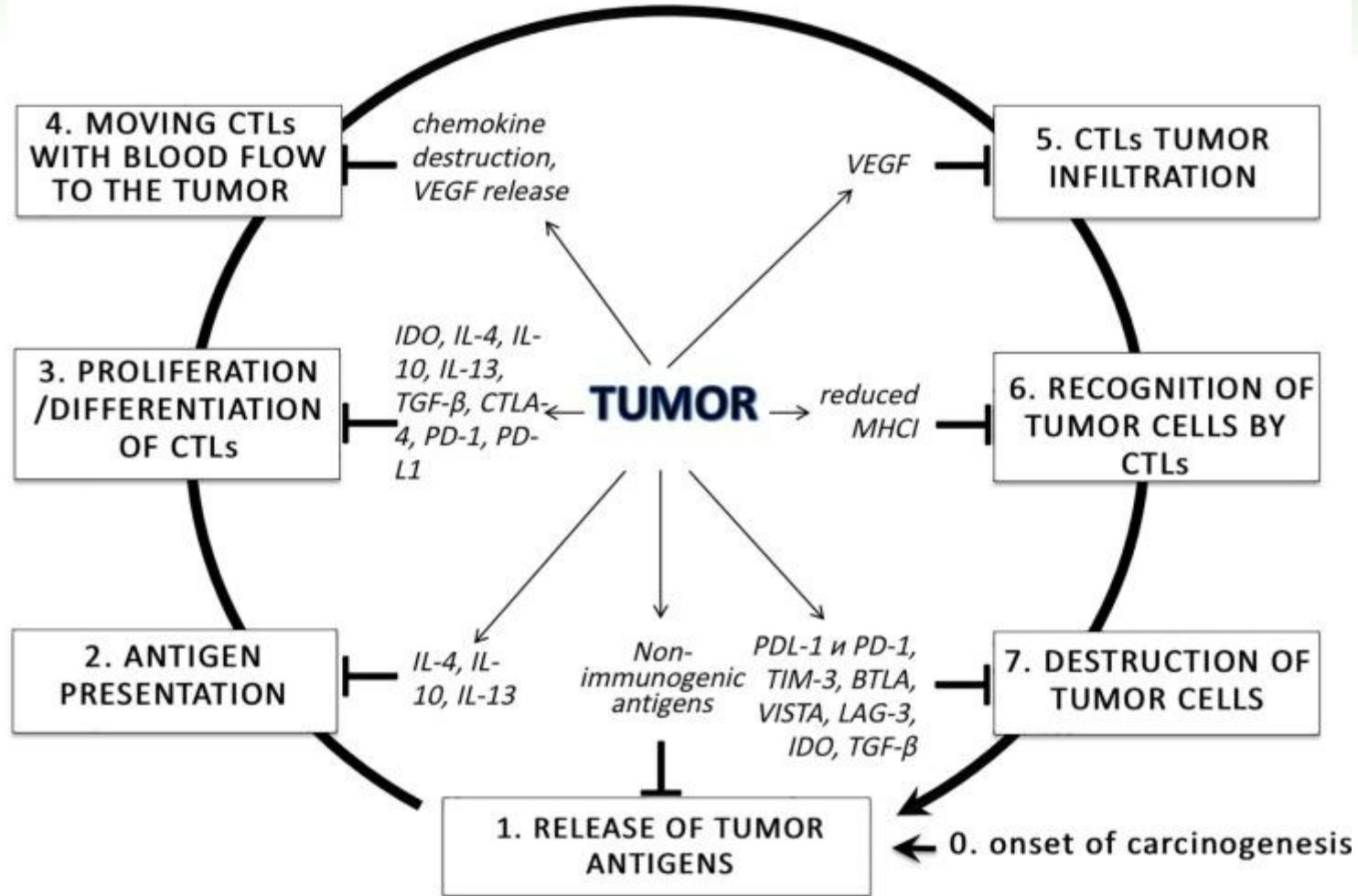
^c *Department of Experimental Medicine, University Sapienza, Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Rome, Italy*

A B S T R A C T

There is no secret that despite the rapid development of new methods of cancer therapy, we still are not able to completely destroy the tumor. Every time we attack the tumor, the tumor neutralizes our attempts. Carcinogenesis can be presented as a tree whose branches are different pro-tumor mechanisms and whose trunk is a biological phenomenon that “feeds” those branches. A tree can be destroyed in two ways: either by cutting a branch for a branch without a guarantee that new branches will not grow, or cutting down the trunk and letting the branches wither away. To cut down the trunk, it is necessary to understand the nature of the biological phenomenon, which helps the tumor to avoid attack by the immune system, drugs and immunotherapy. The clue is that the pro-tumor mechanisms are united by one goal – to increase the resistance of the tumor cell to immune factors and drugs. A phenomenon that improves cell resistance is well known in biology – adaptation. If the immunity does not immediately destroy the tumor cell, the cell begins to adapt to it. Our hypothesis is that short range adaptation to immune factors plays a role in the formation of tumor tolerance for immunity and immunotherapy. This gives rise to the idea of reducing the survival of tumor cells by disrupting adaptation mechanisms. Indeed, “turning off” the immune system for a period of time before therapy and applying immunotherapy only to tumor cells that have lost their increased resistance could be a new approach to increase the effectiveness of immunotherapy.

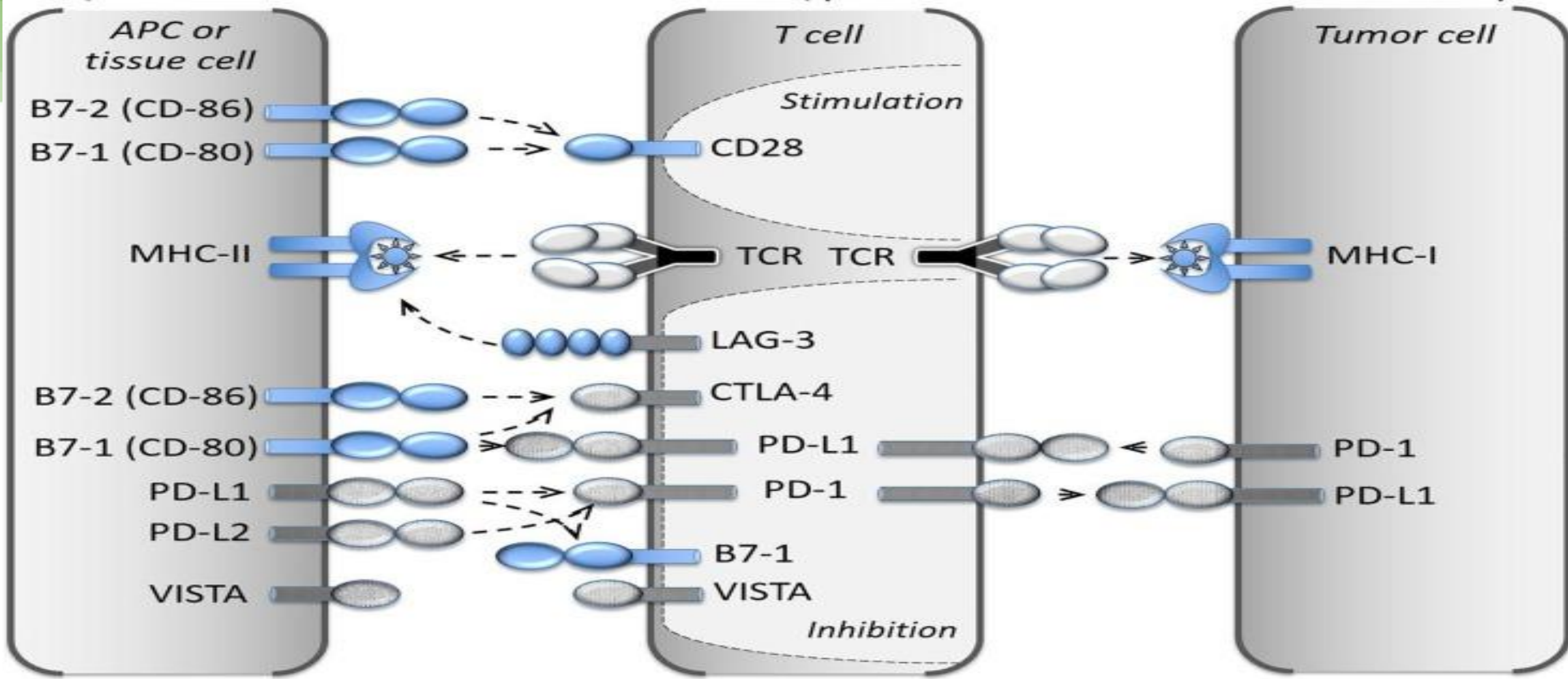
Не секрет, что, несмотря на быстрое развитие новых методов лечения рака, мы до сих пор не можем полностью уничтожить опухоль. Каждый раз, когда мы атакуем опухоль, опухоль нейтрализует наши попытки. Канцерогенез может быть представлен в виде дерева, ветви которого являются различными проопухолевыми механизмами, а ствол является биологическим явлением, которое «питает» эти ветви. Дерево может быть уничтожено двумя способами: либо срезая ветку для ветви без гарантии того, что новые ветви не будут расти, либо срезая ствол и позволяя ветвям увядать. Чтобы срубить ствол, необходимо понять природу биологического явления, которое помогает опухоли избежать атаки со стороны иммунной системы, лекарств и иммунотерапии. Подсказка в том, что проопухолевые механизмы объединены одной целью - повысить устойчивость опухолевой клетки к иммунным факторам и лекарствам. Феномен, который повышает устойчивость клеток, хорошо известен в биологии - адаптация. Если иммунитет не сразу разрушает опухолевую клетку, клетка начинает адаптироваться к ней. Наша гипотеза заключается в том, что адаптация на коротких расстояниях к иммунным факторам играет роль в формировании толерантности опухоли к иммунитету и иммунотерапии. Это порождает идею снижения выживаемости опухолевых клеток путем нарушения механизмов адаптации. Действительно, «отключение» иммунной системы на время до начала терапии и применение иммунотерапии только к опухолевым клеткам, которые потеряли свою повышенную резистентность, могут стать новым подходом к повышению эффективности иммунотерапии.

ANTI-CANCER CYCLE AND ITS PRO-TUMOR IMMUNOEDITING

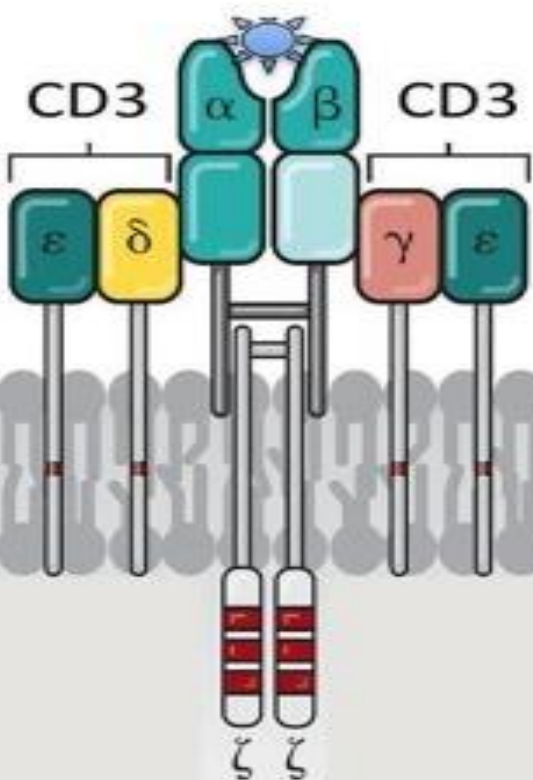


IN THE LYMPHATIC NODE
Stage 3

IN THE TUMOR
Stages 6 and 7

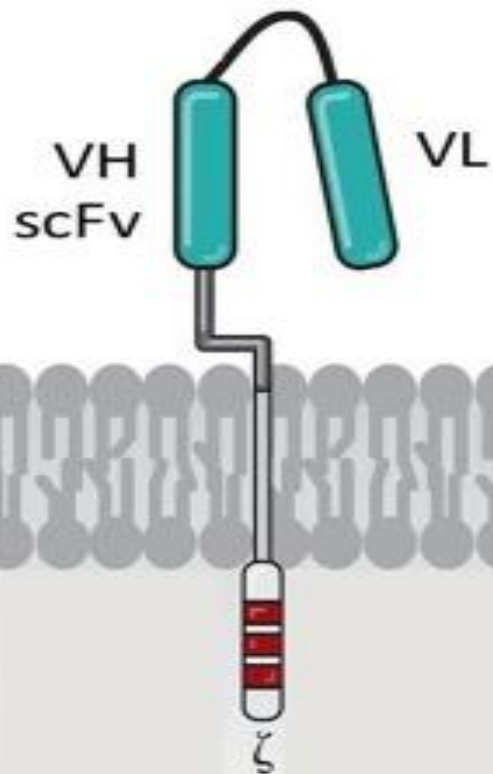


TCR

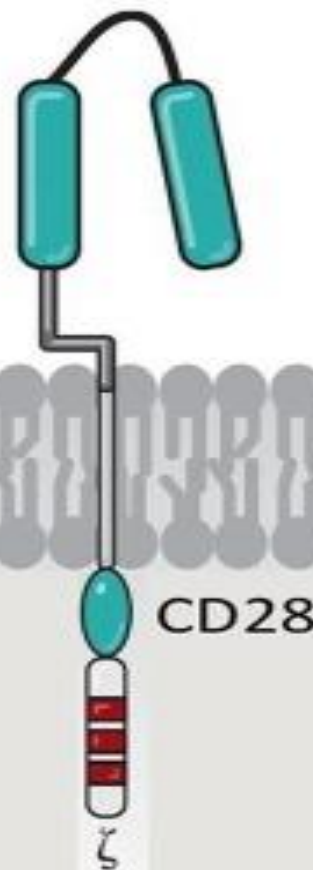


A

CAR
first
generation

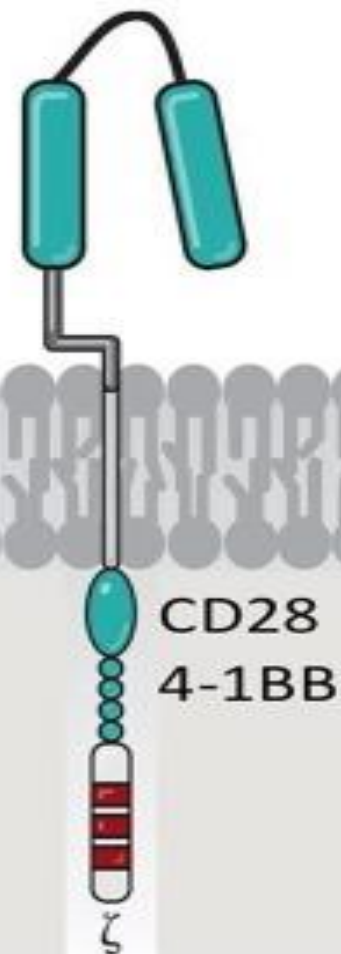


CAR
second
generation



B

CAR
third
generation



Ситуация напоминает парадокс древнегреческого философа Зенона о безуспешных попытках Ахилла догнать черепаху - к тому времени, когда Ахиллес добирается до места, где была черепаха, черепаха уже немного опередила его. Как это ни парадоксально, это так, если предположить, что Ахиллес бежит дискретно. Противоопухолеваая терапия разрабатывается «дискретно» в соответствии с принципом «как только обнаружен проопухолевый механизм, разработайте лекарство для его подавления». Ингибиторы контрольных точек являются последним примером. Однако, как только врач подавляет PD-1 и CTLA-4, опухоль синтезирует другие контрольные точки, например, VISTA, Парадокс Зенона предполагает, что цель терапии должна выходить за рамки возможностей опухоли, чтобы выровнять терапевтический эффект. Для этого вам нужно понять, какие биологические явления делают опухоль устойчивой к различным агрессивным факторам и помочь ей избежать преследования иммунной системы.

Канцерогенез может быть представлен в виде дерева, ветви которого являются различными проопухолевыми механизмами, а ствол является биологическим явлением, которое «питает» эти ветви. Дерево может быть уничтожено двумя способами: либо срезая ветку для ветви без гарантии того, что новые ветви не будут расти, либо срезая ствол и позволяя ветвям увядать. Иммуноterapia использует первый метод, например, путем блокировки контрольной точки. Но вскоре опухоль синтезирует другие контрольные точки и выживает. Чтобы срубить ствол, необходимо понять природу биологического явления, которое помогает опухоли избежать атаки со стороны иммунной системы, лекарств и иммунотерапии. Подсказка в том, что проопухолевые механизмы объединены одной целью - повысить устойчивость опухолевой клетки к иммунным факторам и лекарствам.

- Исходя из их природы и роли в эволюции, адаптации были классифицированы на две категории: адаптация на короткие (временные) и долгосрочные (на постоянные). Основные принципы концепции адаптации на короткие расстояния были сформулированы Феликсом Меерсоном:
- 1. Периодическое действие повреждающего фактора повышает устойчивость клеток к этому фактору большей, ранее недопустимой силы, т.е. формирует адаптацию. При адаптации к одному повреждающему фактору устойчивость клеток к другому фактору, с которым клетка даже не сталкивалась, может возрасти.
- 2. Адаптация к повреждающему фактору достаточно большой продолжительности обеспечивается структурным следом. Структурный след представляет собой комплекс изменений в клетках, таких как экспрессия генов, увеличение количества рибосом и митохондрий, которые синтезируют белки АТФ.
- 3. После прекращения адаптивного фактора структурный след исчезает вместе с повышенной стабильностью. Этот процесс называется дезадаптацией.

- Первый принцип концепции адаптации предполагает, что опухоль выживает благодаря адаптации к агрессивным факторам микросреды, таким как гипоксия, свободные радикалы и воспалительные цитокины. Раковые клетки увеличивают поглощение глюкозы, нейтрализуют свободные радикалы, продуцируют многие противовоспалительные цитокины и тем самым повышают свою устойчивость к гипоксии, окислительному стрессу и воспалению. Кроме того, противовоспалительные цитокины опухоли перепрограммируют макрофаги в проопухолевый фенотип и ингибируют ЦТЛ. Эти процессы отражают формирование адаптации опухолевых клеток к агрессивной микросреде, которая создает гипоксию и иммунную систему.
- Таким образом, если иммунитет не сразу разрушает опухолевую клетку, клетка начинает адаптироваться к ней. Если врачу с помощью иммунотерапии не удастся увеличить силу иммунной атаки до уровня, который убивает опухоль, это приводит к дополнительной адаптации опухолевой клетки и повышает ее устойчивость. «То, что нас не убивает, делает нас сильнее» - формула адаптации, которую сам Ницше неосознанно использовал. Эта стратегия выживания была хорошо известна в средневековой Франции. Французские короли, которые принимали не летальные дозы яда с детства, со временем стали невосприимчивыми к смертельным дозам. Аналогично, адаптированная опухоль становится толерантной к действию иммунных факторов и иммунотерапии. Поэтому, вероятно, иммунотерапия более эффективна на ранних стадиях развития опухоли, когда адаптация опухоли еще не завершена, чем на более поздних стадиях, когда опухоль уже адаптировалась. Слабая иммуногенность опухоли и ослабленный иммунитет пожилых людей, вызывающие слабые иммунные реакции, могут способствовать адаптации опухоли.
- Иммуноредактирование часто включает в себя несколько этапов противоракового иммунного цикла. Поэтому разумно предположить, что комбинированные стратегии будут более эффективно преодолевать адаптацию опухоли, чем монотерапия. Действительно, комбинированная терапия с ингибиторами PD-1 / CTLA-4 повысила эффективность лечения у пациентов с меланомой по сравнению с монотерапией любым из блокаторов.
- Выбор цели играет важную роль в комбинированной терапии. В частности, в отличие от комбинации PD1 / CTLA4, терапия ингибиторами PD1 и IDO (эпакадостат) не давала повышенного эффекта при прогрессирующей меланоме, тогда как комбинированное лечение ингибитором IDO и лучевой терапией предотвращало Т-клетки истощение и подавленный рост опухоли.

- «Регенеративный потенциал» защитных механизмов опухоли и развитие резистентности - еще одна проблема комбинированной терапии. В ответ на ингибирование контрольной точки CTLA-4 опухоль синтезирует другие контрольные точки, такие как VISTA, и «регенерирует» иммуносупрессивный механизм, и часто развивается резистентность в ответ на ингибирование контрольной точки PD-1 и возобновление роста опухоли.
- При большом количестве потенциальных терапевтических мишеней и индивидуальных характеристиках канцерогенеза, возможности активации одного защитного механизма в ответ на ингибирование другого и вероятности развития резистентности требуется специальный алгоритм для выбора эффективной комбинации мишеней. Примером такого алгоритма является биомаркерный подход, основанный на анализе геномного и иммунологического ландшафта опухоли. В частности, этот подход позволил идентифицировать биомаркеры ВПЧ-позитивного плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC), такие как вирусные онкопротеины E6 и E7, деградацию p53 и функциональную инактивацию Rb и HPV-негативного HNSCC, такие как мутация в TP53 и Гены CDKN2A . Понимание геномного и иммунологического ландшафта опухоли поможет трансляционным иммунологам-онкологам более эффективно выбирать мишени для комбинированной терапии.
- Почему иммунитет, который призван нейтрализовать опухоль, начинает способствовать ее адаптации и выживанию? Опухолевые клетки быстро делятся и в результате мутаций подвергаются воздействию антигенов не хозяина. Ситуация напоминает развитие эмбриона. Вероятно, по причинам биологической целесообразности иммунитет использует механизмы адаптации для защиты делящихся опухолевых клеток, не замечая отличий от эмбриона.
- Наша гипотеза о том, что адаптация к иммунным факторам играет роль в формировании толерантности опухолей к иммунитету и иммунотерапии, порождает идею снижения выживаемости опухолевых клеток путем нарушения механизмов адаптации.

- Второй принцип концепции адаптации предполагает предотвращение адаптации. Это может быть достигнуто путем ингибирования активации генов и белков структурного следа адаптации в опухолевых клетках. Геномный и протеомный анализ может идентифицировать критические компоненты структурного следа и показать, какие гены блокировать. Предотвращение образования структурного следа в опухолевых клетках может повысить эффективность иммунотерапии.
- Вышеупомянутый «подход с использованием биомаркеров», а также для прогноза, может быть использован в более широком смысле для идентификации специфического структурного следа адаптации конкретной опухоли и, в конечном итоге, для решения индивидуализированного терапевтического подхода.

- Третий принцип концепции адаптации касается того, что делать, когда структурный след уже сформирован - прекращение адаптивного фактора ведет к исчезновению структурного следа и потере приобретенной устойчивости. В контексте иммунотерапии рака возникает идея «отключить» иммунную систему на период до начала дезадаптации опухоли, а затем применять иммунотерапию только к опухолевым клеткам, которые утратили свою повышенную резистентность. Эта гипотеза согласуется с тем фактом, что лимфодеплегция является критическим шагом для создания благоприятной иммунной среды у пациентов до адаптивной клеточной терапии. Возможно, что дезадаптация опухолевых клеток в результате удаления медиаторов, происходящих из лимфоцитов, способствует этому эффекту.
- Тот факт, что терапия на ранних стадиях образования опухоли более эффективна, чем на поздних, может быть частично объяснено тем фактом, что формирование системного структурного следа требует времени, а на ранних стадиях адаптивное увеличение устойчивости опухолевых клеток. Другим косвенным примером участия адаптации опухоли в формировании устойчивости к опухоли является мостиковая терапия перед клетками CAR-T. Недавно DeSelm et al. показали, что радиация повышает чувствительность опухолей к иммунному отторжению Т-клетками ЦАР в результате утечки антигена смягчения. Можно предположить, что выход антигена является компонентом системного структурного следа адаптации опухолевых клеток, а его нарушение радиацией делает Т-клеточную терапию ЦАР более эффективной. Глубокое понимание компонентов системного структурного следа адаптации приведет к более эффективному ингибированию адаптивной устойчивости опухолевых клеток и сделает опухолевые клетки более уязвимыми как для традиционных, так и для новых методов лечения рака .



Original Investigation | Immunology

Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population

David A. Zidar, MD, PhD; Sadeer G. Al-Kindi, MD; Yongmei Liu, MD, PhD; Nikolas I. Krieger, MS; Adam T. Perzynski, PhD; Michael Osnard, MD; Christopher Nmai, BA; Donald D. Anthony, MD; Michael M. Lederman, MD; Michael L. Freeman, PhD; Robert A. Bonomo, MD; Daniel I. Simon, MD; Jarrod E. Dalton, PhD

Abstract

IMPORTANCE Immune dysregulation can increase the risk of infection, malignant neoplasms, and cardiovascular disease, but improved methods are needed to identify and quantify immunologic hazard in the general population.

OBJECTIVE To determine whether lymphopenia is associated with reduced survival in outpatients.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This retrospective cohort study of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) included participants enrolled from January 1, 1999, to December 31, 2010, a large outpatient sample representative of the US adult population. Associations were evaluated between lymphopenia and other immunohematologic (IH) markers, clinical features, and survival during 12 years of follow-up, completed on December 31, 2011. Spearman correlations, Cox proportional hazards regression models, and Kaplan-Meier curves were used in univariable and multivariable models, allowing for nonlinear associations with bivariate cubic polynomials. Data were analyzed from September 1, 2018, through July 24, 2019.

EXPOSURES Absolute lymphocyte counts (ALC), red blood cell distribution width (RDW), and C-reactive protein (CRP) level.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES All-cause survival.

Key Points

Question Are low lymphocyte levels associated with reduced survival in the general population?

Findings In this cohort study of 31 178 participants in the 1999 to 2010 National Health and Nutrition Examination Survey, lymphopenia was associated with shortened survival independently of clinical variables, and this risk was further heightened when accompanied by abnormal hematologic (red blood cell distribution width) and/or inflammatory (C-reactive protein) parameters.

Meaning Based on these findings, patients with lymphopenia, especially those with other immunohematologic abnormalities, may have excess mortality risk; these patients are readily identifiable because tests of lymphocyte

Результаты показывают, что лимфопения связана с уменьшением выживаемости независимо от традиционных факторов риска и в дополнение к ним, особенно когда она сопровождается измененным эритропоэзом и / или повышенным воспалением. Иммунный риск может быть проанализирован как многомерная сущность, полученная из рутинных тестов, способствующих точной медицине и вмешательствам в здоровье населения.

Review

Photodynamic therapy for cancer: Role of natural products

Behzad Mansoori ^{a, b, d}, Ali Mohammadi ^{a, d}, Mohammad Amin Doustvandi ^a, Fatemeh Mohammadnejad ^a, Farzin Kamari ^c, Morten F. Gjerstorff ^d, Behzad Baradaran ^a  , Michael R. Hamblin ^{e, f, g}  

^a Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

^b Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

^c Neurosciences Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

^d Department of Cancer and Inflammation Research, Institute for Molecular Medicine, University of Southern Denmark, 5000, Odense, Denmark

^e Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA

^f Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA


^g Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Cambridge, MA 02139, USA

Received 15 January 2019, Revised 24 April 2019, Accepted 29 April 2019, Available online 4 May 2019.

- 1 . фотосенсибилизаторы
- 2 . Растительные экстракты как натуральные PS в ФДТ
- 3 . Феофорбид А
- 4 . Куркумин
- 5 . Антрахиноны
- 6 . тиофены
- 7 . (1) -Гидроксипурпурин-7-лактонэтилметилловый диэфир
- 8 . Алоэ-эмодин
- 9 . Tolyporphin
- 10 . хлорофиллин
- 11 . Hypericin
- 12 . гипокреллин
- 13 . Cercosporin
- 14 . Природные соединения, которые не являются PS, но могут быть использованы в ФДТ
 - 14.1 . β -глюкан
 - 14.2 . Индол-3-уксусная кислота
 - 14.3 . Карвакрол
 - 14.4 . Аскорбиновая кислота

Article

Antimalarial Drugs Enhance the Cytotoxicity of 5-Aminolevulinic Acid-Based Photodynamic Therapy against the Mammary Tumor Cells of Mice In Vitro

Tomohiro Osaki ^{1,*} , Kiwamu Takahashi ², Masahiro Ishizuka ², Tohru Tanaka ² and Yoshiharu Okamoto ¹

¹ Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University, Tottori 680-8553, Japan; yokamoto@muses.tottori-u.ac.jp

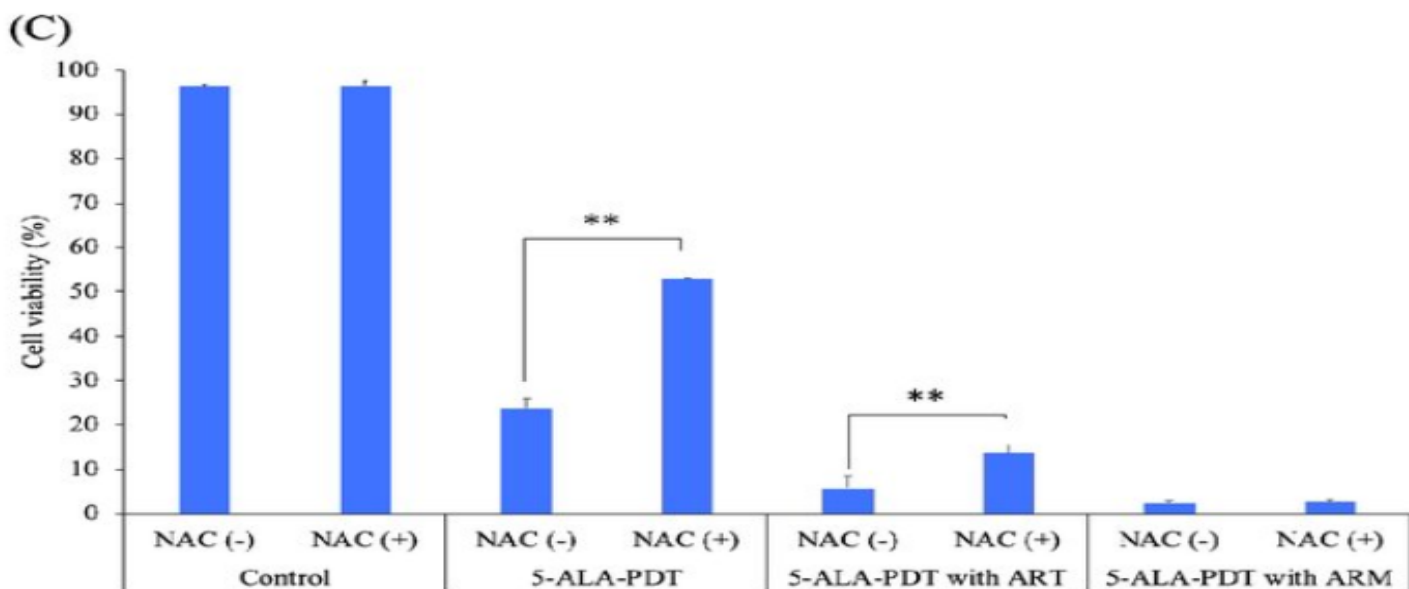
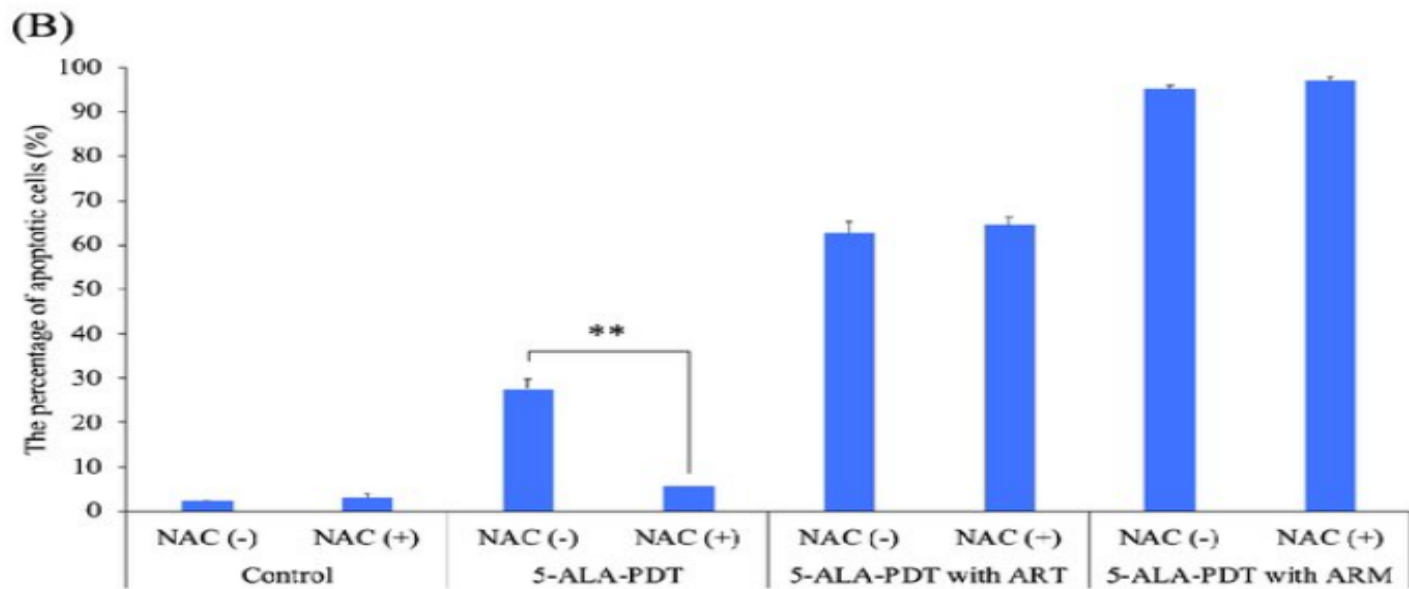
² SBI Pharmaceuticals Co., Ltd., Tokyo 106-6020, Japan; kiwtakah@sbigroup.co.jp (K.T.); mishizuk@sbigroup.co.jp (M.I.); tortanaka@sbigroup.co.jp (T.T.)

* Correspondence: toasaki@muses.tottori-u.ac.jp; Tel.: +81-857-31-5434

Received: 30 September 2019; Accepted: 28 October 2019; Published: 29 October 2019



Abstract: Artemisinin and its derivatives, including artesunate (ART) and artemether (ARM), exert anticancer effects in the micromolar range in drug and radiation-resistant cell lines. Artemisinin has been reported to sensitize cervical cancer cells to radiotherapy. In the present study, we determined whether ART and ARM could enhance the cytotoxicity of 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-based photodynamic therapy (PDT) against the mammary tumor cells of mice. The corrected PpIX fluorescence intensities in the control, 5-ALA, 5-ALA + ART, and 5-ALA + ARM groups were 3.385 ± 3.730 , 165.7 ± 33.45 , 139.0 ± 52.77 , and 165.4 ± 51.10 a.u., respectively. At light doses of 3 and 5 J/cm², the viability of 5-ALA-PDT-treated cells significantly decreased with ART ($p < 0.01$ and $p < 0.01$) and ARM treatment ($p < 0.01$ and $p < 0.01$). Besides, the number of annexin V-FITC and ethidium homodimer III-positive cells was greater in the 5-ALA-PDT with ARM group than that in the other groups. *N*-acetylcysteine could not significantly inhibit the percentages of apoptotic cells or inviable cells induced by 5-ALA-PDT with ARM. These reactive oxygen species-independent mechanisms might enhance cytotoxicity in 5-ALA-PDT with ARM-treated tumor cells, suggesting that the use of 5-ALA-PDT with ARM could be a new strategy to enhance PDT cytotoxicity against tumor cells. However, as these results are only based on in vitro studies, further in vivo investigations are required.



Фигура 6. Процент ROS-положительных клеток в присутствии или отсутствии N-ацетилцистеина (NAC). Клетки EMT-6 обрабатывали только 5-аминолевулиновой кислотой (5-ALA) -PDT или 5-ALA-PDT артезанатом (ART) или артемизинин (ARM) в присутствии (10 мМ) или в отсутствие NAC. Индукция АФК только 5-ALA-PDT ($p = 0,0023$) или 5-ALA-PDT с ARM ($p < 0,0001$) была значительно ингибирована NAC (A). Индукция апоптоза только 5-ALA-PDT ($p < 0,0001$) была значительно ингибирована NAC. Фигура 6. Процент ROS-положительных клеток в присутствии или в отсутствие N-ацетилцистеина (NAC). Клетки EMT-6 обрабатывали только 5-аминолевулиновой кислотой (5-ALA) -PDT или 5-ALA-PDT артезанатом (ART) или артемизинин (ARM) в присутствии (10 мМ) или в отсутствие NAC. Индукция АФК только 5-ALA-PDT ($p = 0,0023$) или 5-ALA-PDT с ARM ($p < 0,0001$) был значительно ингибирован NAC (A). Индукция апоптоза только 5-ALA-PDT ($p < 0,0001$) была значительно ингибирована NAC (B). Цитотоксичность, проявляемая только 5-ALA-PDT ($p < 0,0001$) или 5-ALA-PDT с ART ($p = 0,0003$), была значительно ингибирована NAC (C). Данные были проанализированы с использованием критерия множественного сравнения Сидака (** $p < 0,01$; NAC (-) против NAC (+)). Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение.

Доступно через лицензию: CC BY

Гриб ЛИНЧЖИ

- Гриб Линчжи (лат. *Ganoderma lucidum*, Трутовик лакированный).
- Многие удивятся узнав, что гриб линчжи является самым известным, востребованным, изученным и часто применяемым в восточной медицине. Линчжи входит в в прописи для долголетия, борьбы с раком и заболеваниями сердечно-сосудистой системы КНР, Кореи, Японии, Вьетнама в течение нескольких тысяч лет.
- Это самое изученное средство в современной медицине Китая и также наиболее часто применяемое.
- Наиболее важными фармакологически активными компонентами *G. lucidum* являются тритерпеноиды и полисахариды. Тритерпеноиды обладают гепатопротекторным, антигипертензивным, гипохолестеринемическим и антигистаминным действием, противоопухолевой и антиэнгиогенной активностью, влияют на агрегацию тромбоцитов и ингибирование комплемента. Известно, что полисахариды, особенно бета-d-глюканы, обладают противоопухолевым действием благодаря иммуномодуляции и антиангиогенезу. Кроме того, полисахариды оказывают защитное действие против свободных радикалов и уменьшают повреждение клеток, вызванное мутагенами.
- www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875480

КОРДИЦЕПС

- Эти необычные грибы-паразиты растут в горах Тибета, в северной Индии и в Непале. Они хорошо приспособлены к выживанию в суровых условиях гор, встречаются на высоте около 4-х километров. В медицине Юго-Восточной Азии используется несколько тысяч лет. Один из самых дорогих лекарственных компонентов в мире.
- Основная составляющая экстракта, полученного из этого гриба, содержит новый био-метаболит, называемый кордицепин (3'-деоксиаденозин), который обладает очень сильным противораковым, антиоксидантным и противовоспалительным действием. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909570/
- В кордицепсе содержится более 20 биоактивных компонентов, включая антиоксиданты, нуклеозиды, стерины, жирные кислоты, полисахариды, кордицепин, аденозин, D-маннит, пептиды (кордимин и мириоцин), меланин, ловастатин и кордизинины и другие, что может способствовать его потенциальной пользе для здоровья. Эти биоактивные компоненты способствуют более чем 30 полезным свойствам кордицепса, включая иммуномодулирующую, противоопухолевую, противовоспалительную и антиоксидантную активность. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924981/
- Нуклеозиды, один из основных активных ингредиентов кордицепса, играют важную роль в здоровом функционировании мозга, легких и центральной нервной системы, помогая регулировать сон, иммунологический ответ, дыхательную систему, сердце и функцию печени и почек. В кордицепсе также есть несколько стероидов, которые являются биологическими предшественниками витаминов, необходимых для базового развития человека. Из 10 свободных жирных кислот, присутствующих в кордицепсе, пальмитиновая кислота, линолевая кислота, олеиновая кислота и стеариновая кислота являются важными питательными компонентами, которые помогают модулировать клеточные функции через их рецепторы. Кордицепс также включает полисахариды (углеводы) и D-маннит, также называемый кордицептической кислотой, который помогает поддерживать здоровье мозга, почек и органов дыхания. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92758/
- Кроме того, считается, что гриб стимулирует клетки и химические вещества в организме человека, такие как выработка аденозинтрифосфата (АТФ) – обеспечивает энергию для мышц и способствует здоровой иммунной системе. www.healthline.com/health/cordyceps-exercise-performance#how-its-grown2
- Поддерживает антиоксидантную активность. В исследованиях экстрактов кордицепса образцы показали значительную антиоксидантную активность, «которая может быть одной из причин противозрастного, противоопухолевого, противовоспалительного, антиатеросклерозного и иммуномодулирующего действия кордицепса». www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92758/table/ch5-t1/?report=objectonly
- Предупреждает метастазирование, в клинических испытаниях улучшает общее состояние на фоне химиотерапии. Снижает уровень белка и стабилизирует состояние при почечной недостаточности. В рандомизированном слепом исследовании показан гипогликемический эффект. Регулирует сердечный ритм, кардиотоник, антиаритмическое. Успешно используется в качестве дополнения в лечение хронического гепатита В и С. Снижает уровень холестерина и триглицеридов (ЛПНП).
- Medicinal Value of the Caterpillar Fungi Species of the Genus Cordyceps (Fr.) Link (Ascomycetes). A Review John Holliday & Matt Cleaver Aloha Medicinals Inc., Carson City, NV 89706, USA Оригинал статьи www.alohamedicinals.com/ascomycetes.pdf

СОЛОДКА

- Солодка занимает в фармакологии Юго-Восточной Азии последние 4000 лет особое место. Это единственное лекарственное растение, которые входит в состав всех императорских прописей Кореи, Китая, Вьетнама, Японии, а также популярна в Индии в составах для долголетия и очень серьезных заболеваниях.
- **ГЕРОПРОТЕКТОР** за счет мощного противовоспалительного действия.

www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/25782036/?i=4&from=/25907962/related

Астрагал

- Экстрагированные вещества (стероидный сапонин астрагалозид) двух видов астрагалов — астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus*), «Хуан-чи», и шерстистоцветного (*Astragalus dasyanthus*) попадая в кровь, проникая в клетку, включают ген, отвечающий за временную активацию теломеразы.
- Активированная теломераза начинает достраивать конечные участки хромосом путем добавления нуклеотидных оснований. Нарастив таким способом теломеры, клетка получает дополнительную возможность делиться, функционировать и продолжать жить, по сути, превращаясь из стареющей в молодую и активную. Весь этот процесс зеркально отражается и на организме в целом. После прекращения приема препарата теломераза вновь «засыпает». Таким образом, ее **активация является временной и контролируемой**. У онкологических пациентов подобный процесс не происходит!
- В 1998 году Джерри Шей и его коллеги активировали фермент теломеразу в нормальных соматических клетках человека, благодаря чему удалось существенно продлить жизнь клеток в лабораторных условиях — впервые в истории клетки продолжили делиться за пределами лимита Хейфлика.
- В 2009 году Элизабет Блэкберн, Кэрол Грейдер и Джек Шостак были удостоены Нобелевской премии в области медицины и физиологии за открытие механизма как теломеры защищают концы хромосом.
- До недавнего времени на рынке существовал только один препарат (БАД), который, как утверждалось стимулирует выработку теломеразы и увеличивает теломеры

www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/rej.2010.1085

ДИГИДРОКВЕРЦИТИН

- Dihydroquercetinum – биофлаваноид. Экстракт из лиственницы даурской *Larix dahurica* Turcz.
- Геропротектор. Сенолитик. Антиоксидант, антигипоксант, противоотечное, антиоксидантное, дезинтоксикационное, капилляропротективное.
- Дигидрокверцетин, в отличие от кверцетина не имеет мутагенных свойств.
— ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19326464
Кверцетин и дигидрокверцетин имеют терапевтический потенциал в качестве антираковых препаратов. И не смотря на близость их молекулярного строения кверцетин проявляет себя как мутаген, а **дигидрокверцетин не проявляет** мутагенных свойств ни при каких условиях.
- Механизмом воздействия кверцетина/дегидрокверцетина, ведущего к улучшению памяти и обучения, является ингибирование белков участвующих в сигнальных путях апоптоза и MAPK, что способствует усилению пластичности и долговременной потенциации синаптической передачи.
- www.nature.com/articles/s41598-019-43345-w
- Комбинация сенолитических препаратов значительно снижает нагрузку на стареющие клетки у людей.
- В исследовании американских специалистов приняли участие пациенты с заболеваниями почек, ассоциированных или вызванных диабетом. В течение трех дней добровольцы перорально получали комбинированную дозу дазатиниба и кверцетина. Через 11 дней ученые исследовали образцы крови, кожи и жировой ткани и сравнили результаты с анализами, выполненными до начала терапии. Препараты очистили организм от сенесцентных клеток через пару дней, а эффект длился как минимум в течение 11 дней.

[www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(19\)30591-2/fulltext](http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(19)30591-2/fulltext)

ЭЛЕУТЕРОККОК

Адаптоген у пожилых

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15207399



Review

The Role of Resveratrol in Cancer Therapy

Jeong-Hyeon Ko¹, **Gautam Sethi**^{2,3,4,*}, **Jae-Young Um**¹, **Muthu K Shanmugam**⁴, **Frank Arfuso**⁵,
Alan Prem Kumar⁴, **Anupam Bishayee**⁶ and **Kwang Seok Ahn**^{1,*}

¹ College of Korean Medicine, Kyung Hee University, 24 Kyungheedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea; gokjh1647@gmail.com (J.-H.K.); jyum@khu.ac.kr (J.-Y.U.)

² Department for Management of Science and Technology Development, Ton Duc Thang University, Ho Chi Minh City 700000, Vietnam; gautam.sethi@tdt.edu.vn

³ Faculty of Pharmacy, Ton Duc Thang University, Ho Chi Minh City 700000, Vietnam; gautam.sethi@tdt.edu.vn

⁴ Department of Pharmacology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore 117600, Singapore; phcgs@nus.edu.sg (G.S.); phcsmk@nus.edu.sg (M.K.S.); csiapk@nus.edu.sg (A.P.K.)

⁵ Stem Cell and Cancer Biology Laboratory, School of Biomedical Sciences, Curtin Health Innovation Research Institute, Curtin University, Perth WA 6009, Australia; frank.arfuso@curtin.edu.au

⁶ Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Larkin University, Miami, FL 33169, USA; abishayee@ularkin.org

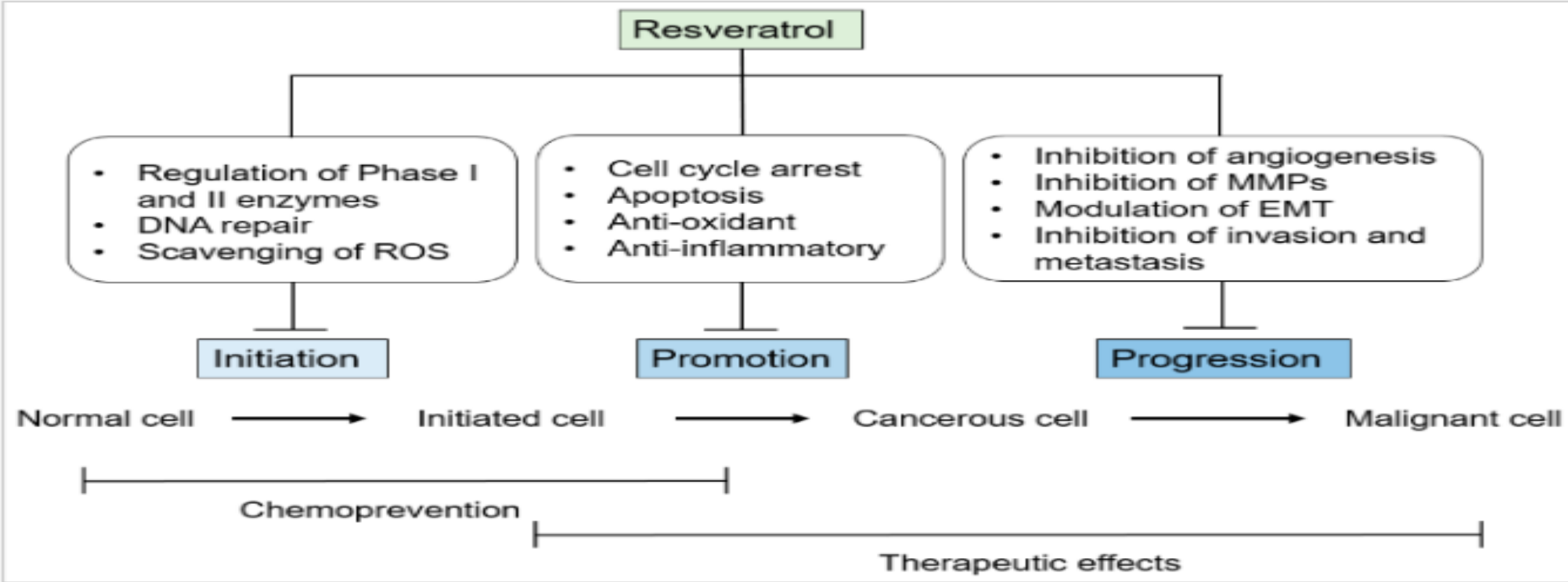
* Correspondence: gautam.sethi@tdt.edu.vn or phcgs@nus.edu.sg (G.S.); ksahn@khu.ac.kr (K.S.A.); Tel.: +82-2-961-2316 (K.S.A)

Received: 15 November 2017; Accepted: 29 November 2017; Published: 1 December 2017

Таблица 2. Отдельные клинические испытания, оценивающие эффект ресвератрола у больных раком.

участники	Ресвератрол формулировка и дозировки	результат	Ссылки
Пациенты с колоректальным раком (<i>n</i> = 8)	Виноградный порошок (80 или 120 г / день) или ресвератрол (20 или 80 мг / день) в течение 2 недель	Ингибирование экспрессии гена-мишени Wnt в нормальной слизистой оболочке толстой кишки.	[320]
Пациенты с колоректальным раком (<i>n</i> = 20)	Ресвератрол (0,5 или 1 г) на 8 дней	Снижение уровня Ki-67 на 5 и 7% в раковых и нормальных тканях соответственно.	[322]
У больных колоректальным раком с метастазами в печень (<i>n</i> = 6)	Микронизированный ресвератрол (SRT5001, 5 г) в течение 14 дней	Обнаружение ресвератрола в ткани печени и повышенное (39%) содержание расщепленной каспазы-3 в злокачественной ткани печени.	[315]
Пациенты с множественной миеломой (<i>n</i> = 24)	Микронизированный ресвератрол (SRT5001, 5 г) в течение 20 дней в 21-дневном цикле до 12 циклов	Неприемлемый профиль безопасности и минимальная эффективность у пациентов с рецидивирующей / рефрактерной множественной миеломой, что подчеркивает риск разработки нового лекарственного средства в таких популяциях.	[316]
Биохимически рецидивирующие пациенты с раком простаты (<i>n</i> = 14)	Пulверизированный экстракт мускатной кожуры винограда (MPX) 4000 мг / пациент	MPX был признан безопасным и требует дальнейшего изучения в исследовании фазы II с оценкой дозы.	[323]
Пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (<i>n</i> = 66)	Две дозы ресвератрола (ресвератрол 150 мг или 1000 мг ежедневно) в течение 4 месяцев	Значительно снижены уровни андрогенов в сыворотке без изменений в росте опухоли простаты.	[324]

Рисунок 2. Принципиальная схема, суммирующая потенциальные механизмы, лежащие в основе противоракового эффекта ресвератрола.



Хотя очевидно, что ресвератрол показал отличные противораковые свойства, большинство исследований проводилось на клеточных культурах и доклинических моделях. Эти физиологические эффекты ресвератрола также были исследованы на людях, поскольку нельзя предполагать, что результаты испытаний на животных моделях будут справедливы для людей из-за различий в генетике и профиле метаболизма. Фармакокинетику, метаболизм и токсичность ресвератрола оценивали у здоровых добровольцев и пациентов раком. Ресвератрол быстро метаболизируется, главным образом, в конъюгаты глюкуронида и сульфата, которые выводятся с мочой. Из-за плохой биодоступности ресвератрола из-за его широкого метаболизма исследователи использовали большие дозы (до 5 г / день). Эти исследования показали, что ресвератрол хорошо переносится и безопасен. Тем не менее, побочные эффекты, включая диарею, тошноту и боль в животе, наблюдались у субъектов, принимающих более 1 г ресвератрола в день. Последующие клинические испытания в настоящее время исследуют этот предел дозы. Слабая биодоступность ресвератрола является серьезной проблемой в отношении экстраполяции его воздействия на человека, и были разработаны различные подходы для повышения его биодоступности, включая потребление его с различными продуктами питания, используя его в сочетании с дополнительным фитохимическим пиперином и с использованием подхода пролекарства, микронизированных порошков или нанотехнологических составов.

Эффект ресвератрола у пациентов раком был исследован в нескольких клинических испытаниях. Первое клиническое исследование, касающееся ресвератрола и рака, было выполнено Nguyen et al. Они изучили влияние лиофилизированного виноградного порошка (GP) (содержащего ресвератрол и ресвератрол, полученный из растений) на сигнальный путь Wnt, который, как известно, участвует в канцерогенезе толстой кишки, при обычном раке толстой кишки и слизистой оболочке толстой кишки. Введение GP (80 г / день, содержащее 0,07 мг ресвератрола) в течение двух недель приводило к снижению экспрессии гена-мишени Wnt в обычной слизистой оболочке, но не оказывало влияния на слизистую оболочку рака. Это указывает на то, что GP или ресвератрол могут играть полезную роль в профилактике рака толстой кишки, а не в лечении установленного рака толстой кишки. Патель и соавт. изучали влияние введения ресвератрола в дозе 0,5 или 1 г / день в течение восьми дней на экспрессию маркера пролиферации Ki-67 в колоректальной ткани и сообщали о 5% снижении пролиферации опухолевых клеток. У пациентов с колоректальным раком с метастазами в печень введение SRT501 (микронизированного препарата ресвератрола, производимого Sirtris Pharmaceuticals, GSK Company, Кембридж, Массачусетс, США) в дозе 5 г / день в течение двух недель увеличило количество расщепленной каспазы-3 в ткани печени, что свидетельствует о повышенном апоптозе раковой ткани по сравнению с субъектами, получавшими плацебо.

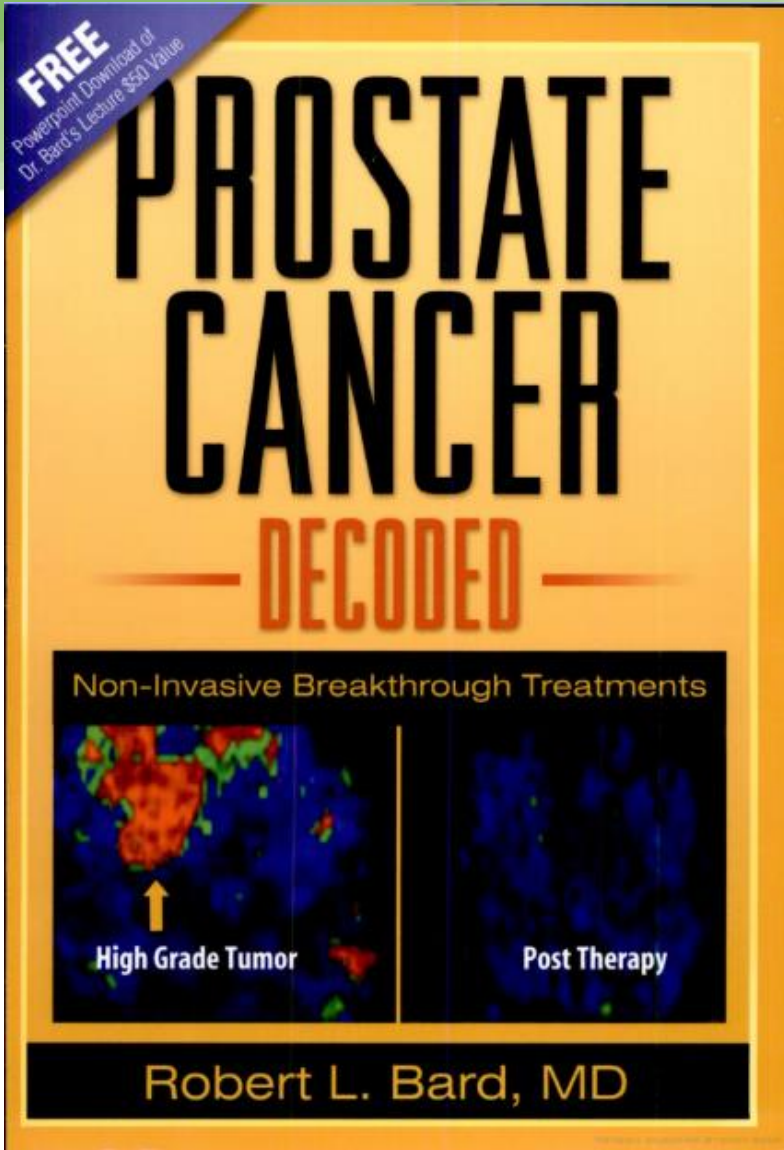
В фазе 1 экстракта кожуры винограда мускадина было выявлено, что исследование фазы 1 с биохимически рецидивирующим раком предстательной железы, которым была назначена высокая доза (4000 мг / пациент) кожицы из мускатного винограда (*Vitis rotundifolia*), содержащей эллаговую кислоту, кверцетин и ресвератрол, безопасен и требует дальнейшего изучения в исследовании фазы II с оценкой дозы. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с использованием двух доз ресвератрола (ресвератрола по 150 мг или 1000 мг в сутки) в течение 4 месяцев было обнаружено значительное снижение уровней андростендиона, дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона-сульфата в сыворотке, тогда как размер простаты не изменялся у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Было обнаружено, что первичное карбонилирование белка увеличивается в несколько раз в присутствии высоких уровней активных форм кислорода (ROS), таких как свободный радикал аниона супероксида (O_2^-) и свободных радикалов оксида азота (NO), и других активных свободных радикалов, таких как перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (HO) и анион пероксинитрита ($ONOO^-$). Существует несколько источников АФК в пищеварительном тракте, и некоторые микробы, присутствующие в ободочной кишке, производят большое количество АФК внутри клеток, которые являются продуктами митохондриального дыхания при аэробном метаболизме, а при хроническом воспалении большое количество АФК вырабатывается нейтрофилами. фагоцитоз бактерий, гранулированных материалов или растворимых раздражителей. Окислительное разложение полиненасыщенных жирных кислот может инициировать цепные реакции, которые приводят к образованию разнообразных карбонильных соединений (длиной от трех до девяти атомов углерода), наиболее реакционноспособными и цитотоксичными являются α , β -ненасыщенные альдегиды, также называемые электрофильными карбонилами. К ним относятся акролеин, глиоксаль, метилглиоксаль, кротоновый альдегид, малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненал. Реакционноспособные кетоны или альдегиды, которые могут реагировать с 2,4-динитрофенилгидразином (DNPH) с образованием 2,4-динитрофенилгидразона (DNP). Язвенный колит (ЯК) - это тип хронического воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), при котором окислительный стресс играет критическую роль в его патогенезе и злокачественном прогрессировании до колоректального рака (КРР). Окислительная активация факторов транскрипции NF- κ B стимулирует экспрессию различных провоспалительных цитокинов в эпителиальных клетках кишечника, таких как TNF- α , IL-1, IL-8 и COX-2, и способствует воспалению и канцерогенезу. Окислительный стресс также активирует сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAP) киназы (MAPK). Желудочно-кишечный тракт человека подвергается воздействию карбонильных угроз, таких как употребление красного мяса, алкогольных напитков и курение, которые увеличивают карбонилирование белка, воспаление и развитие опухоли. Однако было показано, что диетическое потребление зеленых листовых овощей, фруктов, рыбы и вина снижает карбонилирование белка. Также сообщалось, что добавление ресвератрола в дозе 5 мг / день в течение шести дней увеличивало степень концентрации карбонила белка и цитопротективного фермента NQO1 в тканях слизистой оболочки ободочной и прямой кишки у пациентов с колоректальным раком по сравнению с их контрольными субъектами. Однако, вопреки этим положительным результатам, существуют некоторые свидетельства того, что прием ресвератрола может оказывать неблагоприятное воздействие на некоторых пациентов раком. В фазе II клинического испытания с участием пациентов с множественной миеломой добавка SRT501 в дозе 5 г / день вызвала несколько неожиданных побочных эффектов, включая нефротоксичность, которая могла привести к смерти одного пациента. Однако эта высокая доза SRT501 была определена как безопасная в других клинических исследованиях с участием нескольких здоровых и пациентов групп населения. Данные об эффективности ресвератрола при лечении рака очень малы. Поскольку в большинстве этих клинических испытаний использовался небольшой размер выборки пациентов и использовались разные дозы и разные пути введения ресвератрола, данные клинических исследований на людях показали противоречивые результаты применения ресвератрола.

В дополнение к эффектам у субъектов с раком, также был продемонстрирован эффект ресвератрола у субъектов с более высоким риском развития рака. Например, ресвератрол добавки в дозе 50 мг два раза в день в течение 12 недель уменьшил метилирование ДНК гена опухолевого супрессора *Pac* - ассоциации, содержащий домен белка 1 (RASSF1A) в груди женщин с более высоким риском рака молочной железы. Также было показано, что добавление ресвератрола в дозе 1 г / день в течение 12 недель повышает концентрацию связывающего половые стероидные гормоны глобулина (ГСПГ), что связано с уменьшением риска рака молочной железы и оказывает благоприятное влияние на метаболизм эстрогена; таким образом, он может снизить факторы риска развития рака молочной железы у женщин с ожирением и избыточной массой тела в постменопаузе. Другое клиническое исследование было сосредоточено на влиянии ресвератрола на потенциальные биомаркеры для снижения риска развития рака. Циркулирующие концентрации инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и IGF-связывающего белка 3 (IGFBP-3) связаны с более высоким риском распространенных видов рака. Браун и соавт. показали, что введение ресвератрола в дозе 2,5 г / день в течение 29 дней приводило к снижению циркулирующих уровней IGF-1 и IGFBP-3 у здоровых добровольцев. Их исследования показывают, что способность ресвератрола снижать циркулирующий IGF-1 и IGFBP-3 у людей может представлять собой антиканцерогенный механизм. В другом исследовании Chow et al. обнаружили, что введение ресвератрола по 1 г / день в течение четырех недель модулировало изоферменты I фазы (цитохром P450) и ферменты детоксикации II фазы, участвующие в активации и детоксикации канцерогенов. Однако эти полезные эффекты в основном минимальны, а иногда и противоречивы. Тем не менее, похоже, что ресвератрол оказал положительное влияние на профилактику и лечение рака. Следовательно, эффективность и безопасность ресвератрола в исследованиях на людях должны быть дополнительно исследованы, чтобы лучше понять и развить его терапевтический потенциал для онкологических пациентов.

Ресвератрол. Выводы

- Используя различные модели *in vivo* и *in vitro*, было доказано, что ресвератрол способен ослаблять различные стадии канцерогенеза. Огромное количество экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*, а также несколько клинических испытаний представили доказательства огромного потенциала ресвератрола в качестве противоракового средства как для профилактики, так и для лечения широкого спектра раковых заболеваний. Ресвератрол обладает очень низкой токсичностью, и, хотя он имеет несколько молекулярных мишеней, он действует на различные защитные и общие пути, которые обычно изменяются при большом количестве опухолей. Это говорит о том, что ресвератрол может быть более подходящим для использования в качестве антиканцерогена, и он также может эффективно оказывать противоопухолевые эффекты в сочетании с различными химиотерапевтическими средствами и таргетной терапией. Способность предотвращать канцерогенез включает ингибирование окислительного стресса, воспаления и пролиферации раковых клеток, а также активацию жестко регулируемых механизмов гибели клеток. Однако из-за сложности и количества вовлеченных клеточных процессов, необходимо больше исследований, чтобы полностью понять, как ресвератрол может использоваться для предотвращения развития рака. Кроме того, плохая биодоступность ресвератрола у людей была критической проблемой в отношении перевода результатов фундаментальных исследований в разработку терапевтических агентов. Хотя клинические испытания на людях дали положительные результаты, многие противоречивые результаты остаются, что может быть отчасти из-за применяемых протоколов дозирования. Чтобы увеличить биодоступность ресвератрола и в качестве потенциального адъюванта, активные исследования должны быть сосредоточены на системах доставки ресвератрола, составах и модуляции метаболизма ресвератрола и возможных взаимодействиях ресвератрола с другими соединениями,



Recent articles combining the use of *quercetin*, *resveratrol* and *ellagic acid* with localized **hyperthermia** are proving helpful in treatment of boney metastases. Hyperthermic states may be achieved simply by the use of therapeutic ultrasound units that treat muscle and pain disorders or more accurately by advanced radio or microwave generators. Dr. Paliwal, in the 2005 *British Journal of Cancer*, notes pretreatment of prostate cancer with ultrasound **hyperthermia** dramatically increases cell cancer death caused by the simultaneous administration of *quercetin*.



PMC

623,



Search

[Advanced](#) [Journal list](#)

[Help](#)

[Journal List](#) > [Cancer Manag Res](#) > v.11; 2019 > PMC6497052

Dovepress Cancer Management and Research
open access to scientific and medical research

[Dove Medical Press](#) | [This Article](#) | [Subscribe](#) | [Submit a Manuscript](#) | [Search](#) | [Follow](#)

[Cancer Manag Res](#). 2019; 11: 3295–3313.

PMCID: PMC6497052

Published online 2019 Apr 17. doi: [10.2147/CMAR.S200059](https://doi.org/10.2147/CMAR.S200059)

PMID: [31114366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31114366/)

The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances

[Pouya Saraei](#)¹, [Ilia Asadi](#)¹, [Muhammad Azam Kakar](#)², and [Nasroallah Moradi-Kor](#)^{1,3}

[▶ Author information](#) | [▶ Article notes](#) | [▶ Copyright and License information](#) | [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

[Abstract](#)

Go to:

Formats:

[Article](#) | [PubReader](#) | [ePub\(beta\)](#) | [PDF\(1.1M\)](#) | [Citation](#)

Share

[f](#) Facebook | [t](#) Twitter | [g+](#) Google+

Save items

★ Add to Favorites

Similar articles in PubMed

Metformin inhibits growth and enhances radiation response of non-small cell lung cancer (NSCLC) through A [Br J Cancer. 2013]

Ionizing radiation activates AMP-activated kinase (AMPK): a target for radiosensitization of hur [Int J Radiat Oncol Biol Phys. ...]

Metformin inhibits growth of human non-small cell lung cancer cells via liver kinase B-1-independent activat [Mol Med Rep. 2016]

В целом метформин в состоянии:

- 1) уменьшить заболеваемость раком,
- 2) уменьшить смертность от рака,
- 3) увеличить ответ на лечение в раковых клетках при использовании лучевой терапии и химиотерапии,
- 4) оптимизировать движение опухоли и уменьшить злокачественность,
- 5) уменьшить вероятность рецидива,
- 6) уменьшить повреждающее действие производных андрогенов

Метформин в профилактике и лечении рака

Существует ряд опубликованных исследований и наблюдений, которые указывают на снижение риска развития рака и его смертности среди пациентов с диабетом, которые используют метформин в дозах 1500–2 250 мг в день. Эванс и другие объяснили, что вероятность возникновения рака у пациентов, которые используют метформин, меньше, чем у тех, кто не использует этот препарат. Кроме того, исследование 2529 женщин с раком молочной железы предложили увеличить ПЦР (патологический полный ответ) среди пациентов с сахарным диабетом, использующих метформин по сравнению с пациентами с диабетом и без диабета, не использующих метформин. Недавние исследования также показывают, что даже использование низких доз метформина снижает риск рака прямой кишки, поскольку метформин ингибирует рост раковых клеток и уменьшает их пролиферацию. Например, согласно некоторым данным, метформин ингибирует пролиферацию раковых клеток молочной железы, простаты, толстой кишки, матки, яичников и глиомы.

Антипролиферативные эффекты метформина на раковые клетки связаны с активацией AMPK, инактивацией механизма mTOR, снижением EFGR (рецептор эпидермального фактора роста) и MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), снижением экспрессии и активности циклинов и экспрессии ген p27. Поскольку функция mTOR в клетках заключается в росте и синтезе белков и производстве жира, следовательно, метформин ингибирует рост и пролиферацию клеток, ингибируя активность mTOR. Использование метформина улучшает показатели RFS (n = 623) и OS (n = 1936) и специфической для рака выживаемости (CSS) (n = 533) у пациентов с колоректальным раком. Кроме того, Лэнгли и др., Один из великих онкологов в Великобритании, относительно эффективности метформина в лечении рака, заявили, что у пациентов, принимающих метформин, был лучший общий рецидив (RFO) и CSS, чем у тех, кто не использовал метформин, Также имеются данные о снижении пролиферации раковых клеток при раке толстой кишки. Например, согласно Hosono et al., Низкие дозы метформина (250 мг / день) были связаны с разрушением очагов аберрантной крипты (АПФ), который является маркером, связанным с наличием рака толстой кишки.

Согласно различным опубликованным исследованиям, использование метформина (высокие дозы) снижает вероятность смерти у пациентов с колоректальным раком. Это исследование было проведено в 2001–2006 гг. Для диабетиков, которые использовали метформин до постановки диагноза рака ($n = 207$), и для пациентов с диабетом ($n = 108$) и пациентов без диабета ($n = 3501$), которые не использовали метформин. Также, согласно результатам Гарретта, использование метформина снизило вероятность смертности у пациентов с раком прямой и ободочной кишки на один-четыре уровня на 40%. Метформин также улучшает показатели RFS, OS и CSS у пациентов с раком простаты. Рак предстательной железы является одним из распространенных заболеваний в обществе и второй по значимости причиной смерти среди мужчин. Согласно некоторым данным, метформин может быть использован для лечения рака, такого как рак простаты. Например, в нескольких исследованиях сообщалось об увеличении индекса OS и снижении риска рака простаты из-за применения метформина. Кроме того, согласно исследованию пациентов с раком простаты (ранняя стадия), у пользователей метформина были лучшие OS, CSS и RFO. Согласно анализу пациентов с раком простаты, метформин снизил вероятность рецидива заболевания на 18%. Oliveria и др. Также показали, что применение метформина у пациентов с диабетом снижает риск рака поджелудочной железы. Ruiter и соавторы исследовали риск рака поджелудочной железы у пациентов, принимающих метформин и сульфонилмочевину, и указали, что использование метформина снижает риск рака поджелудочной железы.

Метформин также улучшает RFS ($n = 271$) у пациентов с раком молочной железы; никаких изменений в индексе OS ($n = 2045$) не было зарегистрировано в этой группе населения. Согласно результатам Бодмера и др., Риск рака молочной железы у людей, принимающих метформин более 5 лет, был снижен.⁹⁸ Кроме того, согласно результатам исследований Jiralespnoг и соавторов на пациентов диабетом ($n = 155$) и недиабетических ($n = 2,374$) раком молочной железы, патологическая полная ремиссия (pCR) пациентов, принимающих метформин наряду с химиотерапией, была выше по сравнению с пациентами, которые не получали метформин. Другие связанные исследования также показали, что метформин снизил вероятность развития рака печени на 62% у пациентов с СД 2. Существуют исследования, касающиеся рака головы и шеи, которые показывают увеличение RFS и CSS в результате использования метформина (нет изменений в OS). Это исследование также указывает на увеличение OS при раке легких или увеличение RFS и OS при раке шейки матки или увеличение OS и CSS при раке желудка (также называемом раком желудка). Среди важных факторов, которые приводят к тому, что результаты этих индексов различны, можно указать на различия в характеристиках пациентов, типе опухоли и биологии опухоли. В целом, согласно сообщениям, связанным с статьями, а также моделям на животных и людях, риск развития рака снижается благодаря применению метформина, особенно у пациентов с диабетом.

Резюме клинических исследований исследований влияния метформина на рак

Исследование	Идентификатор исследования	Статус	Пациенты	Период	Лечение	Результаты
Рандомизированное исследование фазы II химиотерапии ± метформин при метастатическом раке поджелудочной железы	NCT01167738 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01167738 ? Term = NCT01167738 & rank = 1	Отменено	<ul style="list-style-type: none"> • (взрослый, взрослый) • Весь секс 	21 июля 2010 г. по декабрь 2014 г.	<ul style="list-style-type: none"> • Другое: плацебо (предоставляется в устной форме) • Препарат: капецитабин, цисплатин, эпирубицин, гемцитабин и метформин 	Панкреатический рак Метформин улучшил PFS пациентов с комбинацией химиотерапии по сравнению с одной только комбинированной химиотерапией
Фаза II, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности комбинации гемцитабина, эрлотиниба и метформина у пациентов с местно-распространенным и метастатическим раком поджелудочной железы	NCT01210911 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01210911 ? Term = NCT01210911 & rank = 1	Завершенный	<ul style="list-style-type: none"> • (взрослый, взрослый) • Весь секс 	С 28 сентября 2010 по февраль 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Другое: плацебо • Препарат: гемцитабин, эрлотиниб, метформин и плацебо 	Панкреатический рак Метформин улучшил PFS пациентов

Резюме клинических исследований исследований влияния метформина на рак

<p>Перспективное исследование метформина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы</p>	<p>NCT01215032 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01215032 ? Term = NCT01215032 & rank = 1</p>	<p>Отменено</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Весь секс • 106 (первоначальная предполагаемая регистрация) • Ребенок, взрослый, пожилой, взрослый • мужчина 	<p>С 4 октября 2010 по январь 2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин (принимается внутрь два раза в день каждый 28-дневный цикл, в течение 12 циклов) 	<p>Рак простаты</p>	<p>Метформин улучшил ПСА пациентов</p>
<p>Фаза II исследования на одной руке для изучения влияния метформина на метаболизм рака у пациентов с ранней стадией рака молочной железы, получающих неoadъювантную химиотерапию</p>	<p>NCT01266486 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01266486 ? Term = NCT01266486 & rank = 1</p>	<p>Завершенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 41 (взрослый, пожилой, взрослый) • Весь секс 	<p>С 23 декабря 2010 по май 2014</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин (пролонгированное высвобождение метформина 1500 мг один раз в день в течение 14–21 дней) 	<p>Рак молочной железы</p>	<p>Метформин активирует AMPK и снижает уровни 4E-BP и S6K</p>

Резюме клинических исследований исследований влияния метформина на рак

<p>Рандомизированная фаза II, двойное слепое испытание стандартной химиотерапии метформином (против плацебо) у женщин с метастатическим раком молочной железы, получающих химиотерапию первой, второй, третьей или четвертой линии с режимами на основе антрациклина, таксана, платины, капецитабина или винорелбина</p>	<p>NCT01310231 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01310231 ? Term = NCT01310231 & rank = 1</p>	<p>Завершенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 40 • От 18 до 75 лет (взрослый, взрослый) • женский 	<p>С 18 февраля 2011 г. по 14 июля 2016 г.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин (метформин в дозе 850 мг в дополнение к стандартной химиотерапии) • Другое: плацебо (плацебо в дополнение к стандартной химиотерапии) 	<p>Метастатический рак молочной железы</p>	<p>Метформин улучшил общий уровень ответа пациентов (ORR)</p>
<p>Фаза II исследования по оценке эффективности комбинации метформина и неoadъювантной радиохимиотерапии в лечении местно-распространенного рака прямой кишки</p>	<p>NCT02437656 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437656 ? Term = NCT02437656 & rank = 1</p>	<p>Завершенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 60 • 18 лет и старше (взрослый, пожилой, взрослый) • Весь секс 	<p>С 5 мая 2015 по март 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин (850 мг 2 раза / сут и 850 мг 3 раза / сут) 	<p>Рак прямой кишки</p>	<p>Метформин улучшил сохранность сфинктера пациентов (SPR)</p>
<p>Клинико-биологические эффекты метформина при ранней стадии рака молочной железы</p>	<p>NCT00897884 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00897884 ? Term = NCT00897884 & rank = 1</p>	<p>Завершенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 40 • От 18 до 70 лет (взрослый, взрослый) • женский 	<p>С 8 мая 2009 по июль 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин (таблетка 500 мг, принимается 3 раза в день в течение 2–3 недель) 	<p>Рак молочной железы</p>	<p>Метформин может снизить скорость пролиферации клеток в опухолевой ткани</p>

Резюме клинических исследований исследований влияния метформина на рак

<p>Фаза II исследования по оценке эффективности комбинации метформина и неoadъювантной радиохимиотерапии в лечении местно-распространенного рака прямой кишки</p>	<p>NCT02437656 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437656 ? Term = NCT02437656 & rank = 1</p>	<p>Завершенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 60 • 18 лет и старше (взрослый, пожилой, взрослый) • Весь секс 	<p>С 5 мая 2015 по март 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин (850 мг 2 раза / сут и 850 мг 3 раза / сут) 	<p>Рак прямой кишки</p>	<p>Метформин улучшил сохранность сфинктера пациентов (SPR)</p>
<p>Клинико-биологические эффекты метформина при ранней стадии рака молочной железы</p>	<p>NCT00897884 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00897884 ? Term = NCT00897884 & rank = 1</p>	<p>Завершенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 40 • От 18 до 70 лет (взрослый, взрослый) • женский 	<p>С 8 мая 2009 по июль 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин (таблетка 500 мг, принимается 3 раза в день в течение 2–3 недель) 	<p>Рак молочной железы</p>	<p>Метформин может снизить скорость пролиферации клеток в опухолевой ткани</p>
<p>Фаза I испытания лапатиниба в сочетании с 1) сиролимусом или 2) метформином при распространенном раке</p>	<p>NCT01087983 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01087983 ? Term = NCT01087983 & rank = 1</p>	<p>Завершенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 118 • Ребенок, взрослый, пожилой, взрослый • Весь секс 	<p>15 марта 2010 года по сентябрь 2015 года</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: лапатиниб (начальная пероральная доза 500 мг в сутки в течение 21 года) • Препарат: сиролимус (начальная пероральная доза 1 мг в день) • Препарат: метформин (пероральная доза 1000 мг в день) 	<p>Расширенные формы рака</p>	<p>Лапатиниб при использовании в сочетании с метформином будет оказывать благоприятное воздействие при распространенном раке</p>

Резюме клинических исследований исследований влияния метформина на рак

<p>Предоперационное исследование метформина у пациентов с операбельным раком молочной железы</p>	<p>NCT00984490 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00984490 ? Term = NCT00984490 & rank = 1</p>	<p>Отменено</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 30 (первоначальная предполагаемая регистрация) • 18 лет и старше (взрослый, пожилой, взрослый) • Не предоставлен 	<p>С 24 сентября 2009 по июль 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин (метформин: 850 мг перорально два раза в день в течение 7–21 дня, отменен за 24–36 ч до операции) • Другое: лабораторный анализ биомаркеров (сбор крови и тканей для определения биологического эффекта метформина in situ) 	<p>Рак молочной железы</p>	<p>Метформин изменяет пролиферацию (Ki67) и апоптоз до и после лечения у женщин с операционным раком молочной железы I или II стадии.</p>
<p>APhase II оценка метформина, направленная на раковые стволовые клетки для предотвращения рецидива у пациентов с ПС / III / IV стадией яичников, маточной трубы и первичного рака брюшины</p>	<p>NCT01579812 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01579812 ? Term = NCT01579812 & rank = 1</p>	<p>Завершенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 90 • От 19 до 79 лет (взрослый, взрослый) • женский 	<p>30 марта 2012 года по июнь 2017 года</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин 	<p>Яичник, маточная труба и первичный рак брюшины</p>	<p>Метформин улучшил RFS пациентов</p>

Резюме клинических исследований исследований влияния метформина на рак

<p>APhase II исследование метформина плюс модифицированный FOLFOX 6 у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы</p>	<p>NCT01666730 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01666730 ? Term = NCT01666730 & rank = 1</p>	<p>Активный, не вербовка</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 50 • 18 лет и старше (взрослый, пожилой, взрослый) • Весь секс 	<p>14 августа 2012 года по март 2019 года (предполагаемая дата завершения исследования)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин (перорально), оксалиплатин, лейковорин кальций и фторурацил (перорально) • Другое: лабораторный анализ биомаркеров, корреляционные исследования 	<p>1. Ацинарно-клеточная аденокарцинома поджелудочной железы 2. Проточно-клеточная аденокарцинома поджелудочной железы 3. Рецидив рака поджелудочной железы 4. Стадия IV рака поджелудочной железы</p>	<p>Метформин улучшил PFS и OS пациентов</p>
<p>Исследовательское исследование метформина с или без рапамицина в качестве поддерживающей терапии после индукционной химиотерапии у пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы</p>	<p>NCT02048384 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02048384 ? Term = NCT02048384 & rank = 1</p>	<p>Активный, не вербовка</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 22 • 18 лет и старше (взрослый, пожилой, взрослый) • Весь секс 	<p>23 января 2014 г. по декабрь 2020 г.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: только метформин • Препарат: рапамицин + метформин 	<p>Метастатическая аденокарцинома поджелудочной железы</p>	<p>Метформин ингибирует активность mTOR мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) субъектов, получавших метформин с рапамицином или без него</p>

Резюме клинических исследований исследований влияния метформина на рак

Фаза II исследования метформина в когорте рака предстательной железы перед простатэктомией

[NCT01433913](#)
(ссылка)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433913> ? Term = [NCT01433913](#) & rank = 1

Завершенный

- 20
- 18 лет и старше (взрослый, пожилой, взрослый)
- мужчина

9 сентября 2011 года по апрель 2014 года

- Препарат: метформин и плацебо (перорально)
- Другое: лабораторный анализ биомаркеров, корреляционные исследования

1. Аденокарцинома предстательной железы
2. Рецидив рака предстательной железы
3. Рак предстательной железы I стадии
4. Рак предстательной железы IIА стадии
5. Рак предстательной железы IIВ стадии

без него

Метформин оказывает влияние на апоптоз, регуляцию клеточного цикла, регуляцию mTOR, ангиогенез и активацию AMPK, что приводит к предотвращению роста раковых клеток

Резюме клинических исследований исследований влияния метформина на рак

<p>Влияние добавления метформина гидрохлорида на прогноз пациентов с В-клеточным предшественником (Ph + отрицательный) острого лимфобластного лейкоза с высокой экспрессией гена ABCB1</p>	<p>NCT03118128 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03118128 ? Term = NCT03118128 & rank = 1</p>	<p>Завершенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 102 • От 18 до 70 лет (взрослый, взрослый) • Весь секс 	<p>С 1 января 2015 года по 1 декабря 2016 года</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин (метформин 850 мг ПО три раза в день плюс преднизон в одном 7-дневном цикле в качестве предварительной обработки и в течение 28 дней индукционной ремиссии, консолидационной терапии и поддерживающей терапии) 	<p>Острый лимфобластный лейкоз</p>	<p>Благотворное влияние метформина на частоту рецидивов и RFS пациентов</p>
<p>А. Фаза I изучения темсиrolимуса в сочетании с метформином при запущенных солидных опухолях.</p>	<p>NCT00659568 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00659568 ? Term = NCT00659568 & rank = 1</p>	<p>Завершенный</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 28 • 18 лет и старше (взрослый, пожилой, взрослый) • Весь секс 	<p>15 апреля 2008 г. по февраль 2010 г.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин гидрохлорид • Препарат: темсиrolимус 	<p>1. Рак молочной железы 2. Рак эндометрия 3. Рак почки 4. Рак легкого 5. Лимфома 6. Сolidная опухоль у взрослых неуточненная, протокол специфический</p>	<p>Метформин улучшал выживаемость пациентов и обладает противоопухолевой активностью, включая скорость реакции опухоли и время до прогрессирования</p>

Фаза II исследования метформина и 5-фторурацила у пациентов с запущенным колоректальным раком, ранее получавших химиотерапию на основе оксалиплатина и иринотекана	NCT01941953 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941953 ? Term = NCT01941953 & rank = 1	Завершенный	<ul style="list-style-type: none"> • 50 • 16 лет и старше (ребенок, взрослый, пожилой, взрослый) • Весь секс 	С 4 сентября 2013 г. по ноябрь 2014 г.	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин и фторурацил (метформин 850 мг перорально 2 раза в день плюс 5FU 425 мг / м2 + лейковорин 50 мг в / в в неделю) 	Метастатический колоректальный рак	Метформин улучшил ОС пациентов и ПФС
Пилотное исследование метформина как агента химиопрофилактики при немелкоклеточном раке легкого	NCT01717482 (ссылка) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01717482 ? Term = NCT01717482 & rank = 1	Активный, не вербовка	<ul style="list-style-type: none"> • 24 • 18 лет и старше (взрослый, пожилой, взрослый) • Весь секс 	С 25 октября 2012 года по июнь 2019 года	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат: метформин • Другое: компаратор плацебо (стандарт наблюдения за состоянием ухода) 	1. Легочные новообразования 2. Карцинома, немелкоклеточное легкое	Метформин снизил уровень Ki67

Обнаружены противоопухолевые свойства у десятков неонкологических препаратов



22 января 2020 г.



Совместные усилия ученых из нескольких исследовательских центров США по выявлению противоопухолевых свойств у препаратов, не используемых в онкологии, оказались невероятно успешными. Такие свойства были обнаружены у 49 лекарственных средств.

Исследователи из Онкологического института Дана-Фарбер совместно с коллегами из Массачусетского технологического института и нескольких других исследовательских центров США, по их признанию, никак не ожидали такого блестящего результата, когда приступали к новому исследованию.

Авторы публикации в январском выпуске журнала *Nature Cancer* проделали титаническую работу. Они проверили эффективность 578 существующих лекарственных средств, которые не применяются в онкологии, при воздействии такими препаратами на раковые клетки 578 линий, которые были выделены из злокачественных опухолей 24 типов.

Авторы этого исследования впервые установили, что 49 наименований лекарственных препаратов обладали выраженной цитостатической активностью. Еще у 103 лекарств была обнаружена противоопухолевая активность меньшей степени, но тоже заслуживающая внимания с точки зрения синтеза новых препаратов путем модификации существующих.

Все исследованные лекарства либо зарегистрированы в США, либо имеют хороший профиль безопасности. Это значительно приблизит начало клинических исследований с участием пациентов онкологических клиник.

Авторы сообщают, что в ходе этого исследования они обнаружили у некоторых препаратов ранее неизвестные механизмы уничтожения опухолевых клеток. Такими препаратами, в частности, оказались противодиабетические средства, содержащие ванадий, и дисульфирам, применяемый для лечения алкогольной зависимости.

Рак лёгких и интегративная медицина

TABLE 1. FOODS AND SUPPLEMENTS THAT MAY BE BENEFICIAL OR HARMFUL IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

	<i>Recommended</i>	<i>Avoid</i>
Foods	<p>Fruits^{11,12} Nonstarchy vegetables (green leafy vegetables, nonstarchy root vegetables, tubers, and carrots)^{11,12} Foods high in carotenoids (carrots, cantaloupe, sweet potatoes, tomatoes, pumpkins, spinach, apricots)^{11,13} Foods high in selenium (Brazil nuts, cremini mushrooms, tuna, halibut, salmon, scallops, organic eggs, shiitake mushrooms, barley, grass-fed beef, turkey)¹¹ Foods high in quercetin (capers, dill, kale, buckwheat, sweet potatoes, apples)^{14,15} Green tea⁸³ Spices: turmeric,⁸⁴ black cumin⁸⁵ Soy⁸⁶ Garlic⁸⁷ Pomegranate⁸⁸</p>	<p>Red meat^{11,16} Processed meat^{11,16} Diets high in Glycemic Index⁸⁹</p>
Supplements	<p>Astragalus^{47,48} Omega 3 (EPA:DHA ≥4:1)^{36–41} Curcumin⁸⁴ Ginseng⁹⁰ <i>Trametes versicolor</i>^{49,50} Homeopathic remedies^{73,78–82} Melatonin^{42–46} Vitamin D (early stage)^{30–34} Probiotics^{68–71}</p>	<p>Selenium¹¹ Vitamin A¹¹ β-carotene^{11,22} Vitamin D (advanced stage)³⁵</p>



PMC

[продвинутый](#) [Список журналов](#)

Поиск

[Помогите](#)[Список журналов](#) > [F1000Res](#) > [ст.7; 2018](#) > [PMC5989150](#)

F1000Research

Publish fast. Openly. Without restrictions.

Версия 1. [F1000Res](#) . 2018; 7: F1000 Факультет Rev-689.

PMCID: PMC5989150

Опубликовано 1 июня 2018 года. Doi: [10.12688/f1000research.14127.1](#)PMID: [29904587](#)

Индол-3-карбинол: растительный гормон, борющийся с раком

[Элла Кац](#) , Концептуализация , Написание - Подготовка оригинального проекта , Написание - Обзор и редактирование , ^{1,2} [София Нисани](#) , Расследование , Написание - Обзор и редактирование , ¹ и [Даниэль А. Шамовиц](#) , Администрация проекта , Надзор , Написание - Подготовка оригинального проекта , Написание - Обзор и редактирование . ¹

[Информация](#) > [об](#) > [авторе](#) > [Примечания к статье](#) > [Авторские права и информация об ответственности](#) [Отказ от ответственности](#)

Эта статья [цитировалась](#) другими статьями в PMC.

Форматы:

[Статья](#) | [PubReader](#) | [ePub \(бета\)](#) | [PDF \(866 КБ\)](#) | [цитирование](#)

Поделиться

[facebook](#) [щебет](#) [Google+](#)

Сохранить предметы

★ Добавить в избранное

Похожие статьи в PubMed

Продукт расщепления глюкозинолата индол-3-карбинол действует как антагонист ауксина в корнях Arab [Завод J. 2015]

Предполагаемые механизмы действия индол-3-карбинола в профилактике колоректально [Эксперт Opin Ther Targets. 2008]

Ослабление канцерогенеза и механизм, лежащий в основе влияния индол-3-карбинола и его ме [Adv Pharmacol Sci. 2014]

Онкогематология

Table 1. Hematological Cancers – Foods and Supplements

Hints for possible benefit

Leukemia	Lymphoma	Myeloma
<ul style="list-style-type: none"> • Plant based diet • Reduce sugar, sodas and sweets • Citrus fruits • Carrots • Pomegranates • Green Tea • Curcumin • Black Cumin 	<ul style="list-style-type: none"> • Plant based diet • Reduce sugar, sodas and sweets • High intake of vegetables • Avoid milk and dairy • Reduce Red meat • Reduce Processed meat • Garlic • Green Tea • Curcumin • Chocolate 	<ul style="list-style-type: none"> • Plant based diet • Reduce sugar, sodas and sweets • Reduce Red meat • Reduce Processed meat • Green Tea • Curcumin
<p style="text-align: center;"><u>Supplements</u></p> <p style="text-align: center;">MCP</p> <p style="text-align: center;">Probiotics</p> <p style="text-align: center;">Ashwagandha</p> <p style="text-align: center;">Omega 3</p>	<p style="text-align: center;"><u>Supplements</u></p> <p style="text-align: center;">Probiotics</p> <p style="text-align: center;">Ashwagandha</p> <p style="text-align: center;">Omega3</p>	<p style="text-align: center;"><u>Supplements</u></p> <p style="text-align: center;">MCP</p> <p style="text-align: center;">Probiotics</p> <p style="text-align: center;">Omega 3</p>

Nutrition (Prostate Cancer)

- Not listed as an obesity-associated CA; obesity associated with more aggressive CaP
- Plant-based diet recommended in view of + association with animal fat, red meat, dairy and energy from alcohol and sugar; eggs implicated
- Fish may be protective
- Lycopene, cruciferous glucosinolates, soy isoflavones, green tea catechins and pomegranate polyphenols all appear beneficial

Supplements (Prostate Cancer)

- Whole foods best source of nutrients
- SELECT quenched enthusiasm for embracing supplements as CaP prophylaxis
- Vitamin D complex; higher levels may ↑ risk CaP; lower levels may ↑ metastases
- Hormonally active D3- calcitriol- studied to lower PSA velocity with mixed results
- Calcium also complex; high intake of dairy and total dietary Ca++ may ↑ risk CaP
- Ca++ supplements appear to ↑ risk of fatal CaP

More Supplements (Prostate Cancer)

- Omega 3 fatty acids likely beneficial despite concern raised by SELECT dataset analysis
- Pomegranate polyphenols may be best delivered as a capsule to avoid juice sugar load
- Modified citrus pectin may be useful in slowing PSA doubling time per ongoing uncontrolled trial
- Zyflamend™ and Pomi-T® have shown positive results

Lifestyle (Prostate Cancer)

- Physical activity- job-related and recreational inconsistently associated with ↓ risk CaP
- Regular vigorous activity in men <65 lowers overall risk and risk of aggressive disease
- In men with CaP, post-diagnosis PA lowered risk of CaP-related and all cause mortality
- Studies evaluating effect of PA on bone density and risk of PA in men with osseous metastases unremarkable

Complementary Therapies

- Two studies evaluated acupuncture for hot flashes secondary to androgen deprivation
- 9/22 (41%) reported >50% ↓ in hot flash scores with associated improvements in QOL and sleep quality
- 14 men receiving AP twice a week for 4 weeks reported benefit in hot flash scores at 2 and 6 weeks as well as 8 months after enrollment

More Complementary Therapies

- Feasibility study of complementary therapy during radiation randomized 18 men each to SOC, Reiki therapy or relaxation response therapy with cognitive restructuring
- Trial too small for effectiveness endpoints but RRT group showed significant improvement in FACT-G QOL score
- For patients classified as anxious at baseline, improvement seen in both RRT and Reiki groups

Mind/Body

- Men with early stage CaP randomized to 8-week MBSR training (N=24) or attention control arm (N=19) in a pilot feasibility trial
- 47% men approached elected to participate
- MBSR participants with significant ↓ in CaP anxiety and uncertainty intolerance as well as ↑ in mindfulness, global mental health and posttraumatic growth
- Prior study of MBSR with yoga in 10 men found ↓ stress over 1 yr study period and ↓ cortisol, proinflammatory cytokines and systolic blood pressure

A Truly Integrative Intervention

- Ornish regimen offered in an RCT to men with low or favorable intermediate risk CaP choosing not to undergo conventional therapy
- Vegan diet with ~10% calories from fat
- Supplemented with soy, fish oil (3 g), vitamin E (400 IU), selenium (200 mcg), vitamin C (2 g)
- 30 min walk 6 days a week ☑ Stress managed with gentle yoga-based activity, breathing, meditation, imagery and progressive relaxation 1 hr daily
- Weekly 1 hr support group to enhance adherence
- Control patients asked not to make diet and lifestyle Δ 's

Truly Integrative Intervention Results

- PSA dropped 4% in Ornish regimen group and rose 6% in controls (P=0.016)
- After 12 mos, 6/49 control and 0/43 Ornish pts elected conventional care; at 24 mos, 13/49 and 2/43 (P< 0.05)
- Experimental arm demonstrated significant improvements in wt, abdominal obesity, bp, lipids
- Modulated expression of genes critical to tumorigenesis seen in Ornish regimen men
- Increase in relative telomere length after 5 yrs of f/u

Putting It All Together

- Organic, plant-based, antioxidant-rich, anti-inflammatory, whole foods diet
- Increased lycopene, soy, polyphenolic compounds
- Reduced saturated fats
- Regular program of vigorous PA to facilitate healthy body weight
- Judicious use of supplements
- Consider benefits of yoga with implementation of stress reduction by initiating meditation practice
- Traditional Chinese medicine useful for symptom management and overall balance

Увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов после курсового лечения методами интегративной онкологии по сравнению с результатами традиционной терапии по данным Национального Института Рака США

20+

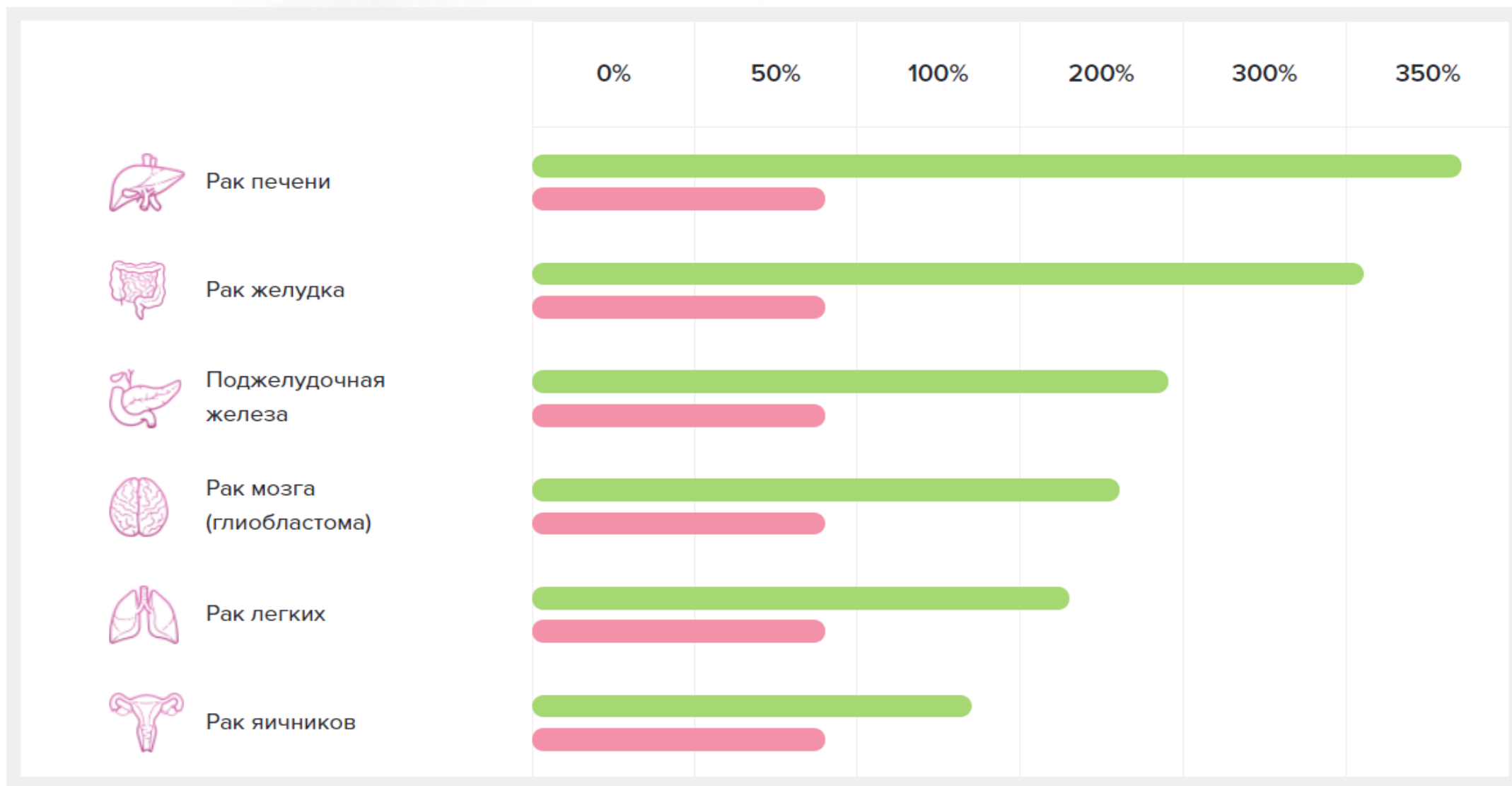
Пациентов
в день

55+

Направлений
в месяц

600+

Пациентов
перевезено
трансфером



«Но выживет ли пациент, помрет — им наплевать.

А у меня, видите ли, есть маленькое хобби —
непростительное, согласен, — я стараюсь сохранить
человеку жизнь»

Марио Пьюзо

"Крестный отец".