



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
A61N 5/00 (2006.01)
A61B 18/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
C07C 55/10 (2006.01)
C07C 243/38 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61N 5/00 (2020.08); A61B 18/18 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08); A61K 41/00 (2020.08); C07C 55/10 (2020.08); C07C 243/38 (2020.08); A61K 31/196 (2020.08); A61K 31/194 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2018126434, 17.07.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.07.2018

Дата регистрации:
22.12.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.07.2018

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2020 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 22.12.2020 Бюл. № 36

Адрес для переписки:

660017, г. Красноярск, ул. Ленина, 116, кв. 28,
Российская академия наук, член-корр. РАН
Цугленок Н.В.

(72) Автор(ы):

Цугленок Николай Васильевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Цугленок Николай Васильевич (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: RU 2006113533 A, 20.11.2007. RU
2174021 C1, 27.09.2001. RU 2106159 C1,
10.03.1998. RU 2382659 C1, 27.02.2010. CA
2699782 C2, 11.04.2017. US 7722606 B2,
25.05.2010. US 4106488 A, 15.08.1978.

(54) Способ инициации гибели опухолевых клеток янтарной и 3-аминофталевой кислотами и ВЧ- и СВЧ-энергией волнового излучения

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для индукции гибели опухолевых клеток в живых биологических объектах янтарной кислоты (ЯК) и гидрозидом 3-аминофталевой кислоты (АФК) препарата "Галавит" и энергией волнового ВЧ- и СВЧ-излучения, известное как ВЧ- и СВЧ-гипертермия. Описан способ инициации гибели опухолевых клеток ВЧ- и СВЧ-энергией, предназначенный для локального лечения онкологических больных, имеющих опухолевые ткани, для их гипертермии во всех органах организма человека, характеризующийся тем, что до лечения человек в течение 3 дней переводится на белковую диету для максимального многократного избирательного увеличения накопления в «голодных» опухолевых тканях высокоэлектропроводящих электронно-ионным раствором гидразида 3-аминофталевой кислоты при внутривенном введении в мегадозе

36 мг/кг веса человека за 8 часов и перорального приема янтарной кислоты в однократной мегадозе 3000 мг за 2,5 часа до начала физиолечения при максимальном накоплении за это время в опухолевых тканях препарата "Галавит", в 3-6 раза выше, чем в здоровых тканях, проводится избирательная гипертермия опухолевых тканей ВЧ- и СВЧ-энергией в соответствии с глубиной их расположения и глубиной проникновения электромагнитной волны в тело человека на 6,1 сантиметров, при разрешенной частоте $f=2450$ МГц, с общей скоростью нагрева опухолевых тканей на этой частоте $0.078^{\circ}\text{C}/\text{с}$, в течение 191 с до температуры нагрева опухолевых тканей $51,5^{\circ}\text{C}$, при нагреве здоровых тканей не выше 40°C . Технический результат – способ приводит к термической гибели опухолевых тканей за счет высокого диэлектрического контраста опухоли и

увеличения разницы ее проводимости (диэлектрических потерь) относительно окружающих здоровых биологических тканей, достигающей многократной величины для различных опухолей. Это позволяет при проведении флюоресцентной диагностики уточнять границы опухолей и проводить

одновременную гипертермию опухолевых клеток электромагнитной ВЧ- и СВЧ-энергией фотоволнового излучения и выявлять и разрушать, таким образом, даже неопределяемые опухолевые образования, находящиеся в глубоких слоях биологического объекта. 2 табл.

R U 2 7 3 9 2 5 4 C 2

R U 2 7 3 9 2 5 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61N 5/00 (2006.01)*A61B 18/18* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61K 41/00* (2006.01)*C07C 55/10* (2006.01)*C07C 243/38* (2006.01)*A61K 31/196* (2006.01)*A61K 31/194* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61N 5/00 (2020.08); *A61B 18/18* (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08); *A61K 41/00* (2020.08); *C07C 55/10* (2020.08); *C07C 243/38* (2020.08); *A61K 31/196* (2020.08); *A61K 31/194* (2020.08)

(21)(22) Application: **2018126434**, 17.07.2018

(24) Effective date for property rights:
17.07.2018

Registration date:
22.12.2020

Priority:

(22) Date of filing: **17.07.2018**(43) Application published: **20.01.2020** Bull. № 2(45) Date of publication: **22.12.2020** Bull. № 36

Mail address:

**660017, g. Krasnoyarsk, ul. Lenina, 116, kv. 28,
Rossijskaya akademiya nauk, chlen-korr. RAN
Tsuglenok N.V.**

(72) Inventor(s):

Tsuglenok Nikolaj Vasilevich (RU)

(73) Proprietor(s):

Tsuglenok Nikolaj Vasilevich (RU)**(54) METHOD FOR INITIATION OF TUMOR CELL DEATH BY SUCCINIC AND 3-AMINOPHTHALIC ACIDS AND HF- AND UHF-ENERGY WAVE RADIATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention is intended for inducing death of tumor cells in living biological objects of succinic acid (SA) and 3-aminophthalic acid hydrazide (APA) of preparation "Galavit" and energy of HF- and UHF-radiation, known as HF- and UHF-hyperthermia. Described is a method for initiation of tumor cell death by HF- and UHF-energy, intended for local treatment of oncological patients having tumor tissues, for their hyperthermia in all organs of human body, characterized by the fact that before treatment, person for 3 days is transferred to a protein diet for maximum multiple selective increase of accumulation in "hungry" tumor tissues high-electroconductive electron-ion solution of 3-aminophthalic acid hydrazide when intravenously administered in megadose 36 mg/kg of human body weight for 8 hours and oral administration of succinic acid in disposable megadose 3000 mg 2.5 hours prior to physiotherapy beginning with maximum

accumulation of "Galavit" preparation in tumor tissues during this period, is 3–6 times higher than in healthy tissues, selective hyperthermia of tumorous tissues HF- and UHF-energy is performed in accordance with depth of their location and penetration depth of electromagnetic wave into human body by 6.1 centimeters, with allowed frequency $f=2450$ MHz, with total heating rate of tumor tissues at this frequency 0.078 °C/s, for 191 s to heating temperature of tumor tissues 51.5 °C, when heating healthy tissues no more than 40 °C.

EFFECT: method leads to thermal death of tumor tissues due to high dielectric contrast of the tumor and increase in difference of its conductivity (dielectric losses) relative to surrounding healthy biological tissues, reaching multiple values for various tumors; this allows for fluorescence diagnostics to specify boundaries of tumors and to conduct simultaneous hyperthermia of tumor cells with electromagnetic HF- and UHF-energy

of photo-wave radiation and detect and destruct,
therefore, even undetectable tumor formations located

in deep layers of biological object.
1 cl, 2 tbl

R U 2 7 3 9 2 2 5 4 C 2

R U 2 7 3 9 2 2 5 4 C 2

Изобретение относится к медицине и предназначено для индукции гибели опухолевых клеток в живых биологических объектах янтарной кислоты (ЯК) и гидрозидом 3-аминофталевой кислоты (АФК) препарата «Галавит» и энергией волнового ВЧ- и СВЧ-излучения, известное как ВЧ- и СВЧ-гипертермия.

5 В медицине гипертермией именуют, значительное повышение температуры тела человека более 40°C. Гипертермия лечения рака использовалась еще полвека назад. Немецкий врач фон Арденне открыл «тепловую» клинику на водяной бане для безнадежно онкологически больных, которых он нагревал до 42°C. После такой процедуры выживало не более 17% людей, но они полностью излечивались. Остальные

10 умирали, не выдерживая такую высокую температуру. Данная технология и сейчас используется в США, где нагревают организм человека до 42,5°C, с последующим возвращением его к жизни. Данная технология лечения может эффективно использоваться при избирательном нагреве онкологических тканей ВЧ- и СВЧ-энергией без существенного повышения температуры здоровых тканей, окружающих опухоли.

15 Способ инициации гибели опухолевых клеток электромагнитной, заключается в комплексном одновременном воздействии янтарной и гидрозидом 3-аминофталевой кислотами и энергией волнового ВЧ- и СВЧ- излучения, к которым относятся таблетки препаратов «Янтарная кислота» и «Галавит» - Люминол, предназначенные для внутривенного введения и приема внутрь человеком, и волнового облучения

20 электромагнитной энергией ВЧ и СВЧ. Препарат «Галавит» - Люминол - кристаллообразный порошок бело-желтого оттенка. Очень хорошо растворяется в перекиси водорода и прочих окислителях, и органических жидкостей. В воде люминол не растворяется.

После приема раствора янтарной и гидрозидом 3-аминофталевой кислот и для их

25 сохранения в значительном количестве в опухолевых тканях организма человека необходимо время для их накопления в опухолевых тканях гидрозидом 3-аминофталевой кислоты в течение, 6-8 часов и максимальное содержание янтарной кислоты 0,5-2,5 часа. Максимальное насыщение гидрозидом 3-аминофталевой кислоты в опухолевых тканях наступает именно в этот период времени и оно в опухолевых тканях в 3-6 раз

30 выше, чем в здоровых за счет избирательного поглощения кислоты опухолевыми тканями.

Ряд исследователей утверждают, что янтарная кислота, являющаяся прооксидантом, нейтрализующая свободные радикалы, в крови и тканях убивают раковые клетки, не затрагивая здоровых, за счет вызываемого локального оксидативного стресса - процесса

35 повреждения, в результате окисления, клеточной ДНК и истощения аденозинтрифосфата (АТФ) - источника энергии клетки. Янтарная кислота в числе других сопутствующих ей молекул, за счет агрессивного воздействия, вызывает сбой функционирования определенного фермента, ответственного за «питание» клеток злокачественных опухолей. ЯК - это представитель интермедиантных кислот, которые могут

40 накапливаться в цитозоле клеток.

Опухолевые клетки накапливают, в отличие от нормальных, значительное количество янтарной кислоты.

Ученые доказали, что янтарная кислота и сукцинаты являются адаптогенами (увеличивают сопротивляемость организма неблагоприятным факторам внешней

45 среды). Янтарная кислота стимулирует процесс поступления кислорода в клетки, облегчает стресс, восстанавливает энергообмен, нормализует процесс производства новых клеток, обладает общеукрепляющими и восстанавливающими свойствами. Активность янтарной кислоты в организме человека регулируется гипоталамусом и

надпочечными железами.

Янтарная кислота не имеет побочных эффектов и практически безвредна.

Единственное ее неприятное качество - она может раздражать слизистую желудка, поэтому ее нельзя употреблять натощак. Также янтарная кислота обладает

5 способностью усиливать лечебный эффект медикаментов. Янтарная кислота действует только там, где в ней ощущается нехватка, скапливаясь в поврежденных местах, то есть ее воздействию адресно, чего практически нельзя сказать ни об одном лекарственном средстве.

Янтарная кислота служит универсальным промежуточным продуктом обмена
10 веществ, выделяющимся при взаимодействии сахаридов, протеинов и жиров в живых клетках. Активность сукцинатов в организме связана с производством энергии, затрачиваемой на жизнедеятельность всех органов и систем. При увеличении нагрузки на какой-либо орган или систему организма, энергия для их работы в основном обеспечивается в результате процесса окисления сукцинатов. Механизм производства
15 энергии, использующий сукцинаты, работает в сотни раз эффективнее, чем все другие механизмы производства энергии в организме. Именно благодаря этому янтарная кислота обладает неспецифическим лечебным эффектом при целом ряде заболеваний разной этиологии. Также янтарная кислота оказывает антивирусное и антигипоксическое действие.

Лабораторные исследования продемонстрировали, что применение янтарной кислоты
20 вызывало более интенсивное усвоение кислорода живыми клетками. Окисление янтарной кислоты является необходимой ступенью в процессе усвоения клетками двухатомного кислорода. Терапевтический эффект сукцинатов основан на модифицирующем воздействии на клеточный обмен веществ - клеточное дыхание, транспорт
25 микроэлементов, продукцию протеинов. При этом степень и специфика модификаций зависят от первоначального состояния тканей. В результате таких модификаций оптимизируются параметры работы тканей.

Восстанавливая баланс биохимических реакций в организме, сукцинаты нормализуют функции всех органов и тканей. Особенно существенно их влияние на головной мозг,
30 который более всего нуждается в бесперебойной доставке кислорода и энергии. Поэтому янтарная кислота применяется для профилактики патологий мозга, развивающихся в процессе старения. Кроме того, она восстанавливает функции всей нервной системы и препятствует стрессам.

Дополнительное потребление янтарной кислоты способствует нормализации работы
35 и других органов и систем.

В тех ситуациях, когда доставка кислорода недостаточна, чтобы обеспечить функциональную нагрузку (работу) энергией, происходит активация анаэробного гликолиза, и в тканях накапливается конечный продукт гликолиза - молочная кислота (лактат). Во всех живых клетках - будь то клетки животных или растений, грибов или
40 бактерий - содержатся особые тельца размером в несколько микрон, которые названы митохондриями. В митохондриях в основном образуются и используются для последующих реакций янтарная кислота.

При достаточном кислородном обеспечении все органические кислоты сгорают в специализированных клеточных органеллах-митохондриях за счет потребляемого из
45 воздуха кислорода.

В аэробных условиях продукты гликолиза, окисления жирных кислот и аминокислоты сгорают-окисляются с участием кислорода в митохондриях - клеточных органеллах, выполняющих роль основного источника энергии. Аккумуляция происходит в

дыхательной цепи - полиферментном комплексе, расположенном в мембране митохондрий отрицательно заряженных ритикулах.

Как показали исследования профессора Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской Академии наук М.Н. Кондрашовой, энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении янтарной кислоты существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата. Именно поэтому многие энергозависимые, то есть потребляющие энергию процессы, например, аккумуляция ионов кальция и обеспечение биосинтезов водородом, даже в изолированных митохондриях, могут идти лишь при окислении янтарной кислоты. Работами школы М.Н. Кондрашовой показано, что в природе существуют и при необходимости активируются дополнительные пути образования янтарной кислоты. В частности, такое дополнительное «впрыскивание» янтарной кислоты у здорового человека происходит при интенсивной работе и в период восстановления после нагрузок, когда особенно высока потребность в быстром воспроизводстве АТФ.

При гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме янтарной кислоты. Ведь именно при ее окислении водород поступает на значительно более близкий к кислороду участок дыхательной цепи. При этом на участке даже при глубокой гипоксии сохраняется способность принимать водород. В этом случае окисление янтарной кислоты в митохондриях остается одним из немногих источников АТФ. Дополнительное поступление янтарной кислоты может существенно помочь жизнедеятельности организма.

Та янтарная кислота, которая образуется в митохондриях, там же моментально и сгорает, поэтому текущая - стационарная концентрация присутствующей в тканях янтарной кислоты не превышает в каждый момент времени 10-20 мг/кг массы ткани и, как правило, из митохондрий не выходит. Вне митохондрий, вне клетки, в кровотоке ее практически нет. Она появляется вне митохондрий во время тяжелого анаэробноза (полного отсутствия кислорода) или при глубокой гипоксии в каком-то участке ткани.

Рецепторные управляющие системы организма оценивают появление в кровотоке янтарной кислоты как сигнал о том, что в каком-то участке тела не хватает энергетических ресурсов, или имеется кислородное голодание. Соответственно. Организм реагирует на этот сигнал сдвигами в нейроэндокринной гормональной регуляции, улучшением периферического кровотока, повышением силы сердечных сокращений, облегчением отдачи кислорода оксигемоглобином и рядом других физиологических и биохимических компенсаторных реакций.

В условиях нехватки кислорода некоторая часть клеток гибнет, а другие клетки приспособляются к таким условиям и меняются. Они восполняют недостаток энергии не за счет поступления кислорода, а за счет развития своей внутренней активности. Нарушение дыхания, приводящее к возникновению рака, не столь сильно, чтобы привести к гибели клетки.

Формирование раковых клеток из нормальных происходит в два этапа. Сначала после необратимого нарушения дыхания наступает довольно длительный период незаметного течения болезни. Пораженные клетки как бы отстаивают свое право на существование. С момента образования первой раковой клетки до формирования раковой опухоли, которую можно выявить клинически, проходит срок не менее 2 лет. В пораженных клетках гораздо активнее протекают энергетические реакции. Отсюда вытекает возможность лечить рак, воздействуя на энергетические реакции в клетках. Янтарная кислота является уникальным средством, способным влиять на энергетический обмен.

Известен комплекс диагностики и разрушения опухолевых тканей лазерами и гидрозидом 3-аминофталевой кислоты превращающей в аминофталгидрозид. Данный комплекс гидрозидом 3-аминофталевой кислоты или ее производной аминофталгидрозид проникают в клетку по пути с участием рецепторов гидрозидом 3-аминофталевой

5 кислоты на клеточной мембране, за счет полисахаридов, принимаемых онкоклетками за глюкозу. Данный комплекс гидрозидом 3-аминофталевой кислоты или ее производной используют для получения лекарственных средств, обладающих противоопухолевой активностью.

Гидрозид 3-аминофталевой кислоты окисляется перекисью водорода производной янтарной кислоты в щелочной среде, реакция катализируется марганцем, и вызывает хемилюминисценцию, самую сильную, которая наблюдалась в ближайшее время. Если к щелочному раствору этого гидрозида прибавить окислитель - перекись водорода, то разгорается яркое свечение голубого цвета. В присутствии катализаторов это свечение усиливается, и становится очень ярким, что его можно использовать как источник

10 освещения. Роль катализаторов раствора гидрозида 3-аминофталевой кислоты, осуществляется гемом железа крови различными соединениями калием медью и т.д. Данные химические активаторы хемилюминисценции вступают в химические реакции с активными формами кислорода или органическими свободными радикалами, в ходе которых образуются молекулы клеток в возбужденном электронном состоянии.

Наблюдение при этом свечении связано с переходом молекул в свое основное состояние, что приводит к высвечиванию фотонов. Активатором возбужденного состояния является люминалгидрозид 3-аминофталевой кислоты в присутствии радикалов кислорода. Под действием окислителя - радикала гидроксила происходит образование радикала люминола, вступающего в реакцию с супероксидным радикалом, образующим

15 внутреннюю перекись (диоксид), которые приводят к образованию возбужденной молекулы 3-аминофталата. Переход этой молекулы в основное первоначальное состояние сопровождается излучением квантом света. Перексид водорода основной участник образования свободных радикалов, постоянно в небольших количествах образуется в организме человека, это относительно безобидное соединение, но в

20 присутствии ионов металлов переменной валентности железа, меди, марганца и хрома или геминных соединений из пероксида водорода H_2O_2 образуется разрушительный гидроксильный радикал JOH , вызывающий мутации, и инактивацию ферментов и повреждения биологических мембран онкологических клеток. Гидроксильный радикал люминала активно вступает с ним в химическую реакцию, что приводит к яркому

25 свечению биологических опухолевых тканей.

Некоторые клетки организма: гранулоциты и моноциты в крови, и тканевые макрофаги, в борьбе с чужеродными клетками выделяют активные формы кислорода, содержащихся в супероксидных радикалах, пероксида водорода H_2O_2 , и радикала гидроксила JOH в этом случае наблюдается слабая хемилюминисценция, которая

30 усиливается в тысячу раз в присутствии люминала-гидрозида 3-аминофталевой кислоты. Эти эффекты многократно усиливаются, при действии на кровеносные сосуды и клетки, кратковременных электрических импульсов, вызывающих увеличение проницаемости клеточных мембран - ритикулам и стимуляцию выделения митохондриями клеток

35 активных форм кислорода, что и приводит к яркому голубому свечению биологических опухолевых тканей.

При помещении в переменное электромагнитное поле высокой напряженности и частоты различных биологических тел, они начинают так же испускать характерное сияние различной интенсивности и цветов, по которому можно судить о свойствах

изучаемого объекта. Метод «высокочастотного фотографирования» (эффект Кирлиан, кирлианография в честь изобретателя В.Х. Кирлиан) получил в настоящее время широкую известность в России и за рубежом как метод экспериментальных исследований электромагнитных полей и биоэнергетических взаимодействий. Но наибольший научно-практический интерес представляют исследования свечения биологических объектов в переменном электромагнитном поле высокой частоты объясняемых фотоэлектромагнитным эффектом фотоволнового излучения и люминисценцией биологических объектов.

В соответствии с современными представлениями водные растворы щелочей и кислот в организме человека рассматривается как ассоциированная жидкость, состоящая из отдельных ассоциированных элементов - нейтральных кластеров и кластерных ионов общей формулы $(\text{H}_2\text{O})_n$, $[(\text{H}_2\text{O})_n]^+$, $[(\text{H}_2\text{O})_n]^-$, $[(\text{NO}_2)_n]$, $[(\text{H}_2\text{O}_2)_n]$, $[(\text{NaO}_2)_n]$, $[(\text{ClO}_2)_n]$, $[(\text{CO}_2)_n]$ и т.д., где количество связанных в водородные связи молекул воды может в n раз достигать, по мнению некоторых авторов под действием ВЧ- и СВЧ- энергии сотен и даже тысяч единиц. Эти эффекты соответственно изменяют электропроводность и биофотолюминисценцию биологических тканей. Изменение положения одного структурного элемента (молекулы воды) под действием любого внешнего фактора или изменения ориентации окружающих соседних молекул воды в клетках обеспечивает высокую чувствительность всей информационной системы воды к различным внешним воздействиям (электромагнитные, тепловые, звуковые поля, биовоздействие и др.). Кроме этого, в водных кластерах за счет взаимодействия между ковалентными и водородными связями между атомами кислорода и атомами водорода может происходить миграция протона (H^+) по эстафетному механизму, приводящие к делокализации протона в пределах кластера, обеспечивающих выделение синглетного кислорода с характерным ярким свечением, убивающим раковые клетки. Это свойство объясняет чрезвычайно лабильный, подвижный характер взаимодействия кластеров друг с другом.

Структурированное состояние водных растворов является чувствительным датчиком различных полей - электромагнитных, акустических, энерго-информационных и др. Кроме этого водные растворы, различных химических элементов, является источником сверхслабого и слабого переменного электромагнитного излучения. В этом случае может произойти индукция внешнего электромагнитного поля вызывающая резонансные эффекты совмещения (суперпозиции) внешних электромагнитных полей с собственными полями в биологических объектах при фотоволновом излучении, способных изменять структурно-информационные характеристики биологических объектов, на 80-90% состоящих из растворов воды с различными химическими примесями и вызывать их фотолюминисценцию.

Под действием электромагнитного поля высокой частоты в биологических объектах и водных растворах различных химических веществ, происходит возбуждение, поляризация и ионизация молекул N_2 , H_2 , O_2 и CO_2 . В результате образуется ионизированный газ с отделенными электронами, обладающими отрицательными зарядами, создающими электропроводящую среду для формирования коронного разряда в биологических объектах различных цветов, которые в зависимости от электропроводящих свойств объекта насыщенного различными химическими растворами могут окрашивать корону свечения в различные цветовые гаммы. Форма короны свечения, ее плотность, яркость и поверхностное распределение определяются, в основном, электромагнитными параметрами объекта.

Некоторые клетки организма гранулоциты и моноциты в крови, и тканевые макрофаги, в борьбе с чужеродными клетками выделяют активные формы синглетного кислорода, содержащихся в супероксидных радикалах, перексида водорода H_2O_2 , и радикала гидроксила OH в этом случае наблюдается слабая хемилюминисценция, которая усиливается многократно в этом случае наблюдается слабая хемилюминисценция, которая усиливается многократно в присутствии препаратов янтарной кислоты и «Галавит», при ВЧ- и СВЧ- облучении. Эти эффекты также многократно усиливаются, при действии на кровеносные сосуды и клетки, кратковременных электрических импульсов, вызывающих увеличение проницаемости клеточных мембран - ретикулолов и стимуляцию выделения метакондриями клеток активных форм кислорода.

Этот эффект воздействия электрических импульсов в начале XIX века успешно демонстрировал публике Николо Тесла, при облучении импульсной высокочастотной энергии от открытой антенны ВЧ-генератора расположенной в комнате облучаемых сосудов с жидкостями обладающими способностью излучать свет и люминисцентных ламп, которые без подсоединения к электрическим проводам светились, ярким светом в руках Николы Тесла, которыми он еще и жонглировал. Это вызывало неподдельный восторг у зрителей, при этом необъяснимом в природе явлением.

Эти факторы в биологии получили название собирательных стимулов в присутствии люминолов изменяющего состояние фагоцитов крови и тканей и их способности увеличивать выделения активных форм кислорода, и соответственно защитных функций клеток.

Если бы в основу было положено лечение мощными дозами ЯК на фоне полного перекрытия поступления углеводов - глюкозы и дальнейшего облучения ВЧ- и СВЧ- энергией онкоклеток, эффект электромагнитной фотолуминисценции и их повреждения был бы еще выше. Для этого по нашему мнению необходимо перевести человека на без углеводную диету в течение 3-х дней, для полного отсутствия в это время в питании человека углеводов, которые в желудочно-кишечном тракте превращаются в глюкозу, крайне необходимую для питания онкоклеток. При таком введении онкоклеток в искусственное глюкозное «голодание» затем человеку необходимо принять высокие дозы препарата янтарной кислоты и «Галавит», их окисленной формы сукцинаты и гидразид 3-аминофталевой кислоты. При их поступлении в кровеносные сосуды опухоли, кровь сгущается имеющие большую разветвленную сеть с тонкими периферийными сосудами и малой скоростью движения крови в них при нагревании еще больше уменьшается, что приводит к свертыванию крови в сосудах опухолевых тканей, не позволяя им охлаждаться, в виду отсутствия замкнутой системы кровообращения. В основных органах человека, богатыми венозными сосудами, замкнутыми в основную систему кровообращения, происходит охлаждение пограничных здоровых тканей, подверженных ВЧ- и СВЧ-гипертермии. «Голодная» опухоль максимально насыщается янтарной и гидразид 3-аминофталевыми кислотами, в несколько раз выше, чем в обычных здоровых тканях, стимулирует образование перекиси водорода, в достаточно большом количестве в межтканевой и межклеточной жидкости. Именно это химическое соединение образуется в процессе взаимодействия препарата ЯК и «Галавит» во внутренних органах организма. Перекись и липоперекись водорода являются факторами, стимулирующими механизмы самоуничтожения и гибель онкоклеток за счет большого выделения активного кислорода. Образование достаточных доз перекиси водорода и других липоперекисей вокруг и внутри онкоклеток и их апоптоз возможен только при достаточно большом количестве приема янтарной и гидразид 3-аминофталевой кислоты. В этих условиях ЯК и АФК могут проявлять себя как антиоксидант или прооксидант,

т.е. окислитель, в том числе проявлять разрушительное, а не созидательное свойство онкоклеток. Это очень важно в энергетике клеток. Поэтому ЯК и АФК можно обозначить как переключатель метаболизма, который ускоряет и оптимизирует аэробной энергетический обмен в нормальных клетках, стимулирует тканевое дыхание и образование АТФ. В онкологических клетках аэробное дыхание отсутствует в митохондриях и заменено на гликолиз. ЯК и АФК при поступлении в онкоклетку ингибирует гликолиз, но не в силах перевести ее на путь нормальной аэробности. Возможно, это связано с конкурентным присутствием глюкозы. Для полного отключения гликолиза в опухолевых клетках необходимо полностью исключить доступ глюкозы или чтобы в субстрате преобладала ЯК и АФК над глюкозой. У здоровых клеток в малых количествах в цитозоле она проявляет защитные антиоксидантные свойства. В онкологических клетках, при ее переизбытке, она стимулирует процессы окисления, с образованием перекиси водорода и липоперекисей, которые при их переизбытке, оказывают токсическое действие на онкоклетки.

Янтарная и гидразид 3-аминофталевая кислоты активно импортируется в эндоплазматические ретикулы (ЭПР) (Эндоплазматическую сеть, состоящую из мембран и задающую направленность и активный транспорт субстратов против градиентов) клеток с помощью транспортеров глюкозы. Следует отметить, что энергетические процессы в онкоклетках переносятся из митохондрий в эндоплазматический ретикул. Именно здесь в ЭПР и накапливается ЯК и АФК и среда онкоклетки в этом месте существенно отличается от обычных клеток. Гидразид 3-аминофталевой кислоты просто здесь перевосстановленны и здесь ЯК, очевидно, вынуждено восстановиться до сукцинатов. С этого момента начинается разрушительное действие ЯК и АФК на онкоклетку. «Голодная» онкоклетка в это время может многократно накапливать в себе ЯК и АФК, т.к. воспринимает их на своих мембранных транспортерах за глюкозу. Поскольку, глюкозопотребляющих рецепторов в онколетке многократно больше, чем у здоровых, хотя транспортные системы поставки глюкозы и ЯК и АФК в клетки общие это и является для онкоклеток «Троянским конем». Таким образом, можно очень просто обмануть онкоклетки и закачать в них ЯК и АФК, с решением проблемы подачи мегадоз ЯК и АФК и тогда феномен гибели онкоклеток будет многократно усилен

«Голодная» опухоль максимально насыщается гидразидом 3-аминофталевой и янтарной кислоты, в 3-6 раз выше, чем в обычных здоровых тканях, стимулирует образование макрофагов и Т-лимфоцитов под действием фермента феррахелатазы, в достаточно большом количестве на мембранах и межтканевой жидкости. Именно это химическое соединение образуется в процессе взаимодействия гидразида 3-аминофталевой кислоты, янтарной кислоты и внутренней среды организма. Под действием окислителя радикала гидраксила и перекиси водорода, значительно усиленным температурным действием и дополнительным действием, электромагнитных полей ВЧ и СВЧ происходит образование радикала люминала, который затем вступает в реакцию с супероксидным радикалом, образуя внутреннюю перекись (диоксид), и перекись водорода H_2O_2 при ВЧ- и СВЧ-гипертермическом разложении, ЯК витамина B_9 происходит многократное усиление в образовании возбужденных молекул 3-аминофталата. Переход этой молекулы в основное состояние сопровождается испусканием квантов света, и сильным голубым свечением, в результате химических реакций связанных с высоким выделением активных форм кислорода и органическими свободными радикалами, выжигающими онкологические клетки.

Метод «избирательного голодания» онкоклеток поверхностных и глубоко расположенных в теле человека, путем последующего введения или приема различных

сенсобилизаторов, для избирательного максимального насыщения опухолевых клеток высокоэлектропроводящими электронно-ионными растворами сенсобилизаторов при максимальном разделении электрофизических свойств, опухолевых и здоровых тканей с последующим избирательным воздействием на них электромагнитными полями

5 высокой частоты в комплексе с другими методами - это самое актуальное научно-практическое направление в борьбе с онкологическими заболеваниями оказывающие, стабильное токсическое действие на онкоклетки.

Изучение биофизического и биохимического механизмов определяют три концепции гибели онкоклеток, одна предполагает значимость Д-ЯК и ЯК, другая гидразида 3-аминофталевой кислоты и третья ВЧ- и СВЧ- гипертермию, что в этих трех случаях

10 приводит к явной гибели онкоклеток.

Ряд исследователей утверждают, что минимальная концентрация ЯК и АФК, являющихся прооксидантами (ликоокисляющиеся соединения, нейтрализующие свободные радикалы), в крови и тканях убивают раковые клетки, не затрагивая

15 здоровых, за счет вызываемого локального оксидативного стресса-процесса повреждения, в результате окисления, клеточной ДНК и истощения аденозинтрифосфата (АТФ) - источника энергии клетки. Перекись водорода и другие липоперекиси в числе других сопутствующих ей молекул, агрессивного воздействия, вызывает сбой функционирования определенного фермента, ответственного за «питание» клеток

20 злокачественных опухолей. ЯК и АФК - это представители интермедиатных кислот, которые могут накапливаться в цитозоле опухолевых клеток и предположительно под усиленным действием фотоэлектромагнитной ВЧ- и СВЧ- энергией разрушают их.

Опухолевые клетки накапливают, в отличие от нормальных, значительное количество гомоцистеинтеолактона (НТЛ). До вставки в белок гомоцистеина, он становится

25 биологическим браком, в виде (НТЛ). В обычных клетках гомоцистеина мало, поэтому и теолактон из него практически не образуется, но превращение в раковую клетку требует значительной активизации метилирования, что в свою очередь запускает специальный биохимический цикл, в котором участвует гомоцистеин. В этом случае белок, синтезирующая машина раковой клетки, работает на полную мощность, поэтому

30 чаще ошибается. Тьюэ обнаружил, что взаимодействие с органическими кислотами, это вещество образует высокотоксичный 3-меркаптопропионовый альдегид (МРА). Когда в раковую клетку, насыщенную НТЛ, попадает янтарная кислота и гидразид 3-аминофталевой кислоты образовывается МРА, который и убивает раковые клетки. Разрушая раковые клетки, МРА ликвидирует источник своего образования, поэтому

35 нормальные клетки под действием гидразида 3-аминофталевой кислоты от него сильно не страдают.

При ВЧ- и СВЧ-нагреве янтарная и гидразид 3-аминофталевой кислоты в онкоклетках преобразуется в раствор ионных солей сукцинатов, и аминофталгидрозида под действием температуры, с образованием перекиси водорода и других липоперекисей. Чем больше

40 янтарной кислоты и аминофталгидрозида в онкоклетке, тем больше образовывается в ней липоперекиси и перекиси водорода, в сравнении со здоровыми клетками. Избыток перекиси водорода и липоперекиси запускает фотоэлектромагнитный гипертермический и фотолюминисцентный механизм гибели раковых клеток. Процесс гибели онкоклеток инициируется ВЧ- и СВЧ- полем путем быстрого нагрева и электромагнитной

45 фотолюминисценции онкоклеток путем их нагрева до 55,5°C, насыщенных ЯК и АФК, их быстрого окислительного распада под действием температуры с большим выделением перекиси водорода и липоперекисей вызывающих фотолюминисценцию с большим выделением активного кислорода, что является губительным для онкоклеток.

У здоровых клеток, ЯК и АФК, поступая в ЭПР, не будет восстанавливаться до раствора ионных солей сукцинатов АФК, т.к. рН и ОВП (Окислительно-восстановительный потенциал) для этого не подходят, а ЯК и АФК для них будет практически безвредна и трансформироваться на глюкозном конвейере. В онкоклетках среда другая, перевосстановленная янтарной (Д-ЯК) и ионов сукцинатов гидразид 3-аминофталевой кислоты, которые стараются по максимуму в онкоклетке все сжечь и уничтожить, за счет перекисного окисления липидов (ПОЛ). В этом случае происходят существенные разрушения с образованием токсичных липоперекисей, повреждающих клеточные мембраны, различных органелл, мутацией нуклеиновых кислот, интоксикации ферментов, разрушением питательных веществ и гибель клеток. В данном случае гибель клеток идет не по пути апоптоза, а мощного некроза.

В этом случае можно утверждать, что при лечении рака янтарной и гидразида 3-аминофталевой кислоты, полученными в результате окисления ЯК и АФК, как в крови, так и в различных органах человека, наблюдается лечебный эффект. Этот эффект излечения объясняется тем, что в это время в нормальных клетках живых биологических объектах янтарной от 0,5 до 2,5 часов и гидразида 3-аминофталевой кислоты от 6 до 8 часов быстро превращается в ионные соли сукцинатов и аминокеталгидразид и двухвалентный гем железа, под действием фермента феррохелатазы, сохраняя при этом высокий контраст максимального содержания янтарной кислоты и гидразида 3-аминофталевой кислоты, в опухолях в 3-6 раз выше, чем в здоровых и их дальнейшего превращения в янтарную и аминокеталгидрозид в опухоли, что значительно увеличивает их электрическую проводимость со значительным усилением диэлектрических свойств опухолей, относительно окружающих здоровых биологических тканей, достигающих этой разницы в несколько раз. При дальнейшей электромагнитной ВЧ- и СВЧ-гипертермии и фотолюминисценции опухолевых клеток, насыщенных янтарной и гидразида 3-аминофталевой кислоты, в течении 191 с со скоростью нагрева $0.078^{\circ}\text{C}/\text{с}$ до конечной температуры нагрева опухолевых клеток $51,5^{\circ}\text{C}$ фотоволновым излучением ВЧ- и СВЧ-полей, они разрушаются. Нагрев и гипертермия опухолевых тканей, насыщенных раствором гидразида 3-аминофталевой кислоты препарата "Галавит" и ЯК производится ВЧ- и СВЧ-энергией волнового излучения, в соответствии с частотой, с глубиной проникновения электромагнитной волны и с глубиной расположения опухолевых тканей, на разрешенных частотах $f=13,56 \text{ МГц}-1100 \text{ см}$, $f=27 \text{ МГц}-545 \text{ см}$, $f=40,68 \text{ МГц}-370 \text{ см}$, $f=433,92 \text{ МГц}-34,5 \text{ см}$, $f=915 \text{ МГц}-16,5 \text{ см}$ и $f=2450 \text{ МГц}-6,1 \text{ см}$.

Наиболее полное накопление янтарной кислоты в опухоли наступает в течение 0,5-2,5 часов после приема в одноразовой дозе 2400 мг и гидразидом 3-аминофталевой кислоты происходит в течение 6-8 часов после их приема внутрь в одноразовой дозе 100 мг. Затем уровень янтарной и гидразида 3-аминофталевой кислоты в опухоли, соответственно, постепенно снижается, достигая исходных значений, соответственно, через 2,5 и 24 часа после приема препаратов.

В предлагаемом способе препараты ЯК и «Галавит» принимают внутрь из расчета мегадозы 36 мг/кг живого веса человека за 8 часов до обработки ВЧ- и СВЧ-энергией и янтарной кислоты с мегадозой 3000 мг перорально за 2,5 часа до проведения ВЧ- и СВЧ-гипертермии опухолевых тканей энергией фотоволнового излучения, после проведения, которой со скоростью нагрева $0.078^{\circ}\text{C}/\text{с}$ за время 191 с, до температуры $51,5^{\circ}\text{C}$, в результате которой опухоли денатурируют и в последствие продукты распада опухолевых клеток выводятся организмом в течение 2-4 недель самостоятельно, естественным путем, исключая оперативное вмешательство в организм человека.

Основная задача для исследователей, заключается в том, чтобы как можно больше

усилить эффект максимального избирательного поглощения раковыми клетками АФК и ЯК с одновременным последующим высокочастотным облучением онкоклеток с целью повышения эффективности лечения до 100%. Уже доказано, что такой эффект возможен, а самое главное, что он безвреден, без особых побочных эффектов.

5 Многочисленные исследования, проведенные нами в Красноярском ГАУ и ВИЗРе г. Санкт-Петербурга подтвердили 100% эффективность обеззараживания семян овощных культур и живых биообъектов, насыщенных высокопроводящими электронно-ионными растворами микроэлементов ВЧ- и СВЧ-энергией против вирусных инфекций, имеющих похожее происхождение с онкоклетками.

10 А.с. №563938 СССР. Способ обработки семян сельскохозяйственных культур / Цугленок Н.В., Цугленок Г.И. - Оpubл. 16.03.1977, Бюл. №25. Свидетельство СССР №950214. Способ предпосевной обработки семян / Цугленок Н.В. - Зарегистрировано в реестре 14.04.1982. 45. Интенсификация тепловых процессов подготовки семян к посеву энергией ВЧ и СВЧ: методические рекомендации / Н. В. Цугленок. - М.:

15 Агропромиздат, 1989. Методические рекомендации по использованию энергии ВЧ и СВЧ в процессах подготовки семян к посеву / Н.В. Цугленок. - М.: РЖ Госагропром СССР, 1989. - 19 с. Пути обеззараживания семян томатов против вирусной инфекции / Ю.И. Власов [и др.] // Всероссийский НИИ защиты растений (ВИЗР). - 1989. - Т. 71. - С. 49-54. Способ обеззараживания яичного порошка. Номер патента: 1734632.

20 Опубликовано: 23.05.1992 г. Авторы: Цугленок Н.В., Колмаков Ю.В. МПК: А23в 5/02. Способ приготовления среды для разбавления спермы производителя Номер патента: 1769422. Опубликовано: 27.06.1995. Авторы: Цугленок, Осташко, Шахматов, Силантьева, Концедал.

Доказано, что онковирусы под действием канцерогенов, встраиваются в здоровую 25 клетку и со временем растворяются в ней, превращая ее в онкоклетку. Любые вирусы убиваются температурой или кислотой. Другие методы против онковирусов и онкоклеток в основном бессильны их просто нет. Особого внимания заслуживает в этом направлении новый фотодинамический метод использования лазерных фотосенсибилизаторов. Но малая глубина проникновения электромагнитной волны 30 лазерных излучателей не позволяет выжигать глубокорасположенные злокачественные опухоли.

Необходимо отметить еще один очень важный биофизический процесс происходящий при насыщении биологических объектов растворами микроэлементов, это увеличение удельной электропроводности вирусов состоящих из белковой оболочки наполненной 35 смесью нуклеиновых кислот и аналогично, опухолевых тканей, наполненных растворами межклеточной жидкости определяемых значительной концентрацией ионов и электронов и их подвижностью в сравнении со здоровыми тканями. При повышении температуры при ВЧ- и СВЧ-нагреве в опухолевых тканях, подвижность ионов и электронов значительно возрастает, увеличивая их электропроводность и диэлектрические потери, 40 что еще больше усиливает их избирательный нагрев ВЧ- и СВЧ-энергией и вызывает апоптоз вирусов и опухолевых тканей.

Самое главное, что данный метод экологически чист и безвреден, не обладает особыми побочными эффектами для биологических объектов.

Эта предлагаемая технология позволяет одновременное проведение флюоресцентной 45 диагностики для уточнения границы опухолей и одновременной гипертермии опухолевых клеток энергией волнового излучения с разложением ЯК и АФК в перекись водорода и гидроксида позволяющие эффективно выявлять, и разрушать, таким образом, даже неопределяемые опухолевые образования, находящиеся в глубоких слоях

биологического объекта.

Биофизический смысл данного метода заключается в избирательном максимальном насыщении и накоплении в опухолевых клетках высокоэлектропроводящих электронно-ионных растворов электрофотосенсибилизаторов и в максимальном разделении электрофизических свойств, опухолевых и здоровых тканей насыщенных янтарной и гидразидом 3-аминофталевой кислоты, и существенным увеличением разницы электрических потенциалов опухолевых и здоровых клеток в межклеточной среде и на стенках ретикулума. Ретикулум - это электрический контур, где очевидно по одной стороне мембраны скапливаются отрицательные заряды, а по противоположной-положительные, поэтому ретикулум является электротранспортером глюкозы и других питательных веществ раковых и здоровых клеток. Следовательно, ретикулум это электрическая сеть, заряженная отрицательными и положительными зарядами. Баланс этих зарядов строго контролируется активностью митохондрий и энергетическими операторными структурами на внешней стороне клетки - на цилиях. Эти белки при определенных ситуациях в окружающей среде клетки, разряжаясь, могут давать активный сигнал на ретикулум и митохондрии. При этом меняется баланс, существующий зарядов на одной из сторон ретикулума. Это ведет к сдвигу в химических процессах, запускаются многие новые реакции. Одна сторона мембраны ретикулума подключена к одному типу входа в митохондрии, а противоположная - к выходу из нее. Таким образом, создается единая электрическая цепь двойного активного управления энергетикой митохондрий. Напряженность электрического поля на ретикулуме держит под контролем работу митохондрий. В этом случае митохондрии затягивают заряды, скопившиеся на одной стороне мембраны ретикулума, и выводят противоположные заряды на другую сторону мембраны ретикулума. Заряды, таким образом, не смешиваются и разобщены. Это важно для того, чтобы в клетках проходил ионный обмен. Внешне ретикулум похож на обкладки конденсатора, чем больше слоев обкладок, тем больше его электроемкость. Между прокладками находится полупроводник, насыщенный янтарной кислотой и гидразидом 3-аминофталевой кислоты. Этот конденсатор, т.е. мощную густую сеть обкладок-мембран опухоли очень хорошо видно через микроскоп. В опухолевых клетках количество мембран значительно выше, чем в здоровых. Соответственно плотность опухолевых тканей и емкость биологического электрического конденсатора значительно выше здоровых тканей. При зарядке на одной пластине такого конденсатора будут собираться отрицательно заряженные частицы-электроны, а на другой - ионы, положительно заряженные частицы. Такой заряженный конденсатор может превратиться в источник тока, если его отключить. Любые колебания внешнего поля на внешней стороне мембраны клеток сказывается на состоянии ретикулов, которые сбрасывают заряд на митохондрии, управляя их активностью. Митохондрии, в свою очередь, настроены так, что никогда не позволяют снизиться зарядам на ретикулумах ниже критического уровня. В онкологических клетках заряды внутри митохондрий резко снижаются и вся система регуляции нарушается. Это главный стержень управления всей электрохимической энергетикой клетки. Поэтому химические процессы всегда вторичны и не являются основными. В результате электрохимической энергетике клетки в ретикулумах имеется круговорот веществ, где насосом являются митохондрии. При недостатке этого круговорота между ретикулумами и митохондриями за счет электроосмоса идет подсос веществ извне через наружную мембрану и открытие на ней шлюзов и натриевой помпы. Среда на мембранах ретикулума и щелочном жидком субстрате в опухолевых клетках перевосстанавливается в связи с избытком минусовых зарядов. Это и определяет

химическое равновесие по pH, сопряженных буферных химических электропарных веществ, когда буферная система разряжается или восстанавливается. Регулируют эти процессы заряды на обкладках ретикулума и метахондриях. Химические процессы, в этом случае, просто исполнители, посредники. Наружная сторона метахондрий

5 обеспечивает напряжение зависимого анионного канала. Этот механизм поддержания напряжения называется VDAC, задает условия работе ретикулума. Именно здесь на наружной стороне мембраны находится фермент Гексокиназа II, обеспечивающий утилизацию глюкозы. Максимальное разделение, рассоединение работы наружной митохондриальной мембраны (VDAC) и Гексокиназа II опухолевых и здоровых клеток

10 обеспечивает индукцию апоптоза опухолевых клеток.

Митохондрия работает путем затягивания из ретикулума в себя как электромагнитный насос, необходимое питание под большим напряжением. Без этого эффекта высочайшего напряжения затягивания внутрь питательных веществ, в клетку не будет. В этот процесс саморегулировки обмена включены так называемые цилии и

15 конформационные белки, работающие как единый замкнутый энергетический контур. У онкоклеток, в отличие от нормальных клеток, нет цилий. Этот, наиболее поражаемый, энергетический уровень в онкоклетках отсутствует. Единственный правильный путь это максимальное разделение свойств, онкологических и здоровых тканей и нахождение слабого места в энергетике онкоклеток и за счет этого их уничтожить. Митохондрии

20 задают степень заряженности ионным насосам на внешней мембране клетки и стартерным структурам, удерживающим заряды на ретикулуме. Эти сенсорные структуры могут наиболее быстро повреждаться и выгорать, поскольку метахондрии это наиболее эффективные электрохимические топки. В случае отключения метахондрий градиент напряжения клетки резко уменьшается и процессы идут в онкоклетках на

25 гораздо большей площади, что позволяет им сжигать много глюкозы и других субстратов типа кетонов. Высокой степени сгорания глюкозы здесь нет. Онкоклетка берет не качеством, поскольку все сконцентрировано на малой площади метахондрий, а их в большем количестве, намного большем, чем в здоровых клетках и соответственно при высоких потенциалах на обкладках конденсатора, т.е. большим количеством

30 площади окисления-сгорания на стенках сети ретикулума. Поэтому кислород такой клетке не нужен, но при этом потребление глюкозы будет, гораздо большим, чем в здоровых тканях.

Мембраны ретикулумы и ядра клетки одни и те же, причем ретикулум как конденсатор законтурен на ядро только одной своей стороной-электроном и сбрасывает

35 электроны в ядро. Таким образом, заряд ретикулум обеспечивает и заряд внутри ядра клетки. Ядро клетки насыщено электрофильными белками, которые обеспечивают концентрацию сверхмощного электростатического заряда внутри ядра.

Основная задача для исследователей, остается в том, чтобы как можно больше усилить эффект избирательного максимального поглощения янтарной и гидразидом

40 3-аминофталевой кислоты, раковыми клетками и повысить эффективность лечения, за счет увеличения электропроводности метахондрий и ретикулумов раковых клеток. Уже доказано, что такой эффект возможен, а самое главное, что он безвреден, без особых побочных эффектов. Электропроводность раковых клеток обусловлена наличием в них подвижных заряженных электронов на ретикулумах и в ядре клетки и

45 ионов в митохондриях клетки. Величина электропроводности зависит от количества электрических зарядов и их подвижности. Электропроводность живых тканей определяется концентрацией ионов и их подвижностью, которая в различных тканях разная, в связи с чем, биологические объекты обладают свойствами проводников,

полупроводников и диэлектриков.

В межклеточной жидкости содержится максимальное содержание ионов и удельная электропроводность опухолевых тканей высока и составляет без насыщения кислотами более 1 См·м-1. Крупные белковые молекулы имеют более низкую электропроводность, до 0,003 См·м-1. Внутриклеточные мембраны имеют проводимость ниже ($1-3 \cdot 10^{-5}$) См·м-1. Наибольшие величины электропроводности в организме человека имеют жидкие среды (кровь, лимфа, желчь, моча, спинно-мозговая жидкость и опухолевыми клетками 0,6-2,0 См·м-1) и мышечная ткань (0,2 См·м-1). Самую низкую удельную электропроводность имеет костная, жировая и нервная ткани, в особенности грубоволокнистые соединительные ткани и ткани зубной эмали ($10^{-3}-10^{-6}$ См·м-1). Значительно более сложный характер носит электропроводность клеток и тканей при ВЧ- и СВЧ-токах.

В этом случае биологические объекты обладают как проводимостью, так и емкостью, характеризующую диэлектрической проницаемостью. Частотная зависимость электрических параметров и поглощение энергии электромагнитного поля определяются размерами и формой клеток, величиной их проницаемости, соотношением между объемом клеток и межклеточных пространств, концентрацией свободных ионов в клетках и содержанием в них свободной воды. Все эти факторы приводят к изменению электропроводности биологических объектов. Особенно значимым фактором для метаболизма онкологических клеток является содержание в них глюкозы или ее заменителей, в данном случае янтарной и гидразидом 3-аминофталевой кислоты. Если в организме человека есть злокачественные опухоли и метастазы 3 и 4 стадии, которые активно и интенсивно усваивают глюкозу или ее заменитель - янтарную и гидразидом 3-аминофталевой кислоты, они преобразовываются в АТФ в раковых клетках значительно меньше, чем в здоровых, в результате чего, раковые клетки сильно разогреваются и повышают температуру тела человека на 1-2°C. Данный физиологический механизм индуцирует повышение температуры опухолевых и близлежащих к ним нормальных тканей. Суммарный подъем температуры в теле человека в настоящее время, регистрируется СВЧ-радиометром, позволяющим с точностью 0,3°C контролировать температуру различных органов, глубоко расположенных в теле человека.

Данный процесс частично был изучен нами при воздействии на биологический объект с опухолевыми тканями, которые подвергались ежедневному комплексному воздействию постоянного магнитного поля с интенсивностью 25 мкТл и переменного магнитного поля частотой 3,1 Гц и интенсивностью 5 мкТл, экспозиции 60 минут в день одновременно, в течение 5 дней. Предлагаемый способ воздействия постоянного и переменного воздействия на ионный обмен в митохондриях клеток и на отрицательно заряженные электроны на ретикулах и ядрах клеток позволял осуществлять индукцию гибели опухолевых клеток при помощи магнитотерапии, что на 40%, по сравнению с контролем, освобождало биологические объекты от опухолевых клеток (патент №2307681, авторы: Цугленок Н.В., Сергеева Е.Ю., Климацкая Л.Г. RU). Поэтому данное направление использования магнитных и электромагнитных полей и их воздействие на энергетику опухолевых клеток заслуживают особого внимания, подтверждается исследователями из Южной Кореи, которые предложили использовать для уничтожения опухолевых клеток мощное магнитное поле. В мощном магнитном поле опухоль начинает убивать сама себя.

Известен способ разрушения раковых клеток при СВЧ-облучения (Патент РФ №2174021, МПК А61N 5/02) перед воздействием гипертермии осуществляют воздействие

на опухоль СВЧ- излучением с длиной волны 1,3-2 см и выявляют значение резонансной частоты поглощения опухолью. После чего осуществляют аналогичное воздействие на пограничное с опухолью здоровые ткани и выявляют значение резонансной частоты поглощения этих здоровых тканей. Одновременно с гипертермией осуществляют контроль значений резонансных частот поглощения энергии опухолью и здоровыми тканями и при сближении значений резонансных частот поглощения энергии опухолью и здоровыми тканями судят об эффективности лечения. Данный способ позволяет повысить эффективность лечения опухоли методом СВЧ-гипотермии при их нагреве до 43°C.

Основным недостатком данного способа является небольшая разница в нагреве опухолевых и здоровых тканей.

Известен способ деструкции раковых клеток опухолевых тканей (Патент РФ №2106159 МПК А61N 5/02, А61N 5/6) сущность изобретения включает внедрение в область локализации опухоли ферромагнитных частиц, с последующим индукционным локальным нагревом, в диапазоне температур от 42°C до 45°C, в течении времени, определяемая видом опухоли, ее размерами, локализацией и типом ферромагнитных частиц, выбранных для индукционного нагрева, при этом нагрев проводят только в моменты уменьшения кровенаполнения ткани, т.е. в моменты выдоха и диастолы сердца пациента. Диапазон нагрева контролируют по СВЧ глубинному термометру, а нагрев ведут автоматически, с помощью компьютера, в режиме биоправления, по алгоритмам математической модели колебаний теплопроводности и теплоемкости ткани, гистерезиса нагрева и теплоотвода.

Основными недостатками данного способа является малая локализация магнитных частиц в опухоли и трудности поддержания фиксированной температуры в различных пространственных областях опухоли, что не приводит к полному излечению пациентов.

Известен способ разрушения раковых опухолей при использовании магнитных наночастиц (Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. Andreas Jordan, Regina Scholz, Klaus Maier-Hau, Manfred Johannsen, Peter Wust, Jacek Nadobny, Hermann Schirra, Helmut Schmidt, Serdar Deger, Stefan Loening, Wolfgang Lanksch, Roland Felix. Journal of Magnetism and Magnetic Materials 225(2001)118-126).

Разрушение раковых клеток основано на термолизе магнитных наночастиц, вводимых в опухоль, и индукционного их нагрева в переменном магнитном поле на частотах 50-100 кГц.

Однако данный способ не позволяет локально разрушить раковые клетки и требует мощных электромагнитов с токами в десятки кА на относительно высоких частотах. Кроме того, мощные переменные магнитные поля могут оказывать влияние на процессы движения и диффузии ионов через мембраны клеток, а также порождать индукционные переменные электрические поля, влияющие на работу нейронных сетей в организме человека, связанным с нагревом не только магнитных частиц, но и всех клеток, находящихся в области введения магнитных частиц, и сильной пространственной неоднородностью температуры нагрева как внутри опухоли, так и здоровых тканей, повреждая их и не гарантируя к полной гибели опухолевых клеток.

Известен способ близкофокусной рентгенотерапии с суммарной очаговой зоной 100-120 Гр и дистанционной гамма - терапии при лучевом разрушении злокачественных клеток с суммарной очаговой зоной 30-40 Гр (см. Ш.Х. Ганцев. Онкология, М.: Медицинское информационное агентство. 2004, с. 190-204; Stephen J., Withrow E., MacEwen G. Small animal clinical oncology - 2001, p. 305-308).

Однако данный способ, несмотря на распространенность, обладает следующими недостатками. При лечении некоторых типов злокачественных новообразований, например меланомы, с помощью дистанционной гамма - терапии даже в сочетании с иммунотерапией, как показывает опыт, приводит к 75-90% рецидиву опухолей, а через 2-6 месяцев возникают метастазы.

Известен способ нейрон - захватный селективного разрушения меланомы (см. В.Н. Митин, Н.Г. Козловская, А.М. Арнопольская Нейрон-захватная терапия опухолей ротовой полости у собак. Всероссийский ветеринарный журнал. 2006. №1, с. 9-10).

Способ включает введение в кровь внутривенно L-борфенилаланина, который селективно накапливается в определенной опухоли - меланоме, так как L-фенилаланин является незаменимой аминокислотой, из которой вырабатывается меланин, образующий меланоциты, содержащиеся в клетках меланомы. Таким образом, происходит селективное накопление L-борфенилаланина в клетках меланомы. При облучении пространственной зоны, соизмеримой с опухолью, содержащей L-борфенилаланин, пучком медленных нейтронов, получаемых по нейтроноводу из ядерного реактора, происходит разрушение клеток меланомы вследствие индуцированного вторичного локального излучения бора.

Однако данный способ обладает следующими недостатками:

1. Радиационное облучение пациентов, которое лишь частично уменьшается при использовании литиевого защитного фартука.

2. Сложная и очень дорогая установка, включающая компактный ядерный реактор, требующий для обслуживания квалифицированных специалистов немедицинского профиля, в частности физиков-ядерщиков.

3. Длительное время облучения пациентов в течение часа при мониторинге сердечно - сосудистой системы.

4. Применение общей анестезии.

Известен способ фотодинамического разрушения опухолей, включающий внутривенное введение фотосенсибилизатора и облучение опухоли непрерывным лазерным излучением с длиной волны, совпадающей с полосой поглощения фотосенсибилизатора (см. Photodynamictherapy / Ed.T.J.Dougherty / J.Clin. LaserMedSurg. 1996, Vol. 14, P 219-348; Патент РФ №2184578, МПК А61N 5/06). Селективный фотодинамический механизм разрушения раковых клеток основан на более высокой плотности (контрастности) накопления фотосенсибилизатора в опухолевых клетках по сравнению со здоровыми клетками, что связано с большей плотностью кровеносных сосудов в опухоли по сравнению со здоровой биотканью.

Однако этот контраст для различных опухолей не превышает двух-трех раз. При поглощении лазерного излучения фотосенсибилизатором молекулы красителя переходят в возбужденное электронное состояние и при столкновении с молекулами кислорода, растворенного в биоткани, переводят его из невозбужденного в возбужденное электронное синглетное состояние, с типичным временем жизни несколько микросекунд. За это время молекулы синглетного кислорода, пройдя характерный путь, соизмеримый с размерами клеток при взаимодействии с плазматической мембраной клетки, повреждают ее, и клетка гибнет вследствие некроза. Таким образом, разрушение клеток происходит лишь во время воздействия лазерного излучения в пространственной области облучения лазерным пучком.

Фотодинамический способ при разрушении раковых клеток имеет ряд недостатков. Используемые в практике фотосенсибилизаторы-фталационины, порфирины, хлорины имеют полосы поглощения фотосенсибилизаторов в ультрафиолетовой или видимой

области спектра, и используемые лазеры не могут эффективно проникает на глубину, не превышающую нескольких миллиметров. Кроме того, фотодинамический способ обладает малой контрастностью накопления фотосенсибилизаторов в раковых клетках.

Наиболее близкий к заявленному является способ разрушения биоткани,

- 5 заключающийся во введении в нее этанола с помощью полрой игры, отличающийся тем, что вводят 95% этанол в количестве, равном половине объема биоткани, подлежащей разрушению, затем вводят 5 мл 20-30% этанола, после чего проводят нагрев высокочастотным током с одновременным введением 20-30% этанолом в количестве, равном объему биоткани, подлежащей разрушению. Устройство содержит генератор
10 высокочастотного тока с двумя цилиндрическими электродами, расположенными относительно друг друга коаксиально, внутренней в виде полрой иглы, через которую в опухоль вводится этанол (Реферат №2006113533 заявки на патент РФ). Недостатком данного способа можно отнести: необоснованность избирательного поглощения этанола раковыми и здоровыми клетками, сложность ввода коаксиального электрода
15 в неоднородные опухоли, для организации равномерного нагрева опухолевых тканей не одинаково расположенных от оголенного конца иглы.

- Задачей настоящего изобретения является локальное селективное разрушение злокачественных опухолей, глубоко расположенных в биотканях человека, предварительно максимально избирательно насыщенных янтарной кислотой в течение
20 0,5-2,5 часов и гидразида 3-аминофталевой кислоты в течении 6-8 часов, при одновременном после 8 часового введения и последующего насыщения опухолей, ЯК за 2,5 часа до селективного ВЧ- и СВЧ-нагрева опухолевых тканей нагретых в течение 199 сек до температуры 51,5°C со скоростью нагрева 0.078°C/с, и последующем нагреве за счет теплопередачи пограничных слоев опухолевых и к здоровых тканей при полном
25 разрушении опухолей и пограничных клеток здоровых тканей, окружающих опухолей.

- Согласно проведенным исследованиям по ВЧ- и СВЧ-гипертермии опухолевых тканей, при температуре 51,5°C граница между зоной некроза и здоровой тканью составляет несколько клеток. Зона разрушения опухолевой ткани включает небольшую зону периферии нормальных здоровых тканей, что исключает перерождающие клетки
30 из метастазирования путем их вторичного некроза от опухолевых тканей.

- Предлагаемый способ инициации гибели опухолевых клеток ВЧ- и СВЧ-энергией, включающий предварительное введение человеку растворами янтарной кислоты 2400 мг и гидразида 3-аминофталевой кислоты в одноразовой дозе 35 мг на килограмм веса человека для их максимального накопления соответственно в течение 0,5-2,5 часов и
35 в течение 6-8 часов, в опухолевых клетках в 3-6 раз выше, чем в здоровых, отличающийся тем, что в течение 3-х дней до лечения человек переводится на белковую диету, для максимального усиления многократного избирательного накопления в «голодных» опухолевых тканях высокоэлектропроводящими электронно-ионными растворами янтарной и гидразида 3-аминофталевой кислоты, увеличивает электропроводность
40 опухолевых тканей в сравнение со здоровыми, и по истечении 8 часов после приема препарата «Галавит» и приема ЯК за 2,5 часа до обработки проводится избирательная ВЧ и СВЧ фотоэлектромагнитная гипертермия опухолевых тканей энергией фотоволнового излучения, со скоростью нагрева опухолевых тканей 0.078°C/с, в течение 191 с до температуры опухолевых тканей 51,5°C, при нагреве здоровых тканей не выше
45 40°C

Одноразовая мегадоза 36 мг/кг веса человека гидразида 3-аминофталевой кислоты препарата «Галавит», вводится внутривенно и одноразовая мегадоза 3000 мг янтарной кислоты принимается перорально до ВЧ- и СВЧ-обработки опухолевых тканей и нагрев

и гипертермия опухолевых тканей, насыщенных раствором гидразида 3-аминофталевой кислоты препарата «Галавит» и ЯК производится ВЧ- и СВЧ- энергией фотоволнового излучения, в соответствии с частотой, с глубиной проникновения электромагнитной волны и с глубиной расположения опухолевых тканей, на разрешенных частотах $f=$

13,56 МГц-1100 см, $f=27$ МГц-545 см, $f=40,68$ МГц-370 см, $\epsilon=433,92$ МГц- 34,5 см, $f=915$ МГц - 16,5 см и $f=2450$ МГц- 6,1 см.

Физическая природа микроволнового излучения, это физическое поле, движущихся электрических зарядов, в электрическом и магнитном полях, представляющих из себя единое электромагнитное поле (ЭМП), характеризующегося частотой колебания f .

Отличие только в частоте, с которой происходят электромагнитные колебания соответствующей длиной волны. Биологическое действие ЭМП на живой организм заключается в поглощении энергии биологическими тканями, характеризующимися биофизическими параметрами - диэлектрический постоянный и проводимостью.

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

где, λ - длина волны;

c - скорость распространения электромагнитной волны,

f - частота колебаний электромагнитного поля.

Частота, с которой происходят колебания электромагнитного поля, в значительной степени влияет на глубину проникновения электромагнитной волны в биологический объект.

Таблица 1

Приблизительные диэлектрические параметры и глубина проникновения электромагнитной волны для мускульной ткани на различных частотах:

№	f , мГц	ϵ	$\text{tg}\delta$	λ см
1	13,56	1850	0.56	1100
2	27	950	0,575	545
3	40,68	411	0.59	370
4	433,92	131	0.68	34,5
5	915	79	0.81	16,5
6	2450	60	1.33	6.1

Причина заключается в соизмеримости с различными физическими объектами. При $f=13,56$ МГц, длина волны ЭМП $\lambda=22$ м, при $f=40,68$ МГц, длина волны ЭМП $\lambda=7,4$ м, при $f=433,92$ МГц, длина волны ЭМП $\lambda=69$ см, при $f=915$ МГц, длина волны ЭМП $\lambda=33$ см, и при $f=2450$ МГц, длина волны ЭМП $\lambda=12,2$ см. (Таблица 1)

Это определяет выбор оборудования для локальной гипертермии опухолей расположенных на разных глубинах в биологических объектах.

Опухолевые ткани насыщенные гидразидом 3-аминофталевой кислоты и янтарной кислотой в 6-8 раз превышают ее содержания в здоровых тканях, соответственно, во

столько раз отличается и ее электропроводность, т.е. способность опухолевых тканей проводить электрический ток обусловлены наличием в опухолях кислотного электролита, свободных носителей заряда - электрически заряженных частиц, которые под воздействие внешнего электрического поля в толще опухоли, создают ток

проводимости.

Еще одним важным параметром диэлектрических и полупроводниковых материалов какими являются опухоли являются диэлектрические потери они служат для определения электрической мощности затрачиваемой на нагрев диэлектриков и полупроводников, находящихся в электромагнитном поле. В справочной литературе для характеристик способности диэлектрика поглощать энергию переменного электрического поля использует $\operatorname{tg} \delta$ угла диэлектрических потерь и диэлектрической проницаемостью ϵ . Физический смысл $\operatorname{tg} \delta$ состоит в наличии диэлектрических потерь приводящих к сдвигу фазы между током и напряжением где угол между ними становится меньше 90° на величину, количественные потери волновой энергии оказываются пропорциональны диэлектрическим потерям $\epsilon \operatorname{tg} \delta$.

Потери на электропроводность в диэлектриках имеющих низкое удельное объемное сопротивление, например, относится абсолютно химически чистая вода. В природе вода является прекрасным растворителем и хорошо растворяет кислоты и по этому электропроводность такой воды имеет большое количество заряженных ионов, которые под воздействием переменного электрического поля, начинают двигаться в такт изменяющемуся волновому электромагнитному полю, преобразуя электрическую энергию в тепловую. Опухолевые ткани максимально насыщенные гидрозидом 3-аминофталевой кислоты и ЯК, в этом случае являются полупроводниками, содержащими в несколько раз больше заряженных ионов в сравнении с окружающими здоровыми тканями и соответственно их скорость нагрева во много раз выше, чем окружающих здоровых тканей за одно и то же время. В таких опухолевых тканях также дополнительно наблюдаются релаксационные диэлектрические потери обусловленные поворотом полярных молекул воды в направлении силовых линий электрического поля. Возникает внутримолекулярное трение, которое еще раз усиливает нагрев опухолевых тканей.

Удельная мощность диэлектрических потерь, отнесенных к единице объема диэлектрика, называют диэлектрическими потерями, которые можно рассчитать по формуле:

$$P_{уд} = E^2 f \epsilon \operatorname{tg} \delta, 10^{-12} \text{ Вт/см}^3$$

Данное соотношение определяет степень нагрева различных структур опухолевых и здоровых тканей биологического вещества в электрическом поле. Для этого необходимо знать ϵ и $\operatorname{tg} \delta$ опухолевых и здоровых тканей, и таким образом очень точно рассчитать скорость нагрева до заданной температуры нагрева опухолевых и окружающих здоровых тканей в однородном электромагнитном поле (ЭМП).

Избирательное поглощение гидразида 3-аминофталевой кислоты и ЯК опухолевыми тканями приводит к их избирательному нагреву опухолей и электромагнитной фотолюминесценции до более высокой температуры 50°C при нагреве за это же время, окружающих их здоровых тканей до температуры 40°C , что приводит к инновативации опухолевых тканей и их последующим разрушением, которые потом, в течение нескольких дней, безболезненно выводятся организмом. Скорость нагрева волновой энергией электромагнитного поля зависит от мощности диэлектрических генераторов и магнетронов.

При колебательной мощности генераторов электромагнитного поля 700-850 Ватт

можно нагреть 200-300 грамм опухолевых тканей до температуры 60°C за 2-3 минуты, удельная мощность, выделяемая в опухолях, и температура их нагрева определяется по формуле:

$$P_{уд.оп} = \frac{C_{оп} \Delta T}{t}$$

где, $C_{оп}$ - теплоемкость опухоли, кал;

m - масса опухоли в граммах;

ΔT - разность температур нагрева;

t - время нагрева, с.

Данная формула позволяет подобрать необходимую общую удельную мощность $P_{уд.об.}$ для ВЧ- и СВЧ- нагрева опухолевых тканей $P_{уд.оп.}$ до заданной разницы температур нагрева и удельную мощность $P_{уд.зд.}$ выделяемую в здоровых тканях определяемую по общей формуле:

$$P_{уд.об.} = P_{уд.оп.} + P_{уд.зд.}$$

Тогда удельная мощность в области облучения с учетом диэлектрических свойств:

$$P_{уд.об.} = (E^2 f \epsilon_{оп} \operatorname{tg} \delta_{оп} + E^2 f \epsilon_{зд} \operatorname{tg} \delta_{зд}) 10^{-12}$$

Зная диэлектрические свойства опухолевых $\epsilon_{оп} \operatorname{tg} \delta_{оп}$ и здоровых тканей $\epsilon_{зд} \operatorname{tg} \delta_{зд}$, можно расчетным путем определить температуры их нагрева ΔT до необходимых заданных температур и определить время нагрева t и общую удельную мощность $P_{уд.об.}$, облучаемой области. (Таблица 2)

Таблица 2

Приблизительные диэлектрические параметры $\epsilon \operatorname{tg} \delta$ и удельная плотность γ гр/см³ тканей в биологических объектах, при $f=2450$ МГц

Биологическая ткань	ϵ	$\operatorname{tg} \delta$	γ
Мышечная ткань	50	0,38	1,020
Жировая ткань	5	0,1	0,930
Печень	47	0,30	1,050
Почки	50	0,38	1,014
Кожа	38	0,34	0,300
Опухолевая ткань	65	0.42	1,200
Вода без примесей	78	1	1

Аналогично, зная диэлектрические параметры $\epsilon \operatorname{tg} \delta$ и удельную плотность опухолевых тканей насыщенных электрофотосенсибилизаторов в биологических объектах γ гр/см³, можно расчетным путем найти удельную мощность, выделяемую в опухолевых тканях $P_{уд.оп.}$ и определить заданную температуру и рассчитать время их нагрева ВЧ- и СВЧ-энергией, по вышеприведенным формулам.

(57) Формула изобретения

Способ инициации гибели опухолевых клеток ВЧ- и СВЧ-энергией, предназначенный для локального лечения онкологических больных, имеющих опухолевые ткани, для их гипертермии во всех органах организма человека, характеризующийся тем, что до

лечения человек в течение 3 дней переводится на белковую диету для максимального многократного избирательного увеличения накопления в «голодных» опухолевых тканях высокоэлектропроводящих электронно-ионным раствором гидразида 3-аминофталевой кислоты при внутривенном введении в мегадозе 36 мг/кг веса человека за 8 часов и перорального приема янтарной кислоты в одноразовой мегадозе 3000 мг за 2,5 часа до начала физиолечения при максимальном накоплении за это время в опухолевых тканях препарата "Галавит", в 3-6 раза выше, чем в здоровых тканях, проводится избирательная гипертермия опухолевых тканей ВЧ- энергией в соответствии с глубиной их расположения и глубиной проникновения электромагнитной волны в тело человека на 6,1 сантиметров, при разрешенной частоте $f=2450$ МГц, с общей скоростью нагрева опухолевых тканей на этой частоте $0.078^{\circ}\text{C}/\text{с}$, в течение 191 с до температуры нагрева опухолевых тканей $51,5^{\circ}\text{C}$, при нагреве здоровых тканей не выше 40°C .

15

20

25

30

35

40

45