



# МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ РЕЖИМОВ ИХ ВВЕДЕНИЯ<sup>1</sup>

Н. А. Бабушкина<sup>(1)</sup>, Л. А. Островская<sup>(2)</sup>, В. А. Рыкова<sup>(2)</sup>, М. М. Фомина<sup>(2)</sup>,  
Н. В. Блюхтерова<sup>(2)</sup>, Е. Б. Бурлакова<sup>(2)</sup>, А. В. Кулешова<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> *Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова, г. Москва;*

<sup>(2)</sup> *Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля, г. Москва;*

<sup>(3)</sup> *Московский институт радиотехники, электроники и автоматики*

Методом математического моделирования проведена оценка эффективности применения противоопухолевого препарата — доксорубина — в терапевтической и сверхмалых дозах в отношении экспериментальной опухоли мышей (карциномы Льюис). Получена бимодальная зависимость “доза—эффект”. Показано, что введение сверхмалых доз цитостатика приводит к изменению параметров модели роста опухоли относительно контроля. Рассмотрены различные подходы к объяснению механизмов действия лекарственных препаратов в сверхмалых дозах.

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение любого патологического состояния требует не только подбора адекватного препарата или комбинации лекарственных средств, но и разработки оптимальной схемы их применения. Для управления этим процессом необходимо количественно оценить ответную реакцию объекта лечения на введение препарата, выражаемую обычно в виде зависимости “доза—эффект”. В качестве дозы можно рассматривать любое количественно определенное воздействие в соответствии с применяемым способом лечения. Показателями эффекта могут служить различные характеристики, отражающие изменение состояния объекта в процессе лечения.

Противоопухолевые препараты, как правило, применяются в области доз, близких к максимально переносимым. Действие препаратов в этом диапазоне доз характеризуется пропорциональной зависимостью эффекта от дозы. Необходимость “высокодозовой” терапии обусловлена недостаточной избирательностью действия

большинства современных цитостатиков, которые в стандартных терапевтических дозах наряду с поражающим действием на опухоль вызывают токсические нарушения в различных системах организма и приводят к развитию нежелательных побочных явлений.

В литературе накоплен обширный фактический материал, свидетельствующий о биологических эффектах лекарственных препаратов в сверхмалых дозах [1—14]. Проблема изучения сверхмалых доз (СМД) лекарственных соединений, в первую очередь, противоопухолевых препаратов, заслуживает особого внимания как с точки зрения исследования фундаментальных механизмов их действия, так и для разработки новых научно-обоснованных подходов к оптимизации терапевтических воздействий.

На протяжении ряда лет в Институте биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН ведутся исследования данной проблемы. Экспериментально доказана биологическая активность ряда цитостатиков — нитрозометилмочевины, циклофосфана, доксорубина — при их применении в диапазоне СМД  $10^{-5}$ — $10^{-20}$  М (1 М = 1 моль/л) в отношении экспериментальной опухолевой модели — карциномы легких Льюис [12—14]. Установлено, что направленность и выраженность биологического эффекта цитостатиков в области СМД зависит как от природы

<sup>1</sup> Работа доложена на Научных чтениях памяти профессора А. М. Петровского, Москва, Ин-т проблем управления, 17 марта 2005 г.

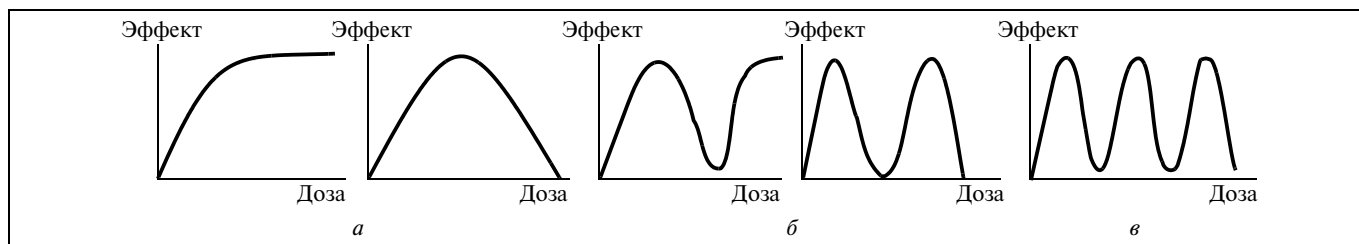


Рис. 1. Виды зависимостей “доза — эффект” для различных препаратов и биологически активных веществ в сверхмалых дозах: *a* — мономодальные; *b* — бимодальные; *v* — полимодальная

действующего агента, так и от дозы препарата и штамма опухоли. Обнаружена способность цитостатиков (нитрозометилмочевины, доксорубина) оказывать в СМД противоопухолевый эффект, сопоставимый с активностью препаратов в стандартных дозах ( $10^{-2}$ – $10^{-3}$  М) [12–14].

Однако, как показали многочисленные эксперименты [1], при использовании препаратов в области сверхмалых доз характер дозовой зависимости принципиально меняется, приобретает вид так называемых “полимодальных” кривых (рис. 1), и получаемый эффект при равномерном снижении дозы может меняться от положительного до нулевого или даже отрицательного эффекта, выражающегося в стимуляции роста опухоли. Наличие столь сложных “полимодальных” дозовых зависимостей требует большой точности в определении эффективной дозы, так как даже незначительное отклонение от нее может привести к прямо противоположному эффекту либо к отсутствию эффекта. До настоящего времени нет общепринятой теории для описания механизмов, лежащих в основе действия СМД, которая позволила бы объяснить и построить “полимодальные” дозовые зависимости. Поэтому они строятся экспериментальным путем. В результате проводимых исследований накоплен обширный экспериментальный материал в виде кинетических кривых изменения размеров опухоли в отсутствие воздействия и после него для различных режимов химиотерапии [12–14]. Этот материал позволяет применить метод математического моделирования для описания роста опухоли и получения параметров, которые могут служить критерием оценки результата воздействия препарата на опухоль, и для построения зависимости эффекта от дозы.

Применительно к онкологии практическая направленность такого рода исследований состоит в отходе от концепции “высокодозовой” терапии и попытке разработки методов применения известных цитостатиков в сверхмалых дозировках, способных обеспечить ингибирование опухолевого роста без развития токсических побочных явлений.

## 1. ОПИСАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РОСТА ОПУХОЛИ

В общем виде процесс роста опухоли описывался дифференциальным уравнением:

$$\partial X/\partial t = \lambda(t) \cdot X(t), \quad (1)$$

где  $X(t)$  — размер опухоли,  $t$  — время,  $\lambda(t)$  — параметр, характеризующий скорость роста опухоли.

Выбор функции  $\lambda(t)$  определялся по экспериментальным кривым роста опухоли методом регрессионного анализа в системе MATLAB 6.1. Кривые роста карциномы Льюис имеют S-образной вид с насыщением и для их описания используется функция Гомпертца, которая и была принята в качестве модели [15–17]:

$$X(t) = X_0 \cdot \exp(\alpha[1 - \exp(-\beta t)]), \quad (2)$$

где  $X_0$  — начальный размер опухоли,  $\alpha$  и  $\beta$  — параметры роста опухоли.

Это уравнение получается путем решения уравнения (1) при  $\lambda(t) = \alpha\beta \cdot \exp(-\beta t)$ . Точность приближения расчетных и экспериментальных кривых оценивалась по значению среднего квадратичного отклонения (с. к. о.) методом наименьших квадратов (см. таблицу).

Как известно, введение препарата в терапевтических дозах приводит к гибели определённой части популяции опухолевых клеток, что вызывает временное уменьшение размеров опухоли, после чего ее рост возобновляется. В связи с тем, что погибшие клетки выводятся из организма в течение нескольких суток после их гибели,

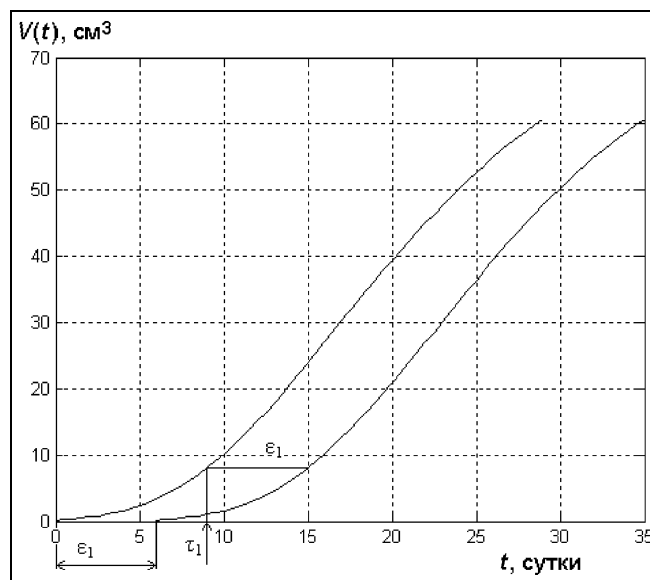


Рис. 2. Теоретические кривые роста опухоли в контроле и после введения препарата:

$\tau_1$  — момент первого введения препарата;  $\varepsilon_1$  — задержка роста опухоли;  $V$  — объем опухоли



уменьшение размеров опухоли происходит позднее момента введения и зависит от дозы препарата. Согласно принятой методике [18], при изучении противоопухолевой эффективности препарата степень уменьшения размеров опухоли оценивается по отношению ее размеров после введения препарата в опытной группе ( $P_{оп}$ ) к ее размерам в контрольной группе ( $P_k$ ). Отношение  $P_{оп}/P_k$ , % является количественной оценкой уменьшения размеров опухоли в некоторый фиксированный момент времени после терапевтического воздействия. Учитывая, что рост опухоли после проведенной терапии возобновляется со сдвигом по времени относительно контрольной кривой, длительность которого отражает эффективность лечения, значение длительности задержки роста опухоли также можно использовать для оценки эффективности химиотерапевтического воздействия [16, 17].

Приняв допущение о мгновенности гибели опухолевых клеток при введении препарата, можно описать рост опухоли после воздействия уравнением Гомпертца со сдвигом во времени на величину  $\varepsilon$ :

$$X(t) = X_0 \cdot \exp(\alpha[1 - \exp(-\beta(t - \varepsilon))]), \quad (3)$$

где  $\varepsilon$  — длительность задержки роста опухоли, которая оценивалась по экспериментальным кривым ее роста по завершении переходного периода после введения препарата (рис. 2). Этот параметр удобен для моделирования и позволяет вычислять число погибших клеток при введении препарата в зависимости от дозы  $D$  [16, 17].

Кроме параметра  $\varepsilon(D)$ , эффективность химиотерапевтического воздействия оценивалась на основании анализа параметров  $\alpha$  и  $\beta$ , значения которых отражают скорость процесса роста опухоли и ее конечный размер.

### Значения параметров функции Гомпертца для роста опухоли в контроле и при различных режимах введения доксорубина

Параметры	Контроль	Доза $D, M$				
		$1,4 \cdot 10^{-3}$	$10^{-5}$	$10^{-10}$	$10^{-15}$	$10^{-20}$
<i>Однократное введение</i>						
Моменты введения, сут	0	1				
Среднее время задержки, сут	—	5,26	6,62	5,36	5,61	7,03
Параметры Гомпертца:						
$\alpha$	6,08	6,16	6,24	8,71	7,99	9,52
$\beta$ , сут $^{-1}$	0,06	0,06	0,09	0,10	0,16	0,12
$X_\infty$ , г	20,42	17,87	8,24	11,38	3,84	9,52
С. к. о.	0,0102	0,0057	0,0034	0,0384	0,0000	0,0290
<i>Трехкратное введение</i>						
Моменты введения, сут	0	1; 8; 15				
Среднее время задержки, сут	—	1,17	-0,17	0,11	-0,22	-0,10
Параметры Гомпертца:						
$\alpha$	6,08	3,37	5,45	5,65	5,90	5,38
$\beta$ , сут $^{-1}$	0,06	0,10	0,09	0,10	0,10	0,10
$X_\infty$ , г	20,42	2,20	6,82	6,21	7,45	6,21
С. к. о.	0,0102	0,0004	0,0193	0,0076	0,0508	0,0140
<i>Четырехкратное введение</i>						
Моменты введения, сут	0	1; 5; 9; 13				
Среднее время задержки, сут	—	3,44	-1,39	0,48	0,11	2,29
Параметры Гомпертца:						
$\alpha$	6,08	3,76	5,49	5,41	5,77	4,36
$\beta$ , сут $^{-1}$	0,06	0,08	0,10	0,10	0,10	0,09
$X_\infty$ , г	20,42	3,34	7,62	6,02	6,35	4,13
С. к. о.	0,0102	0,0131	0,0174	0,0093	0,0087	0,0047
<i>Пятикратное введение</i>						
Моменты введения, сут	0	1; 2; 3; 4; 5				
Среднее время задержки, сут	—	3,07	1,60	1,22	1,29	2,41
<i>После 5-го введения</i>						
Параметры Гомпертца:						
$\alpha$	6,08	4,64	4,34	4,69	4,37	4,22
$\beta$ , сут $^{-1}$	0,06	0,13	0,11	0,17	0,14	0,12
$X_\infty$ , г	20,42	2,38	2,87	1,67	2,07	2,40
С. к. о.	0,0102	0,0018	0,0010	0,0028	0,0015	0,0012

Параметр  $\alpha$  связывает начальный размер опухоли  $X_0$  с конечным ее размером  $X_\infty$ , к которому стремится величина  $X(t)$  (см. уравнение (2)) при  $t \rightarrow \infty$ ,  $X_\infty = X_0 \cdot \exp \alpha$ . Учитывая, что конечная цель химиотерапевтического воздействия на опухоль состоит в уменьшении ее размеров в перспективе на удаленные сроки, параметр  $X_\infty$  также рассматривался в качестве показателя эффективности проведенной терапии.

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальные исследования по оценке эффективности различных режимов применения доксорубицина в стандартных терапевтических дозах и в сверхмалых дозах проводились в Институте биохимической физики и были доложены на III Международном симпозиуме “Механизмы действия сверхмалых доз” в Москве, 3–4 декабря 2002 г., а также опубликованы в различных журналах [12–14].

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 400 мышках, самках BDF1, массой 18–20 г (питомник “Столбовая”). Экспериментальной опухолью моделью служила карцинома легких Льюис, перевиваемая в соответствии со стандартной методикой измельченными фрагментами опухолевой ткани под кожу бока животного.

Доксорубицин вводился в диапазоне доз сверхнизких концентраций —  $10^{-5}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-15}$  и  $10^{-20}$  М, а также в стандартных терапевтических дозах, составляющих 2 мг/кг ( $0,35 \cdot 10^{-3}$  М) в случае пятикратного ежедневного применения препарата и 8 мг/кг ( $1,4 \cdot 10^{-3}$  М) при всех остальных изучавшихся режимах применения цитостатика.

Исследовано четыре схемы применения препарата:

- однократно;
- трехкратно с интервалом 6 суток между введениями препаратов;
- четырехкратно с интервалом в 4 суток между введениями препаратов;
- пятикратно, ежедневно.

При всех изученных схемах применения доксорубицин вводился внутривенно, начиная со следующих суток после перевивки опухоли, в виде водного раствора объемом 0,2 мл. Растворы препарата готовились методом последовательного многократного разведения с перемешиванием [12–14].

Исследовалась кинетика изменения размеров опухоли у контрольных и леченных животных. С этой целью на протяжении развития опухолевого процесса измерялись два взаимно перпендикулярных размера опухолевого узла (длина  $a$  и ширина  $b$ ). Объем опухоли вычислялся по размерам опухолевого узла как  $0,5ab^2$ , в соответствии с принятыми методическими рекомендациями по изучению активности противоопухолевых препаратов [18]. Учитывая, что плотность опухоли равен  $1 \text{ г/см}^3$ , вычисляемый объем опухоли принимался равным массе опухоли в граммах. Экспериментальная точка на кинетической кривой роста опухоли вычислялась как среднее арифметическое по группе из 6–8 животных. Раз-

брос значений массы опухоли в группе составлял не более 10 % от среднего.

### 2.1. Однократное введение

Анализ параметров функции Гомпертца показал, что при введении стандартной терапевтической дозы параметры  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $X_\infty$  не изменяют своих значений по сравнению с контролем (см. таблицу). Это согласуется с результатами исследований кинетических кривых роста различных солидных опухолей после введения цитостатических препаратов при “высокодозовой” терапии [16]. В отличие от терапевтической дозы, однократное введение всех рассмотренных СМД приводит к возрастанию параметров  $\alpha$  и  $\beta$  и снижению конечного размера  $X_\infty$  опухоли по сравнению с контролем примерно в 5 раз. Возрастание параметра  $\alpha$ , согласно выражению  $X_\infty = X_0 \cdot \exp \alpha$ , должно приводить к увеличению конечного размера опухоли  $X_\infty$  при неизменном ее начальном размере  $X_0$ . Наблюдаемое уменьшение значения  $X_\infty$ , по-видимому, можно объяснить снижением значения  $X_0$ , что требует дополнительного экспериментального подтверждения.

Длительность задержки роста опухоли  $\varepsilon(D)$  как для терапевтической, так и для всех рассматриваемых СМД изменяется в пределах от 5 до 7 сут, что свидетельствует о сопоставимости эффектов их применения. Построенная зависимость “доза–эффект” имеет бимодальный характер (рис. 3, а) при наибольшей эффективности дозы  $10^{-20}$  М.

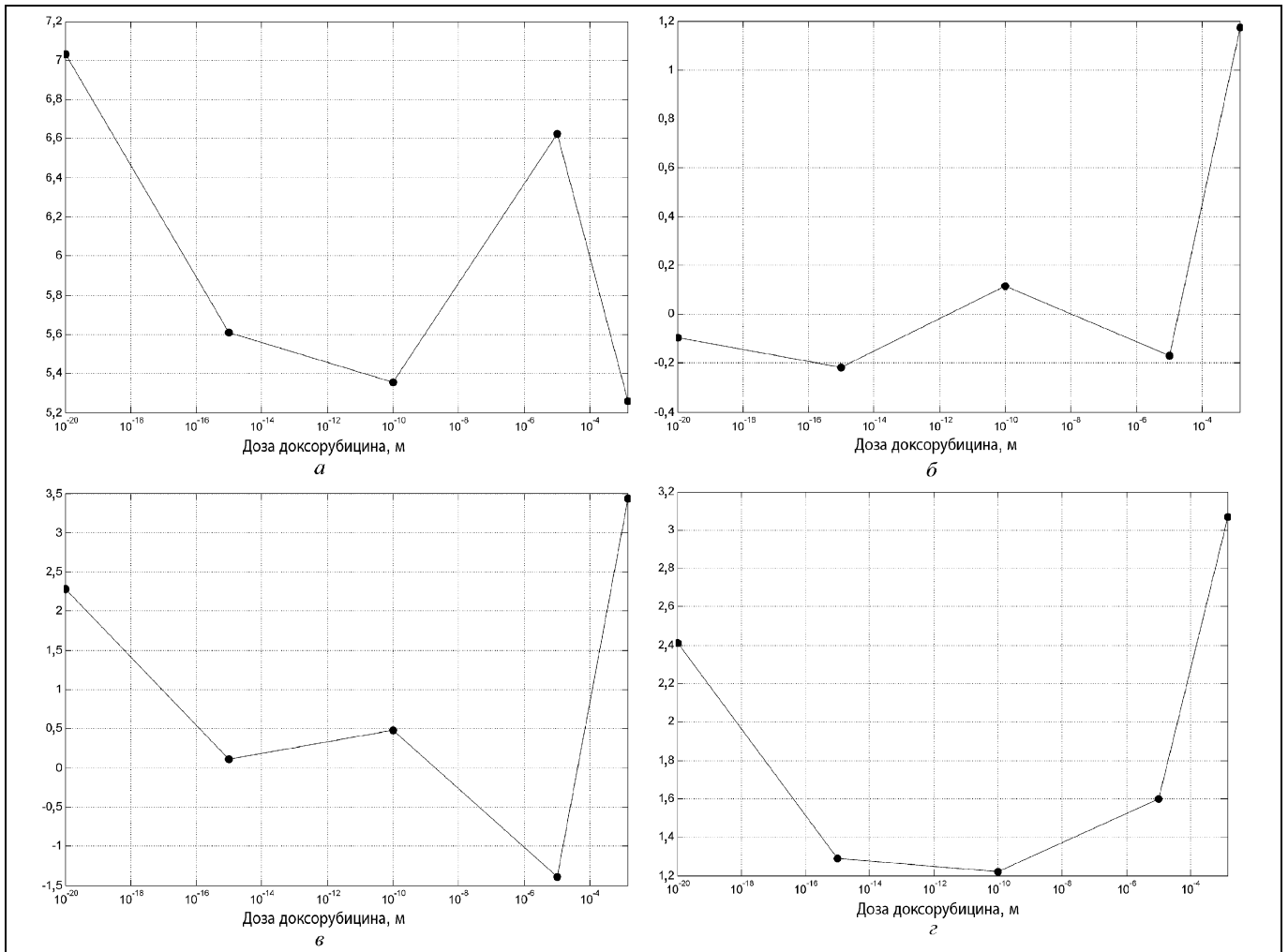
Кинетические кривые роста опухоли в контроле и после однократного введения доксорубицина в терапевтической дозе  $1,4 \cdot 10^{-3}$  М и в дозе  $10^{-20}$  М приведены на рис. 4.

### 2.2. Трехкратное введение

Параметры функции Гомпертца для трехкратного введения терапевтической дозы значительно отличаются от контрольных. Происходит снижение параметра  $\alpha$ , возрастание параметра  $\beta$  и уменьшение конечного размера опухоли  $X_\infty$  примерно в 9 раз по сравнению с контролем (см. таблицу). Снижение конечного размера опухоли  $X_\infty$  говорит о пролонгированном эффекте в отдаленные сроки роста опухоли.

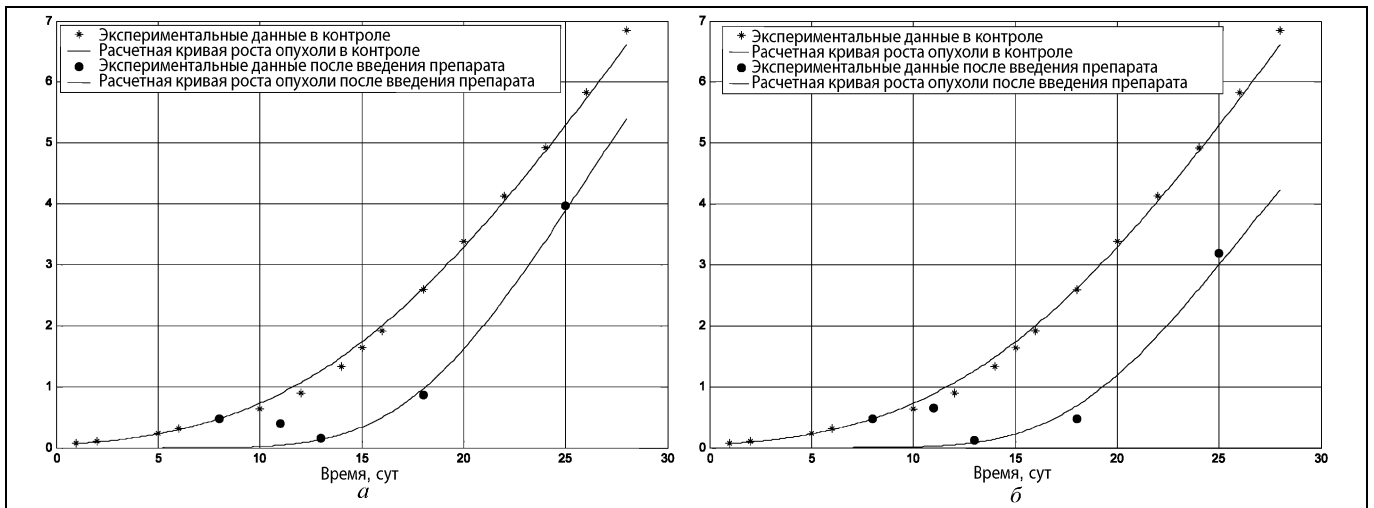
При введении СМД происходит снижение параметра  $\alpha$ , что существенно отличает данный режим от однократного введения препарата, при котором наблюдался рост значений этого параметра. Параметр  $\beta$  возрастает, повторяя тенденции режима однократного введения. Конечный размер опухоли  $X_\infty$  при введении СМД снижается примерно в 3 раза по сравнению с контролем, что значительно меньше, чем для терапевтической дозы (см. таблицу).

Анализ длительности задержки роста опухоли при трехкратном введении препарата показал, что эффективно только введение терапевтической дозы, так как приводит к положительному значению  $\varepsilon(D)$ , хотя значительно меньшему, чем при однократном ее введении. Применение СМД вызывает либо стимуляцию роста опухоли, о чем свидетельствуют отрицательные значения задержки роста  $\varepsilon(D)$ , либо эффект, близкий к нулевому. Следовательно, можно сделать вывод, что введе-



**Рис. 3. Зависимости “доза—эффект” при различных режимах введения доксорубина:**

однократное (а); трехкратное (б); четырехкратное (в) и пятикратное (з) поведения; по оси ординат — задержка роста опухоли в сутках



**Рис. 4. Кинетические кривые роста карциномы Льюис в контроле и после однократного введения доксорубина:**

а — в терапевтической дозе  $1,4 \cdot 10^{-3}$  М; б — в дозе  $10^{-20}$  М; по оси ординат — масса опухоли в граммах, по оси абсцисс — время после перевивки опухоли животным

ние доксорубина трикратно с интервалом в 6 суток не эффективно.

Построенная зависимость “доза—эффект” имеет так называемую “мертвую зону” для всего диапазона СМД и только терапевтическую дозу можно считать слабо эффективной (рис. 3, б). Кинетические кривые роста опухоли в контроле и после трехкратного введения доксорубина в терапевтической дозе  $1,4 \cdot 10^{-3}$  М и в дозе  $10^{-20}$  М приведены на рис. 5.

### 2.3. Четырехкратное введение

Анализ параметров функции Гомпертца для четырехкратного введения терапевтической дозы показывает снижение параметра  $\alpha$ , возрастание параметра  $\beta$  и уменьшение конечного размера опухоли  $X_{\infty}$  примерно в 7 раз по сравнению с контролем, что повторяет и усиливает тенденции режима трехкратного введения. Это

также свидетельствует о пролонгированном действии препарата в отдаленные сроки роста опухоли.

При введении СМД значение параметра  $\alpha$  снижается незначительно по сравнению с контролем. Параметр  $\beta$  возрастает, повторяя тенденции режима однократного и трехкратного введений. Конечный размер опухоли  $X_{\infty}$  также снижается, причем максимальное снижение в 5 раз по сравнению с контролем соответствует наиболее эффективной дозе  $10^{-20}$  М.

Анализ длительности задержки роста опухоли показал, что эффективность данного режима применения доксорубина выше, чем при трехкратном введении, но ниже, чем при однократном. Применение препарата в СМД эффективно только для дозы  $10^{-20}$  М, причем эффективность сравнима с действием терапевтической дозы (см. таблицу). Для дозы  $10^{-5}$  М длительность задержки отрицательна, что свидетельствует о стимуляции

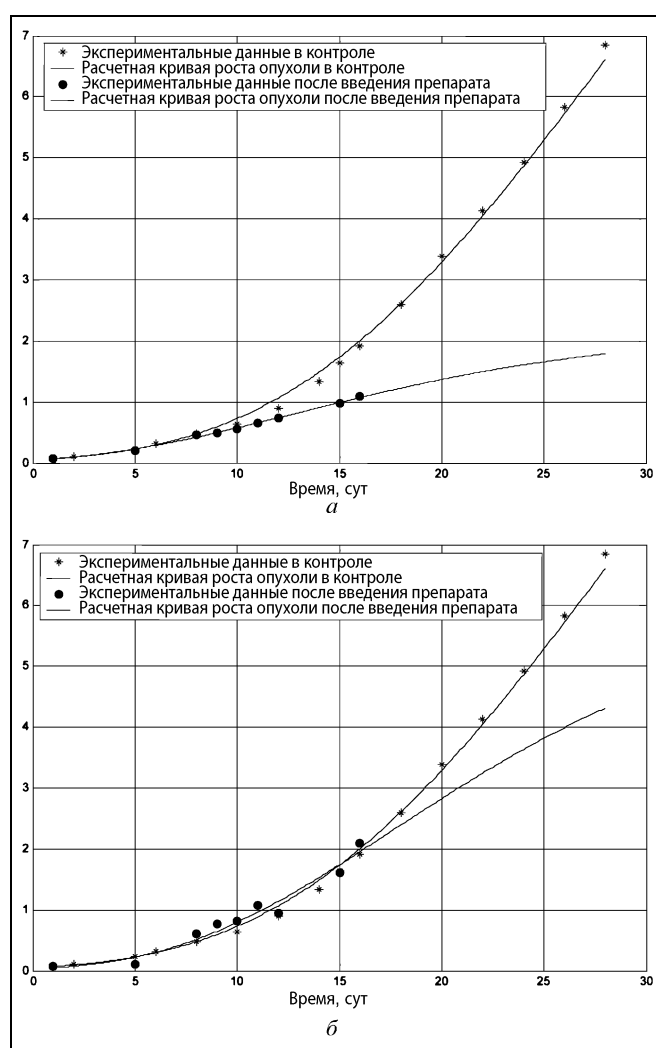


Рис. 5. Кинетические кривые роста карциномы Льюис в контроле и после трехкратного введения доксорубина:

$a$  — в терапевтической дозе  $1,4 \cdot 10^{-3}$  М;  $b$  — в дозе  $10^{-20}$  М; по оси ординат — масса опухоли в граммах; по оси абсцисс — время после перевивки опухоли животным

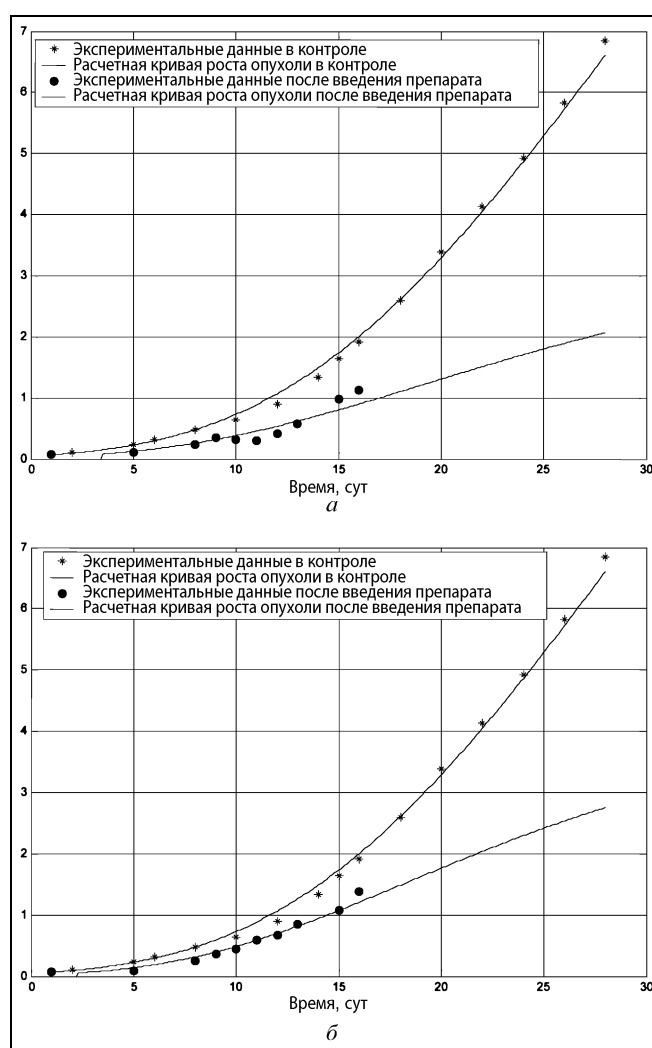


Рис. 6. Кинетические кривые роста карциномы Льюис в контроле и после четырехкратного введения доксорубина:

$a$  — в терапевтической дозе  $1,4 \cdot 10^{-3}$  М;  $b$  — в дозе  $10^{-20}$  М; по оси ординат — масса опухоли в граммах; по оси абсцисс — время после перевивки опухоли животным





роста опухоли, а дозы  $10^{-10}$  и  $10^{-15}$  М практически не эффективны. Анализ результатов моделирования позволяет сделать вывод о том, что четырехкратное введение доксорубина с интервалом в 4 сут более эффективно, чем трехкратное введение с интервалом в 6 сут.

Зависимость “доза—эффект” имеет бимодальный характер и свидетельствует о нарастании эффекта по мере уменьшения доз. Максимально эффективна в данном режиме доза  $10^{-20}$  М, причем ее эффективность сравнима с применением терапевтической дозы (рис. 3, в). Кинетические кривые роста опухоли в контроле и после четырехкратного введения доксорубина в терапевтической дозе  $1,4 \cdot 10^{-3}$  М и в дозе  $10^{-20}$  М приведены на рис. 6.

#### 2.4. Пятикратное введение

Анализ параметров функции Гомпертца, вычисленных по кинетическим кривым роста опухоли в контроле и после пятикратного ежедневного введения препарата как в терапевтических, так и в сверхмалых дозах подтверждает отмеченные ранее тенденции уменьшения конечных размеров опухоли  $X_{\infty}$  примерно в 10 раз по сравнению с контролем, увеличение параметра  $\beta$  в 2—3 раза и снижение значений параметра  $\alpha$  примерно в 1,5 раза по сравнению с контролем (см. таблицу). Изменения всех параметров функции Гомпертца значительно больше, чем при трехкратном и четырехкратном режимах. Это свидетельствует о значительном изменении характера роста опухоли. Этот эффект имеет место как для терапевтической, так и для сверхмалых доз.

Зависимость “доза—эффект” имеет “бимодальный” характер с нарастанием эффекта при уменьшении дозы, что имело место, как для четырехкратного, так и для однократного введения доксорубина (рис. 3, г). Максимально эффективна в данном режиме доза  $10^{-20}$  М, причем ее эффективность сопоставима с действием терапевтической дозы.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение математического моделирования для описания кинетики роста опухоли позволило оценивать эффективность химиотерапевтического воздействия по изменению значений параметров модели и по длительности задержки роста опухоли. Длительность задержки роста опухоли отражает эффекты, связанные с гибелью клеток непосредственно после воздействия и наиболее четко определяется при однократном введении препарата. Конечный размер опухоли, отражающий изменение вида кинетических кривых роста опухоли, характеризует прогноз течения опухолевого процесса на поздние сроки его развития и наиболее точно оценивает эффективность режимов многократного введения препарата.

Полученные оценки эффективности доксорубина с использованием параметров модели подтверждают результаты, полученные в Институте биохимической физики РАН [12—14], когда показателем противоопухолевого эффекта служил общепринятый параметр, характеризующий отношение средних размеров опухоли у леченых животных к контролю [12—14, 18].

При однократном введении доксорубина четко прослеживается различие в действии стандартной терапевтической дозы и сверхмалых доз. Введение терапевтической дозы не приводит к изменению параметров роста опухоли, вызывая только задержку ее роста, связанную с гибелью опухолевых клеток, что и отражает ее противоопухолевый эффект. Введение СМД вызывает не только задержку роста опухоли, но и изменение параметров ее роста, что свидетельствует о наличии дополнительных механизмов воздействия на опухолевый процесс, которые снижают ее конечный размер в отдаленные сроки.

При многократных режимах с использованием трех и четырехкратных введений доксорубина с интервалом в 6 и 4 сут, соответственно, эффективность СМД резко снижается по сравнению с терапевтической дозой. Причем некоторые СМД приводят к стимуляции роста опухоли. Объяснения причин такой реакции опухоли невозможны без понимания механизмов действия СМД.

При ежедневном пятикратном введении доксорубина, как для терапевтической дозы, так и для СМД, эффект был практически идентичен как по длительности задержки роста опухоли, так и по конечному размеру опухоли.

Оценка эффективности терапии по длительности задержки роста опухоли позволила выявить закономерность нарастания эффекта при уменьшении СМД в диапазоне от  $10^{-5}$  до  $10^{-20}$  М. Эта закономерность не прослеживается только для режима трехкратного введения, при котором применение СМД приводит к стимуляции роста опухоли. Этот результат требует дополнительного исследования. Построенные зависимости “доза—эффект” являются бимодальными и свидетельствуют о сопоставимости эффекта действия доксорубина в терапевтической дозе  $1,4 \cdot 10^{-3}$  М и в дозе  $10^{-20}$  М.

Накопленные экспериментальные данные об эффектах воздействия СМД различных препаратов и биологически активных соединений требуют разработки теории, объясняющей наблюдаемые результаты. До настоящего времени нет общепринятой точки зрения на механизмы и процессы, лежащие в основе действия СМД. Однако имеется ряд гипотез, которые отражают направления поиска этих механизмов в области биохимии, биофизики, физиологии и фармакологии.

В основе большинства гипотез возможные механизмы действия СМД рассматриваются с позиций молекулярной рецепции. Так, в основе одной из гипотез лежат представления о наличии высокоэффективных систем усиления сигнала, который формируется благодаря протеканию каскадных процессов. Предполагается, что для достижения ответа на действие эффектора достаточно, чтобы он связался только с незначительной частью рецепторов, имеющихся на клетке [19, 20].

Гипотеза, разрабатываемая в работах [7, 11], предполагает формирование ответа в условиях неравновесного связывания лиганда с рецептором. Предполагается, что для достижения биоэффекта достаточно того, чтобы самые “быстрые” молекулы действующего вещества достигли клеточной мишени.

В работах [21—23] предложена интерпретация эффектов СМД на основе адаптационного механизма, поскольку адаптация приводит к тому, что клетка может

реагировать не на саму концентрацию вещества, а на изменение его концентрации.

Все перечисленные подходы можно применять только для доз, больших  $10^{-23}$  М. Известно, что число Авогадро примерно равно  $6 \cdot 10^{23}$  моль $^{-1}$ . Значит для доз менее  $10^{-24}$  М во всем экспериментальном объеме жидкости может не быть ни одной молекулы действующего вещества. Следовательно, для доз менее  $10^{-23}$  М наблюдаемые эффекты с позиций молекулярной рецепции не могут быть объяснены.

С учетом этого обстоятельства в ряде работ рассматривается гипотеза, объясняющая эффект действия биологически активных веществ в сверхнизких дозах с позиций анализа молекулярной структуры воды и ее водородных связей [24, 25]. Анализ различных состояний воды выявил наличие информационного характера химических взаимодействий и возможность передачи информации в живых системах путем изменения структурных состояний водной среды внутри организма. Результаты исследований показали, что можно изменять ориентацию части структурных элементов воды в зависимости от характера воздействия. Новое расположение структурных элементов воды служит формой записи информации о произведенном воздействии, и вода может выступать в качестве молекулярного информационного ретранслятора с соседними элементами.

Кроме приведенных гипотез, существует множество и других, но ни одна из них пока не является строгой теорией, объясняющей механизм действия веществ в сверхмалых дозах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Подколзин А. А., Гуревич К. Г. Действие биологически активных веществ в малых дозах. — Изд-во КМК, 2002. — 170 с.
2. Действие малых доз нитрозометилмочевины на стационарную клеточную популяцию. Эксперимент и моделирование / Т. В. Крутова, С. Б. Черникова, А. А. Конрадов, Е. Б. Бурлакова // Известия РАН, сер. Биол. — 1992. — № 4. — С. 511.
3. Bonavida B. Citotoxicite antitumoral a tris faible dose // In: Abstr. of the Second Intern. Congr. on Ultra Low Doses / France, Bordeaux, 1993. — P. 12.
4. Burlakova E. B. Some specific aspect of ultra low dose effect of chemical compaunds and physical agents // In: Abstr. of the Second Intern. Congress on Ultra Low Doses / Ibid. — P. 16.
5. Doutremepuiech C. Etude de l'aspirine a tres faible dose // In: Abstr. of the Second Intern. Congress on Ultra Low Doses / Ibid. — P. 2.
6. Effect of ethylnitrosourea on the stationary cell population / T. V. Krutova, S. B. Chernikova, A. A. Konradov, E. B. Burlakova // In: Abstracts. of the Second Intern. Congress on Ultra Low Doses / Ibid. — P. 22.
7. Бурлакова Е. Б., Конрадов А. А., Худяков И. В. Воздействие химических агентов в сверхмалых дозах на биологические объекты // Изв. АН СССР, сер. Биол. — 1990. — № 2. — С. 184—193.
8. Benveniste J., Davenas E. L'agiation de solutions hantement diluees n'induit pas d'activite biologique specifique // C.R. Acad. Sci. Paris., 1991. — P. 461—466.
9. The simila principle / P. Bellavite, S. Lussignolli, M.L. Semizzi, R. Ortolani, A. Signorini // British Homoeopathic Journal. — 1997. — Vol. 86. — P. 73—85.
10. Блюменфельд Л. А. Понятие конструкции в биологической физике. К вопросу о механизме действия сверхмалых доз // Российской химический журнал. — 1999. — Т. 43, № 5. — С. 15—20.
11. Бурлакова Е. Б. Особенность действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности // Там же. — С. 3—11.
12. Сверхмалые дозы доксорубина: ингибирование опухолевого роста в эксперименте / Л. А. Островская, Н. В. Блюхтерова, М. М. Фомина и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2002. — Приложение № 4. — С. 52—54.
13. Возможности использования сверхмалых доз цитостатиков в химиотерапии опухолей / Л. А. Островская, Н. В. Блюхтерова, М. М. Фомина и др. // Наука — производству. — 2002. — № 3. — С. 59—60.
14. Чувствительность экспериментальных опухолевых моделей к сверхмалым дозам доксорубина / Островская Л. А., Блюхтерова Н. В., Фомина М. М. и др. // Радиационная биология. Радиология. — 2003. — Т. 43, № 3. — С. 273—281.
15. Эмануэль Н. М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. — М.: Наука, 1977. — 419с.
16. Бабушкина Н. А. Математическое моделирование сложных режимов химиотерапии экспериментальных опухолей: Дис. канд. биол. наук. — М.: ИБХФ, 1985. — 189 с.
17. Иванов В. К., Петровский А. М. Количественная оценка выживаемости клеточных популяций при фракционированном облучении // Мед. радиология. — 1982. — Т. 27, № 3. — С. 77—80.
18. Методические рекомендации по предклиническому изучению специфической активности противоопухолевых препаратов, предлагаемых для испытания в клинике. — М.: Минздрав РФ, 2000.
19. Гуревич К. Г. Вероятностное описание системы "лиганд—рецептор" // Биофизика. — 1999. — Т. 44, вып. 6. — С. 1022—1026.
20. Варфоломеев С. Д., Гуревич К. Г. Биокинетика. Практический курс. — М.: Фаир-пресс, 1999. — 716 с.
21. Сазанов Л. А., Зайцев С. В. Действие сверхмалых доз ( $10^{-18}$ — $10^{-14}$ ) биологически активных веществ: общие закономерности, особенности и возможные механизмы // Биохимия. — 1992. — Т. 57, вып. 10. — С. 1443—1460.
22. Зайцев С. В., Ефанов А. М., Сазанов Л. А. Общие закономерности и возможные механизмы действия биологически активных веществ в сверхмалых дозах // Российской химический журнал. — 1999. — Т. 43, № 5. — С. 28—33.
23. Zaitsev S. V., Il'ina A. D., Varfolomeev S. D. // In: Research in Biochemical Kinetics. — N.-Y.: Nova Science Publishers, Inc., 1993. — P. 102—119.
24. Зенин С. В., Тяглов Б. В. Природа гидрофобного взаимодействия. Возникновение ориентационных полей в водных растворах // Журн. физ. хим. — 1994. — Т. 68, № 3. — 500 с.
25. Зенин С. В., Полануер Б. М., Тяглов Б. В. Экспериментальное доказательство наличия фракций воды // Гомеопатическая медицина и акупунктура. — 1998. — № 2. — С. 41.

☎ (095) 334-88-20

