

ДИСКУССИОННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

CONTROVERSIAL ISSUES IN ONCOHEMATOLOGY

Журнал открывает рубрику «Дискуссионные проблемы онкогематологии». Наша специальность стремительно развивается. Появление новых идей и технологий требует переосмысления вопросов, кажущихся уже решенными. Редакция считает важным предоставлять трибуну мнениям, отличающимся от общепринятых. При этом мы оставляем за собой право на собственную точку зрения.

Рубрика открывается статьей заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Е.Б. Владимирской и профессора В.Д. Мильмана.

Приглашаем читателей к обсуждению рассматриваемых в публикации проблем. Убежден в важности критического анализа и открытых дискуссий на страницах журнала.

Е.А. Османов

Механизмы проведения сигналов в клетке. Факты и гипотезы

Е.Б. Владимирская¹, В.Д. Мильман²

¹ Itamar Ben Avi, 22/1, Jerusalem, Israel, 92348

² Department of Mathematics, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, Schreiber Building, Room 334

Mechanisms of Signal Transduction in Cells. Facts and Hypotheses

Elena B. Vladimirovsky¹, Vitali D. Mil'man²

¹ Itamar Ben Avi, 22/1, Jerusalem, Israel, 92348

² Department of Mathematics, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, Schreiber Building, Room 334

РЕФЕРАТ

Основная гипотеза, представленная в статье, заключается в том, что в микромире биологических объектов взаимодействие молекул индуктора и мишени происходит по законам квантовой физики. Молекула-индуктор испускает специфический монохроматический луч, который по принципу биорезонансного поглощения воспринимает только соответствующая ей молекула-мишень, что вызывает активацию ее собственного излучения, превращая ее из молекулы-мишени в молекулу-индуктор. Этот процесс происходит по цепочке, формируя соответствующий сигнальный путь, по которому происходит движение и контактное взаимодействие активированных молекул, описанное в молекулярной биологии. При этом любое воздействие (информация) передается электромагнитными частицами (биофотонами), которые по пути к своей мишени в электромагнитном поле взаимодействуют друг с другом согласно законам усиливающей (конструктивной) или ослабляющей (деструктивной) интерференции, что приводит к конечному усилению или ослаблению реакции мишени. Слабые сигналы вследствие этого могут произвести больший эффект, чем сильные, т. к. при увеличении их количества возрастает площадь деструктивной интерференции. Именно этот принцип нашел подтверждение в наших пилотных исследованиях на трех экспериментальных

ABSTRACT

Our main assumption is that interaction between inductor and target molecules in cells is based on laws of quantum physics in the microcosm of biological objects. An inductor molecule emits a specific monochromatic radiation which is captured by the appropriate target molecule according to the bioresonance absorption principle triggering the emission of its own radiation and thus turning it from the target into the inductor. This is a chain process that creates a signal pathway, along which the activated molecules move and interact with each other as described by molecular biology. As part of this process, all impact (information) is mediated through electro-magnetic particles (biophotons) that interact with each other in the electromagnetic field according to laws of constructive and destructive interference. Increase or decrease in the target's response depends on type of interference predominance. Due to this effect, weak signals are sometimes able to produce stronger response than strong ones as the increase in their number leads to expansion of the area of destructive interference. This principle was confirmed in our pilot study using 3 experimental cell models: formation of colonies of granulocyte-macrophage precursors in soft agar under different concentrations of G-CSF; formation of colonies of erythrocyte precursors in methyl-cellulose under different concentrations of erythropoietin; apoptosis of mice melanoma cells (cell line B16) under

клеточных моделях: колониеобразование гранулоцитарно-макрофагальных предшественников в мягком агаре под действием различных концентраций Г-КСФ; колониеобразование эритроидных предшественников в метилцеллюлозе под действием различных концентраций эритропоэтина; апоптоз клеток мышинной меланомы (клеточная линия В16) под действием различных концентраций винкристина. Дальнейшая разработка биофотонной парадигмы организации информационной связи в клеточных системах, возможно, поможет в будущем лучше разобраться во многих физиологических и патологических процессах в организме человека и будет способствовать оптимизации некоторых видов медикаментозной терапии.

Ключевые слова: сигнальный путь, биофотоны, активация клеточных программ.

Получено: 2 апреля 2015 г.

Принято в печать: 27 мая 2015 г.

Для переписки: Елена Борисовна Владимирская, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель наук России, Itamar Ben Avi, 22/1, Jerusalem, Israel, 92348; тел.: +972(0)2-650-96-82; e-mail: regblood3@yandex.ru

Для цитирования: Владимирская Е.Б., Мильман В.Д. Механизмы проведения сигналов в клетке. Факты и гипотезы. Клин. онкогематол. 2015; 8(3): 248–254.

different concentrations of vincristine. Further development of the biophotonic paradigm of information transduction in cell systems may contribute to better understanding of many normal and pathological processes in human body as well to improvement in some types of drug therapies.

Keywords: signal transduction; biophotons, activation of cell programs.

Received: April 2, 2015

Accepted: May 27, 2015

For correspondence: Elena B. Vladimirska, DSci, Professor, Honored Scientist of Russia; Itamar Ben Avi str., 22/1, Jerusalem, Israel, 92348; Tel.: +972(0)2 650-96-82; e-mail: regblood3@yandex.ru

For citation: Elena B. Vladimirska, Vitali D. Mil'man. Mechanisms of Signal Transduction in Cells. Facts and Hypotheses. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(3): 248–254. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Жизнь и функциональная активность всех эукариотических клеток обеспечивается основными программами их жизнедеятельности: апоптозом, пролиферацией, дифференцировкой. При этом апоптоз (генетически детерминированная клеточная гибель) — основная из программ, включается множеством внутренних и внешних факторов, а осуществление других программ возможно только при ее блокировании. Современные достижения биохимии, молекулярной биологии и молекулярной генетики позволили определить основные этапы каждой из этих программ, молекулы, отвечающие за индукцию и проведение сигнала, а также транскрипционные факторы, обеспечивающие экспрессию определенных генов и связь между матричной ДНК и РНК-полимеразой. Внутриклеточные белки, кодируемые генами в результате реализации такого сигнального каскада, являются ключевыми для выполнения той или иной клеточной программы и определяют дальнейшую судьбу клетки. При этом решающую роль в выборе и реализации программы жизнедеятельности играет сама клетка. Это связано с тем, что пути активации сигнальных молекул в клетке многовариантны, зависят от наличия и активности тех или иных внутриклеточных сигнальных молекул и транскрипционных факторов, а также, по-видимому, от особенностей получаемого сигнала. Кроме того, существуют перекрестные связи между различными сигнальными путями, хотя механизм их выбора не до конца ясен. Для восприятия внешних сигналов, инициирующих эти пути, клетка использует свой рецепторный аппарат. Общим для всех программ служит то, что включение сигнальных путей при активации рецептора осуществляется путем фосфорилирования высокоспециализированными вну-

триклеточными ферментами фосфокиназами. Однако механизм связи лиганда с рецептором, так же как и механизм привлечения и активации внутриклеточных фосфокиназ, остается не до конца понятным [1].

Многие хорошо известные в биологии и медицине феномены также не имеют объяснений с классических позиций современной биохимии и молекулярной биологии.

Приведем несколько примеров из биологии. Лососи определяют направление движения на нерест с помощью обоняния на расстоянии 100 км от места рождения, даже если их выпускают выше места нереста. Самцы бабочки сатурнии разыскивают самку на расстоянии до 11 км. Установлено, что при таком расстоянии в 1 м³ воздуха находится 1 молекула полового аттрактанта самки [2].

Хорошо известно, что взаимодействие доза-эффект лекарственных средств не всегда подчиняется линейной зависимости в терапевтическом диапазоне доз. Так, например, кофеин и адреналин в малых дозах вызывают стимулирующий эффект, а в больших — угнетающий. Такая же закономерность наблюдается и при действии некоторых других лекарственных средств. Самые удивительные факты предлагает гомеопатия. Считается, что наиболее эффективны препараты в разведениях активного вещества от 100⁻⁶ до 100⁻³⁰ (в соответствии с гомеопатической номенклатурой 6СН и 30СН), хотя по закону Авогадро начиная с разведения 100⁻²³ в растворе фактически отсутствуют молекулы вещества [2–4].

Молекулы сигнальных путей, способы их взаимодействия и механизмы движения в клетке (с использованием элементов цитоскелета и белков-транспортёров) подробно изучены современными биохимическими и молекулярно-генетическими методами с привлечением техники трансфокальной микроскопии и прижизненной визуализации [5, 6]. Жизненная важность сигнальных молекул

подтверждается тем фактом, что среди 26 383 известных генов человека 42 % занимают гены, кодирующие белки сигнального каскада (рецепторы, сигнальные молекулы, киназы, ионные каналы и др.) [7].

Однако многие механизмы инициации и проведения внутриклеточных сигналов не поддаются расшифровке с позиций молекулярной биологии. Это становится очевидным при сопоставлении некоторых цифр: на поверхности клеток может быть экспрессировано от 10 до 100 000 молекул рецепторов, в формировании сигнальных путей участвует около 4000 молекул. Следует также признать, что при движении молекул внутри клеток им приходится преодолевать огромные относительно своих размеров расстояния: диаметр молекул порядка 2–10 нм, а диаметр клеток порядка 10 000 нм. Закономерно возникают следующие вопросы:

- как молекулы сигнального каскада узнают и находят друг друга?
- что определяет направление движения внутриклеточных молекул при инициации и формировании сигнальных путей?

На эти вопросы трудно дать ответы с общепринятых позиций молекулярной биологии. Нобелевская премия по физиологии и медицине в 2013 г. была присуждена Randy Schekman, James Rothman и Thomas Sudhof за работы по расшифровке механизма транспортировки и внедрения сигнальных молекул в клетки-мишени. Однако и эти работы не дали ответа на поставленные выше вопросы. Нужна другая парадигма.

Цель данной статьи — представление концепции, по которой формирование сигнальных путей, поиск мишени и сила конечного воздействия на нее подчиняются физическим законам биофотонной эмиссии сигнальных молекул.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ПИЛОТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мы провели пилотные исследования зависимости характера и величины клеточного ответа от концентрации индуцирующих его веществ в экспериментах *in vitro*. При этом были сделаны следующие допущения: сила ответа зависит от количества клеток-мишеней, вовлеченных в реакцию; концентрация вещества-индуктора отражает число молекул, участвующих в процессе. Были использованы три клеточных модели:

- 1) колониеобразование в мягком агаре гранулоцитарно-макрофагальных предшественников (КОЕ-ГМ) под действием различных концентраций гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ);
- 2) колониеобразование в метилцеллюлозе эритроидных предшественников (КОЕ-Э) под действием различных концентраций эритропоэтина (ЭПО);
- 3) апоптоз клеток мышинной меланомы (клеточная линия В16) под действием различных концентраций винкристина.

Действие Г-КСФ на КОЕ-ГМ в мягком агаре¹

Использовали Г-КСФ ленограстим в разведениях 2, 0,2, 0,02 и 0,002 мкг/мл (Г-КСФ_ф). Для получения сверхмалых концентраций ленограстима (Г-КСФ_н) применялась

гомеопатическая методика разведения — потенцирование. Был получен гомеопатический потенцированный препарат в концентрациях 2×10^{-12} и 2×10^{-60} (соответственно 6СН и 30СН по гомеопатической номенклатуре).

Влияние различных концентраций этого препарата на программу пролиферации изучали в клеточной культуре. В качестве клеток-мишеней были использованы клетки-предшественницы, выделенные из пуповинной крови новорожденных.

Культивирование проводили в системе «агаровая капля — жидкая среда» [8]. Методика культивирования, ход эксперимента и результаты подробно описаны нами ранее [9]. При анализе результатов учитывали три показателя: эффективность клонирования (ЭК) — сумма колоний и кластеров на 10^5 эксплантированных клеток; пролиферативный потенциал (ПП) — отношение числа колоний к кластерам; число (%) больших колоний. Данные суммированы в табл. 1 и на рис. 1.

Как следует из представленных данных, ЭК при действии Г-КСФ_ф несколько нарастает при уменьшении концентрации в 10 раз (статистически незначимо) при отсутствии изменения ПП предшественников. Дальнейшее разведение Г-КСФ в указанных пределах не меняло результатов культивирования. Использование потенцированных форм Г-КСФ_н в концентрации 2×10^{-12} вызывало заметное возрастание ЭК; увеличение пролиферации предшественников (ПП и доля больших колоний) наблюдали при использовании Г-КСФ_н в концентрации 2×10^{-12} и 2×10^{-60} .

Таблица 1. Отклонение от контроля показателей культивирования КОЕ-ГМ при добавлении гомеопатических и фармакологических форм Г-КСФ

Показатель	Опыт №	Концентрация, мкг/мл	Отклонение от контроля (M ± m), %		
			ЭК	ПП	Большие колонии
Г-КСФ _ф	1	2,0	46,6 ± 0,3	Нет	Нет
	2	0,2	80,0 ± 18,3	Нет	Нет
	3	0,02	80,0 ± 10,2	Нет	Нет
	4	0,002	78,0 ± 13,4	Нет	Нет
Г-КСФ _н	5	6СН	235,2 ± 90,4	119,2 ± 24,1	181,2 ± 40,0
	6	30СН	70,3 ± 16,5	127,9 ± 39,2	216,5 ± 14,3

Г-КСФ_ф — фармакологическая форма Г-КСФ; Г-КСФ_н — гомеопатическая форма Г-КСФ; 6СН — 2×10^{-12} мкг/мл; 30СН — 2×10^{-60} мкг/мл; ЭК — эффективность клонирования; ПП — пролиферативный потенциал.

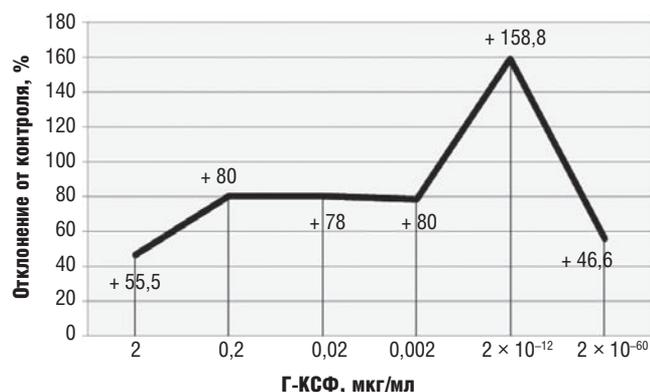


Рис. 1. Зависимость эффективности клонирования КОЕ-ГМ от концентрации Г-КСФ

Fig. 1. Dependence of CFU-GM cloning efficiency on concentration of granulocyte colony-stimulating factor (Г-КСФ)

¹ Исследования были выполнены совместно с Е.Ю. Осиповой и О.А. Шаровой в лаборатории регуляции кроветворения НИИ детской гематологии (1997–1999), Москва, Россия.

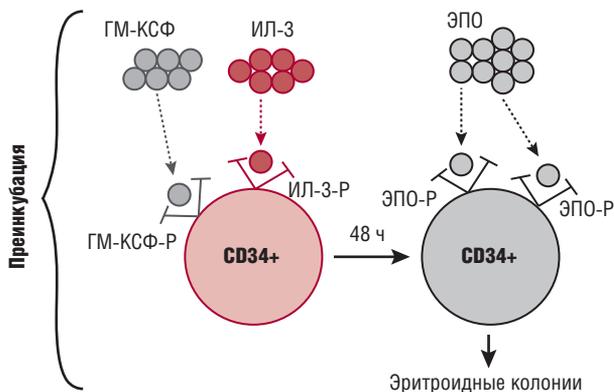


Рис. 2. Дизайн эксперимента по колониообразованию эритроидных предшественников

ГМ-КСФ-Р — рецептор гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора; ИЛ-3-Р — рецептор интерлейкина-3; ЭПО-Р — рецептор эритропоэтина.

Fig. 2. Design of experiment for colony-formation of erythroid precursors

ГМ-КСФ-Р — granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor; ИЛ-3-Р — interleukin-3 receptor; ЭПО-Р — erythropoietin receptor.

Таким образом, на этой модели были получены неожиданные данные, не подтверждающие наличие прямой зависимости между концентрацией индуктора и величиной ответа клеток-мишеней. Напротив, снижение концентрации в 10, 100 и даже 1000 раз существенно не влияло на эффективность клонирования предшественников, в то время как использование сверхмалых доз стимулировало ответ.

Действие эритропоэтина на колониообразование эритроидных предшественников в метилцеллюлозе²

Клетками-мишенями в этом эксперименте были клетки CD34⁺, полученные магнитной селекцией из мононуклеарной фракции донорского костного мозга, выделенной на фиколле. Клетки CD34⁺, как известно, имеют на своей поверхности рецепторы только к ранним гемопоэтическим ростовым факторам, таким как ИЛ-3 и ГМ-КСФ. Для экспрессии на их поверхности поздних ростовых факторов, в частности эритропоэтина, требуется преинкубация с ранними ростовыми факторами в течение 16–48 ч [10]. Дизайн эксперимента представлен на рис. 2.

Колониообразование эритроидных предшественников проводили в метилцеллюлозе, используя следующие концентрации эритропоэтина: 30, 3,0, 0,3, 0,03, 0,003 и 0,0003 ед./мл. Культивирование с каждой концентрацией эритропоэтина проводили в двух сериях: преинкубация с ранними ростовыми факторами и без преинкубации. Отрицательный контроль — те же условия культивирования, но без эритропоэтина.

В отрицательном контроле, а также во всех культурах с эритропоэтином, но без преинкубации с ранними ростовыми факторами роста эритроидных колоний не было. Динамика эффективности клонирования эритроидных предшественников в зависимости от концентрации эритропоэтина представлена на рис. 3.

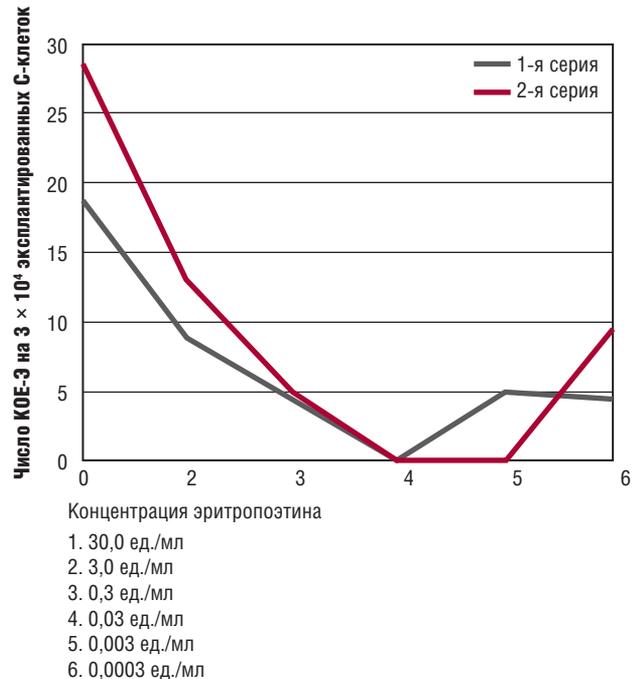


Рис. 3. Зависимость эффективности клонирования КОЕ-Э от концентрации эритропоэтина

Fig. 3. Dependence of CFU-E (KOE-E) cloning efficiency on erythropoietin concentration

Обращают на себя внимание следующие факты:

- отсутствие корреляции между снижением концентрации эритропоэтина и уровнем эффективности клонирования эритроидных предшественников;
- при очень низкой концентрации эритропоэтина (в одной серии в 1000 раз меньше начальной, а в другой — в 10 000 раз) наблюдался всплеск колониообразования, притом, что значительно более высокие концентрации эритропоэтина в этих опытных сериях не вызывали усиление пролиферации предшественников.

Апоптоз клеток мышинной меланомы (клеточная линия В16) под действием различных концентраций винкристина³

Клеточную линию мышинной меланомы (В16) использовали в качестве мишени для проапоптотического действия различных концентраций винкристина. Уровень апоптоза учитывали методом проточной цитофлуориметрии при окраске клеток аннексином V (AnV) и пропидия йодидом (PI) после 24-часовой инкубации клеток с цитостатиком. Динамика изменения проапоптотической активности различных концентраций винкристина представлена на рис. 4. Оценку апоптоза проводили по абсолютному количеству апоптотических клеток в 1 мкл культуры. Как видно из представленных на рис. 4 данных, и эта клеточная модель продемонстрировала отсутствие линейной зависимости между концентрацией цитостатика и эффективностью его воздействия на клетки культуры. Более того, при снижении концентрации винкристина в 10 000 раз по сравнению с начальной наблюдалось суще-

² Исследования были выполнены совместно с Е.Ю. Осиповой в лаборатории физиологии и патологии стволовых клеток Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (2011–2012), Москва, Россия.

³ Исследования были выполнены совместно с А. Землянкой и А. Зозовским в экспериментальной лаборатории Института им. Фельзенштайна (2013–2014), Петах-Тиква, Израиль.



Рис. 4. Зависимость уровня апоптоза клеток мышиной меланомы (линия B16) от концентрации винкристина. Апоптотически считали сумму клеток, маркированных как AnV⁺, PI⁻ (начальная стадия апоптоза) и AnV⁺, PI⁺ (завершение апоптоза)

Fig. 4. Dependence of murine melanoma B16 cell apoptosis on vincristine levels. Sum of cells marked as AnV⁺, PI⁻ (initial apoptosis phase) and AnV⁺, PI⁺ (completion of apoptosis) were considered apoptotic

ственное возрастание его проапоптотической активности в обеих сериях эксперимента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные нами на различных клеточных моделях, однотипны. Они могут быть суммированы следующим образом: связь между концентрацией вещества-индуктора и интенсивностью клеточного ответа не подчиняется законам линейной корреляции. Более того, в ряде случаев оказалось, что малое число молекул-индукторов (низкая концентрация вещества) вызывает более интенсивный ответ клеток-мишеней, чем высокие концентрации того же вещества.

Мы сделали попытку объяснить эту, на первый взгляд парадоксальную, ситуацию, используя парадигму биофотонного энергетического поля. В соответствии с этой гипотезой, окончательно сформулированной Ф.А. Рорр и J.J. Chung в 1998 г. [11], все живые объекты представляют собой открытые динамические системы, обменивающиеся информацией и энергией на всех уровнях; информация является формой энергетического обмена.

Изучение биоэнергетики началось почти 100 лет назад и прочно связано с именем А.Г. Гурвича [12], который в 1923 г. описал «митогенетические лучи», излучаемые делящимися клетками корней лука. В многочисленных экспериментах было показано, что эти лучи при горизонтальном распространении и действии в течение 1–2 ч на расстоянии 1,5–2,0 мм от воспринимающих их делящихся корней лука другого образца вызывают в последних прирост митотической активности на 20–25 %. Позднее эти лучи были отнесены к ультрафиолетовому спектру с длиной волны 190–300 нм. «Золотой век» митогенетических лучей продолжался около двух десятилетий, по этим исследованиям было опубликовано около 1000 статей и несколько книг; затем интерес к этим работам постепенно угас и вновь возник в 1950-е годы в связи с разработкой фотоумножителей (photomultiplier — РМ

tubes), способных улавливать и измерять очень слабый свет (цит. по [13]).

Использование фотоумножителей в последующие годы показало, что все растительные и животные объекты излучают энергию в очень широком диапазоне (180–1000 нм), перекрывающем ультрафиолетовый, видимый и близкий к инфракрасному спектры, с частотой 3×10^{14} – $1,6 \times 10^{15}$ Гц [14]. Было также показано, что живые организмы могут утилизировать различные формы энергии, частично трансформируя ее в собственные энергетические запасы [15].

Изучение «информационного характера» сверхслабой фотонной эмиссии живых систем было стимулировано исследованиями Ф.А. Рорр в 70-е годы прошлого века [16]. Им же было введено понятие «биофотоны» и сформулировано положение о том, что электромагнитные взаимодействия используются для передачи необходимых сигналов, выполняя роль регуляторов биологических систем. При этом каждая внутриклеточная молекула характеризуется собственным спектром биофотонной эмиссии (электромагнитного излучения) и тем же спектром резонансного поглощения. Примером этого могут служить исследования, проведенные Т. Каги [17]: внутриклеточная молекула Сyt-C в процессе метаболизма проходит 4 формы: 2 окисленные (CuA и CuB) и 2 восстановленные (CuA и CuB). Каждая из них излучает фотоны с длиной волны 820, 760, 680 и 620 нм соответственно и поглощает фотоны той же характеристики.

В подтверждение этого положения в конце прошлого века были получены данные, демонстрирующие возможность обмена биоинформацией между клетками без химических медиаторов и специальных передающих молекул, таких как гормоны, ростовые факторы и нейромедиаторы. Еще в 60-е годы прошлого века В.П. Казначеев провел серию экспериментов, показавших, что монослой фибробластов, выращенный в герметически закрытом сосуде на кварцевой пластинке, расположенной на дне сосуда, способен повторять уникальный узор такой же культуры, выращенной в другой камере, при прижатии этих камер днами друг к другу [18]. В 1988 г. G. Albrecht-Buehler опубликовал данные, подтверждающие это и указывающие на то, что фибробласты в культуре ткани могут определять ориентацию других по сигналам, проникающим через стекло, но не через металлическую пластинку, т. е. передаются электромагнитным излучением [19]. V. Golantsev и соавт. [20] показали, что эксплантат грудной железы мыши, стимулированный введением гормонов, вызывающих секрецию, может стимулировать секрецию белка в другом эксплантате грудной железы мыши, отделенном от первого кварцевым стеклом. X. Shen и соавт. [21] продемонстрировали, что стимуляция «респираторного взрыва» у нейтрофилов может вызывать аналогичную реакцию в другой популяции нейтрофилов, химически отделенной, но оптически связанной с первой.

Эти и другие данные, свидетельствующие о возможной биофотонной активации клеточных программ, косвенно подтверждаются наличием высокого энергетического потенциала внутри клетки. Нановольтметр с диаметром 30 нм выявил в цитозоле клеток наличие электрического поля высокой напряженности: 15 000 000 Вт на 1 м, что составляет 150 Вт в пересчете на 1 клетку с диаметром 10 мкм. Для сравнения: напряжение в обычном доме —

5–10 Вт/м, под высоковольтной линией — 10 000 Вт/м [22]. Позднее было показано, что напряженность электрического поля внутри клеток значительно выше, чем в межклеточном пространстве [23].

ГИПОТЕЗА

Приведенные выше данные литературы и результаты собственных экспериментов позволяют нам сформулировать следующую гипотезу о механизмах проведения сигналов в клетке.

Клетки и отдельные молекулы излучают определенные монохроматические волны, а рецепторы клеток воспринимают их в соответствии с принципом биорезонансного поглощения. По-видимому, так же строится и сигнальный путь: молекула-индуктор испускает специфический монохроматический луч, который по принципу биорезонансного поглощения воспринимает только соответствующая ей молекула-мишень, что вызывает активацию ее собственного излучения, превращая ее из молекулы-мишени в молекулу-индуктор. Этот процесс происходит по цепочке, формируя соответствующий сигнальный путь, по которому происходит движение и контактное взаимодействие активированных молекул по законам, расшифрованным и описанным в молекулярной биологии. Иногда, как было показано в работах А.Г. Гурвича и его последователей, одной лишь биофотонной активации бывает достаточно и реализация сигнала может происходить бесконтактно.

Полученные нами данные позволяют предположить, что между монохроматическими лучами, испускаемыми молекулами-индукторами, возникает взаимодействие еще до достижения ими рецептора-мишени, что влияет на восприятие и активацию рецептора. Согласно законам волновой физики, между монохроматическими лучами в когерентном поле (согласованное протекание волновых процессов) возникает конструктивная (амплификация излучения при однонаправленности волн) и деструктивная (аннигиляция лучей при разнонаправленности их волн) интерференция. Схематически это представлено на рис. 5. При увеличении количества источников излучения (в нашем случае — количества молекул Г-КСФ, эритропозитина и винкристина, т. е. повышения их концентрации) увеличивается площадь деструктивной интерференции, что мешает проведению сигнала и снижает его воздействие на мишень. Меньшее число молекул-индукторов, напротив, может дать больший эффект, чем высокое,

т. к. при этом снижается вероятность деструктивной интерференции и повышается сила сигнала. Именно это, по всей видимости, и происходило закономерно в наших экспериментах при значительном уменьшении концентрации индукторов. Можно предположить, что критический уровень концентрации вещества-индуктора, при котором происходит преобладание конструктивной интерференции, а следовательно, усиление сигнала, очень индивидуален и зависит от свойств биофотонного излучения самого индуктора, восприимчивости мишеней и расстояния между ними.

Отдельно следует остановиться на возможном механизме формирования сигнального пути при использовании сверхмалых доз вещества-индуктора, применяемых, например, в гомеопатии. В наших опытах с Г-КСФ усиление пролиферации предшественников происходило при концентрации индуктора 10^{-60} (соответствует разведению 30СН по гомеопатической номенклатуре). В таком растворе, скорее всего, отсутствовали молекулы оригинального препарата. При приготовлении такого раствора по гомеопатической методике разведение водой базового раствора проводится 30 раз, при этом каждый раз берут 1 мл раствора предшествующей концентрации, доводя его объем до 100 мл, многократно встряхивая и тщательно перемешивая. В результате в растворе присутствуют многочисленные молекулы примесей [4]. Можно предположить, что фотоны, излучаемые молекулами активного вещества (например, Г-КСФ), могут захватываться определенными молекулами примесей (резонансное поглощение). Это естественно происходит, когда частота фотона соответствует излучаемой частоте данной молекулы (либо близко к ней). После резонансного поглощения энергетический уровень молекулы возрастает и тот же фотон (либо близкий к нему по частоте) излучается. Таким образом, излучаемые фотоны определенной длины волны переходят из одного этапа разведения в другой и в конце процесса принимаются рецепторами клеток. Иными словами, в данном случае примеси могут играть роль активного посредника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в данной работе была сформулирована концепция роли биофотонных связей в передаче информации для реализации многих программ, обеспечивающих жизнь клетки в целостном организме. Было показано, как применение новой, биофотонной, парадигмы организации информа-

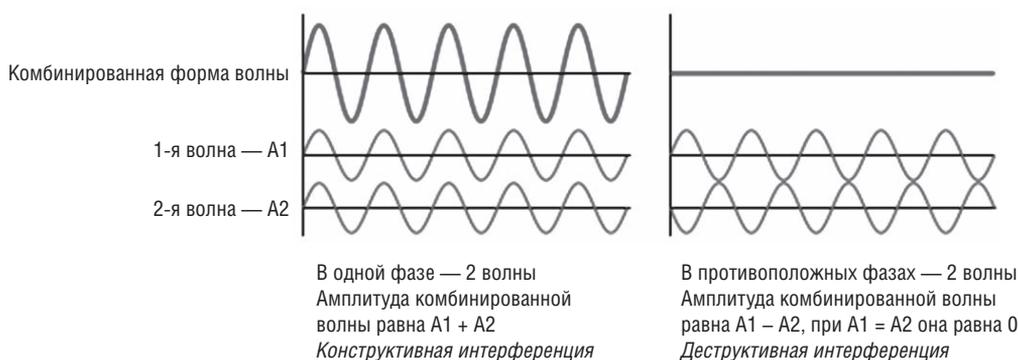


Рис. 5. Интерференция двух монохроматических волн

Fig. 5. Interference of two monochromatic waves

ционной связи в живых системах помогает расшифровке многих неясных феноменов. Однако многое остается нераскрытым и требует дополнительных исследований, в частности разработки методологии для определения концентраций действующего вещества, обеспечивающих оптимальное «понимание» биофотонных сигналов молекулами-мишенями и/или рецепторами клеток. Возможно, в будущем это поможет лучше разобраться во многих физиологических и патологических процессах организма человека. Наиболее важным и интересным направлением такого рода исследований, с нашей точки зрения, представляется иммунология (в частности, развитие иммунной толерантности), предупреждение развития резистентности к химиотерапии, цитокиновая терапия, точечная противоопухолевая терапия и многие другие процессы.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.Б. Владимирская является членом редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика» и не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Владимирская Е.Б. Механизмы кроветворения и лейкогенеза. М.: Династия, 2007.
[Vladimirskaia E.B. *Mekhanizmy krovetvoreniya i leukemogeneza*. (Mechanisms of hemopoiesis and leukemogenesis). Moscow: Dinastiya Publ., 2007.]
2. Корпачев В. Фундаментальные основы гомеопатической фармакологии. Киев: Четвертая хвиля, 2005.
[Korpachev V. *Fundamental'nye osnovy gomeopaticheskoi farmakologii*. (Fundamentals of homeopathic pharmacology). Kiev: Chetvertaya khvilya Publ., 2005.]
3. Celik E., Uzbay I.T., Karakas S. Caffeine and amphetamine produce cross-sensitization to nicotine-induced locomotor activity in mice. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2006; 30: 50–5.

4. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. Сверхслабые воздействия химических соединений и физических факторов на биологические системы. *Биофизика*. 2004; 49: 551–64.
[Burlakova E.B., Konradov A.A., Mal'tseva E.L. Hyperweak effects of chemical compounds and physical factors on biological systems. *Biofizika*. 2004; 49: 551–64. (In Russ.)]
5. Svoboda K., Reenstra W. Approaches to studying cellular signaling. *Anat. Rec.* 2002; 269: 123–39.
6. Alberti C. Cytoskeleton structure and dynamic behavior. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2009; 13: 13–21.
7. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W. et al. The Sequence of the Human Genome. *Science*. 2001; 291: 1304–51.
8. Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю., Забелина Т.С. Колониеобразующая способность костного мозга в полутвердой культуральной среде. *Физиология человека*. 1976; 2(6): 301–8.
[Afanas'ev B.V., Zaritskii A.Yu., Zabelina T.S. Colony-forming ability of bone marrow cells in in semi-solid cell culture media. *Fiziologiya cheloveka*. 1976; 2(6): 301–8. (In Russ.)]
9. Владимирская Е.Б., Мильман В.Д. Биофотонный механизм активации клеточных программ: колониобразование в мягком агаре. *Клеточная трансплантология и тканевая терапия*. 2012; 8: 92–6.
[Vladimirskaia E.B., Mil'man V.D. Biophotonic mechanism of activation of cell programs: colony-formation in soft agar. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya terapiya*. 2012; 8: 92–6. (In Russ.)]
10. Testa U., Pelosi E., Gabbianelli M. et al. Cascade Transactivation of Growth Factor Receptors in Early Human Hematopoiesis. *Blood*. 1993; 181: 1442–56.
11. Popp F.A., Chang J.J. The physical background and the informational character of biophoton emission. In: *Biophotons*. Ed. by J.J. Chang, J. Fish, F.A. Popp. Dordrecht (Netherlands): Kluwer, 1998: 238–50.
12. Gurwitsch A.G. Die Natur des spezifischen Erregens der Zellteilung. *Entwicklungs Mechanik der Organismen*. 1923; 100: 11–40.
13. Gurwitsch A.G., Gurwitsch L.D. Die mitogenetische Strahlung. Jena (Germany): Fischer, 1959.
14. VanWijk R., Van Aken J.M., Mei W., Popp F.A. Light-induced photon emission by mammalian cells. *J. Photochem. Photobiol.* 1993; 18: 75–9.
15. Van Wijk R. Bio-photons and bio-communication. *J. Sci. Explor.* 2001; 15: 183–97.
16. Popp F.A. *Biophotonen*. Heidelberg (Germany): Verlag fuer Medizin Dr. Ewald Fischer, 1976.
17. Karu T. Action spectra. Importance for low level light therapy. *J. Photochem. Photobiol.* 1999; 49: 1–17.
18. Казначеев В.П., Михайлова Л.П. Биоинформационная функция естественных электромагнитных полей. Новосибирск: Наука, 1985. 180 с.
[Kaznacheev V.P., Mikhailova L.P. *Bioinformatsionnaya funktsiya estestvennykh elektromagnitnykh polei*. (Bioinformation properties of natural electromagnetic fields.) Novosibirsk: Nauka Publ., 1985. 180 p.]
19. Albrecht-Buehler G. Rudimentary form of cellular vision. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1992; 89: 8288–92.
20. Golantsev V.P., Koralenko S.G., Moltchanov A.A., Prutskov V.I. Lipid peroxidation, low-level chemiluminescence and regulation of secretion in the mammary gland. *Experientia*. 1993; 49: 870–5.
21. Shen X., Mei W., Xu X. Activation of neutrophils by a chemically separated but optically coupled neutrophil population undergoing respiratory burst. *Experientia*. 1994; 50: 963–8.
22. Tyner K., Kopelman R., Philbert M. "Nanosized Voltmeter" enables cellular-wide electric field mapping. *Biophys. J.* 2007; 93: 1163–74.
23. Bokkon I., Salary V., Tuszyński J.A., Antal I. Estimation of the number of biophotons involved in the visual perception of single-object image: biophoton intensity can considerably higher inside cells than outside. *J. Photochem. Photobiol.* 2010; 100: 160–6.