

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ВОДА, ОБЕДНЕННАЯ ПО ДЕЙТЕРИЮ, КАК АДЪЮВАНТНОЕ СРЕДСТВО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР)

А.В. Сыроешкин¹, О.В. Титорович^{1*}, Т.В. Плетенева¹, Т. Н. Бурдейная²

¹ Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, Москва, Россия

² ЗАО «Легкая вода», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ: Более 20 лет, начиная с 1993 г., Венгерский фармацевтический институт (Hungarian National Institute of Pharmacy) проводит исследования по изучению механизмов противоопухолевой активности «легкой» воды (deuterium depleted water – DDW). Продолжительные рандомизированные клинические испытания в многочисленных лечебных центрах Венгрии в соответствии с Good Clinical Practice (GCP) свидетельствуют о высокой чувствительности опухолевых клеток к снижению уровня дейтерия (D) в организме. Замена обычной воды (D/H = 140 ppm) на «легкую» (D/H = 20–105 ppm) сопровождается уменьшением размера опухоли, постепенным некрозом опухолевых клеток, увеличением медианы выживаемости онкологических больных (рак простаты, молочной железы, легкого и др.). Содержание дейтерия в организме на уровне 10–12 мМ на порядок выше по сравнению с эссенциальными микроэлементами, что позволяет прогнозировать его ключевую роль в биохимических процессах. Действительно, масс-спектрометрический анализ свидетельствует о биоаккумуляции дейтерия в организме человека в зависимости от его фенотипа. При замене питьевой воды на DDW содержание дейтерия в водных экстрактах биологических образцов крови, мышечной и печеночной ткани лабораторных животных, напротив, снижается. Применение DDW в качестве профилактического средства и многочисленные экспериментальные результаты, полученные *in vitro* и *in vivo* в Китае, Японии, США, Румынии и РФ, позволяют рекомендовать DDW к использованию в качестве безопасного дополнительного средства в схеме лечения онкологических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: DDW – вода, обедненная по дейтерию, отношение дейтерий/протий, опухолевые клетки.

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания по частоте возникновения и смертности занимают второе место, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы. Согласно оценкам ВОЗ (Информационный бюллетень № 297, февраль 2014 г.), ежегодно от рака умирает около 10 млн человек, а по оценкам Всемирного фонда исследований рака (WCRF) к 2030 г. смертность от рака может превысить 20 млн человек в год (Worldwide Cancer Statistics.).

Природная вода является смесью молекул, содержащих стабильные изотопы ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹H, ²H. Отношение числа атомов дейтерия к протию D/H в пресных и морских водах составляет 132–156 мкг/г (Bowen et al., 2005; Goncharuk et al., 2011). Содержание отдельных изотопных модификаций воды сопоставимы с содержанием важнейших микроэлементов в морской воде и плазме

крови человека (Тимаков, 2003). Поскольку масса протия H в два раза меньше массы дейтерия D, изотопный эффект, возникающий при замене изотопов, не может не оказывать влияния на биологические системы, например, скорости химических реакций между веществами, их содержащими, могут отличаться в 5–10 раз (Lewis., 1934; Лобышев, Калиниченко, 1978; Cleland, 2003). В связи с использованием тяжелой воды (D₂O) в атомной промышленности подробно изучено влияние повышенного содержания дейтерия на ее структуру, физико-химические свойства, а также на физиологические процессы (Harvey, 1934; Цисанова и др., 2010; Mosin, Ignatov, 2014). Замещение протия дейтерием на 50% приводит к гибели млекопитающих (Медведев, 2008).

Исследованию роли дейтерия при естественном (12 мМ) или пониженном содержании в организме человека посвящены многочисленные публикации последних 20 лет (Игнатов, Мосин, 2013). Например, известно, что вода, обедненная

* Адрес для переписки:

Титорович Ольга Валерьевна
E-mail: titorovicholga@gmail.com

по устойчивым тяжелым изотопам (дейтерию и кислороду ^{18}O) снижает опасность γ -облучения (Rakov, 2007; Kulikova et al., 2012) и подверженность стрессу (Strekalova et al., 2015) млекопитающих.

Доказано, что «легкая» вода, т.е. вода, обедненная по дейтерию (DDW – deuterium depleted water), проявляет антидотные свойства при индивидуальном и комбинированном воздействии фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ готовых лекарственных форм (Cărpinișan et al., 2010; Olariu et al., 2010; Avila et al., 2012; Doina et al., 2012; Бурдейная и др., 2013). Механизмы такого влияния обусловлены структурой, физико-химическими свойствами «легкой» воды (Гончарук и др., 2011) и изменением лигандно-рецепторных взаимодействий в биологических объектах различного иерархического уровня (Цисанова и др., 2010; Goncharuk et al., 2011). Чрезвычайно чувствительны к обедненной по дейтерию воде опухолевые клетки: использование легкой воды приводит к регрессии опухоли, а в некоторых случаях к ее некрозу (Roxana, 2010; Wang et al., 2013; Positive Health Online, Is. 203, 2013; Positive Health Online, Is. 209, 2013). При этом здоровые клетки способны адаптироваться к снижению содержания дейтерия в воде. «Легкая» вода увеличивает скорость фотосинтеза, способствует росту растений и водных животных (Seki, Usui, 2005; Лобышев, Киркина, 2012). В Европе, США, Японии, Китае и России обедненная по дейтерию вода применяется в профилактических и лечебных целях (Feng, Chang-gong, 2011; Инновационная технология производства легкой воды).

ИССЛЕДОВАНИЯ НА КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ

Предотвращение пролиферации и миграции опухолевых клеток является приоритетным направлением онкотерапии (Somlyai, 2002). При исследовании клеточных линий рака носоглотки (CNE-1, CNE-2, 5-8F, 6-10B, Sune-1) наблюдали ингибирование пролиферации опухолевых клеток по мере снижения изотопного соотношения D/H (150, 100, 75 и 50 ppm) (Wang et al., 2013). При этом пролиферация нормальных неопухолевых клеток, напротив, усиливалась (рис. 1).

Идентичные результаты были получены при исследовании пролиферации клеток линий рака предстательной железы человека PC-3, молочной железы MCF-7 и меланомы M-14 (Somlyai et al., 1997). Культуральную среду готовили, заменяя обычную воду на DDW с соотношением D/H = 90 ppm. Суточная кинетика свидетельствует об ингибировании клеточного деления на 10–25%.



Рис. 1. Кинетика гибели опухолевых клеток NPC (A) и роста преостеобластов MC3T3-E1 (B) в водах с разным изотопным соотношением D/H (ppm) (Wang et al., 2013)

Вода, обедненная по дейтерию, оказывает влияние не только на пролиферацию раковых клеток, но и на их структурную организацию, форму и размер (Feng-Song et al., 2010).

В средах, приготовленных с использованием воды, обедненной по дейтерию, наблюдается также снижение колониеобразующей способности опухолевых клеток и увеличение числа колоний нормальных преостеобластов (табл. 1).

Миграция клеток, необходимая для роста опухоли и образования метастазов, достоверно снижается с уменьшением соотношения D/H в воде, что было продемонстрировано на пяти клеточных линиях рака носоглотки (CNE-1, CNE-2, 5-8F, 6-10B, Sune-1). При изменении соотношения дейтерий/протий от 150 до 50 ppm наблюдается заметное снижение числа клеток в S фазе клеточного цикла (табл. 2), в которой происходит репликация ДНК.

Одной из причин развития опухолевого процесса является повреждение ДНК свободными радикалами и активными формами кислорода (Бакиров и др., 2011). С уменьшением относительно содержания дейтерия в среде значительно повышается активность НАДФ(Н) – хинон оксидоредуктазы-1 (NQO1), цитозольного фермента, защищающего клетку от окислительного стресса (Wang et al., 2013).

Доказано, что DDW оказывает стимулирующее влияние на апоптоз раковых клеток (Feng-Song et al., 2010) и подавляет экспрессию генов (Somlyai, Gyöngyi et al., 2000; Gyöngyi et al., 2013), играющих ключевую роль в образовании опухолей (Soucek et al., 2008).

Таблица 1. Зависимость числа клеточных колоний от содержания дейтерия в воде (Wang et al., 2013), $n = 3$, $M \pm SD$

Клеточные культуры (Cancer Research Institute of Southern Medical University)	Число колоний при различных соотношениях D/H в воде		
	150 ppm	75 ppm	50 ppm
CNE-1 (карцинома носоглотки)	228,0 ± 18,0	23,5 ± 4,5	23,0 ± 4,0
5-8F (карцинома носоглотки)	137,0 ± 7,0	86,0 ± 6,0	27,0 ± 3,0
МСЗТЗ-Е1 (нормальные преостеобласты)	49,5 ± 4,5	83,0 ± 3,0	75,0 ± 4,0

Таблица 2. Зависимость числа клеток в фазах клеточного цикла от соотношения D/H в воде, используемой для приготовления культуральной среды (Wang et al., 2013), $n = 3$, $M \pm SD$

Клеточные линии	D/H, ppm	Число клеток в различных фазах клеточного цикла		
		G1	G2	S
Sune-1	150	73,91 ± 2,18	12,55 ± 0,88	13,55 ± 0,93
	100	65,71 ± 1,98	24,2 ± 1,01	10,08 ± 0,81
	75	60,90 ± 1,90	33,40 ± 1,12	5,70 ± 0,31*
	50	71,45 ± 2,01	24,65 ± 0,68	3,90 ± 0,27*
6-10B	150	13,43 ± 0,65	15,20 ± 0,78	71,37 ± 2,36
	100	30,90 ± 1,50	0,24 ± 0,01	68,86 ± 1,75
	75	38,81 ± 1,64	0,31 ± 0,01	60,88 ± 1,56*
	50	44,15 ± 1,83	15,05 ± 0,75	40,80 ± 1,32*
МСЗТЗ-Е1	150	39,70 ± 1,47	12,30 ± 0,91	48,00 ± 1,52
	100	49,80 ± 1,65	9,29 ± 0,85	40,90 ± 1,41*
	75	49,00 ± 1,63	7,33 ± 0,70	43,60 ± 1,49*
	50	46,90 ± 1,55	9,99 ± 0,87	43,10 ± 1,49*

Примечание: * – $p < 0,05$.

ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Влияние DDW (D/H = 94 ppm) на опухолевый рост было изучено при трансплантации клеток простаты человека PC-3 иммуносупрессивным мышам CBA/Ca (Somlyai et al., 1998.). На относительно поздней стадии развития опухоли (32 день после трансплантации) питьевая вода (D/H = 150 ppm) была заменена на DDW (D/H = 94 ppm). В контрольной группе размеры опухоли увеличивались у всех мышей, в то время как в экспериментальной группе у четырех мышей была выявлена полная регрессия опухоли, у семи – частичная, у восьми животных наблюдали увеличение размера опухоли. Продолжительность жизни животных в экспериментальной группе возросла на 40% по сравнению с контролем. При более ранней замене питьевой воды на DDW (на 18-е сутки после трансплантации опухолевых клеток) наблюдали 40%-ное уменьшение размеров опухоли по сравнению с контролем.

При замене питьевой воды на DDW в группе животных, которым подкожно вводили опухолевые клетки H460 (карцинома легких человека), было обнаружено ингибирование скорости роста (30%) и снижение массы опухолей (табл. 3).

Мышам CBA/Ca была трансплантирована ткань аденокарциномы молочной железы MDA-MB-231 и MCF-7 (Somlyai et al., 1993). За день до трансплантации питьевую воду заменяли на DDW (D/H=30 ppm), что привело к увеличению выживаемости животных (табл. 4).

Таблица 3. Масса опухолей мышей BALB/c через два месяца после трансплантации опухолевых клеток легких человека H460 (Somlyai et al., 1993) $n = 8$, $M \pm SD$, t -test

Группа животных	Масса опухоли, г
Контрольная (D/H= 150 ppm)	10,64 ± 0,83
Опытная (D/H=50 ppm)	7,36 ± 0,78*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 4. Влияние DDW на выживаемость мышей CBA/Ca после трансплантации опухолевых клеток аденокарциномы молочной железы MDA-MB-231 и MCF-7 (Somlyai et al., 1993)

Дни после трансплантации	MDA-MB-231		MCF-7	
	Обычная вода (контроль)	DDW (30 ppm)	Обычная вода (контроль)	DDW (30 ppm)
20	5	9	6	8
50	5	9	6	8
65	1	8	2	7
71	0	8	2	7
80	0	7	1	5
87	0	6	1	5

В случае MDA-MB-231 на 65-е сутки в контрольной группе погибало 80% животных, в опытной – 11%. При ксенотрансплантации MCF-7 погибало 67 и 12% в контрольной и опытной группах животных соответственно.

В опытах на крысах линии Вистар с экспериментальными опухолями Уолкера 256 (стандартные опухоли для доклинических испытаний противоопухолевых препаратов) в качестве питьевой воды использовали DDW с соотношениями D/H = 30, 60, 100 ppm и водопроводную воду (D/H = 144 ppm) для контрольной группы (Stefănescu et al., 2008). Кроме того, воду вводили ежедневно инъекционно по 2 мл подкожно. В эксперименте оценивали следующие параметры: рост опухоли, латентный период образования опухоли, среднее время жизни животных, а также анатомо-клинические показатели. Полученные результаты свидетельствуют о положительной динамике всех контролируемых параметров при использовании DDW, включая увеличение выживаемости животных: на 40-е сутки в среднем на 75%, а на 60-е сутки – в среднем на 35% (табл. 5).

Введение «легкой» воды профилактически (за 30-е сутки до пересадки опухолевых клеток) также сопровождается повышением выживаемости экспериментальных животных, причем у всех животных наблюдается торможение роста опухоли, а в 25–40% – полная ее регрессия (Stefănescu et al., 2008).

Таблица 5. Выживаемость крыс линии Вистар с экспериментальными опухолями Уолкера 256 при использовании воды разного изотопного состава (Stefănescu et al., 2008)

Изотопный состав воды, D/H, ppm	Выживаемость на разных этапах наблюдения, %		
	30-е сутки	40-е сутки	60-е сутки
144	0	–	–
100	100	70	30
60	100	80	40
30	100	75	35

Ингибирующее действие воды с пониженным содержанием дейтерия в моделях с перевиваемыми опухолями (карцинома легких Льюис, саркома матки См 322 и рак шейки матки РШМ-5) изучено на мышцах линии BDF₁ и CBA (Турусов и др., 2005). Животные в обеих группах начали получать легкую воду в день перевивки опухоли. О тормозящем действии DDW судили по объему опухоли и продолжительности жизни животных. Вода с пониженным содержанием дейтерия оказывала статистически достоверное тормозящее влияние на рост исследованных опухолей в среднем на 43 % ($p = 0,05$).

В эксперименте на двух моделях перевиваемых опухолей – карциномы легких Льюис и рак шейки матки РШМ-5 (Турусов и др., 2006) – мыши начали получать воду с пониженным содержанием дейтерия за месяц (4 недели) до пересадки. Принимая во внимание, что полное обновление воды в организме происходит за 3 недели, удавалось создать «бездейтериевый фон». Масс-спектрометрический анализ водных экстрактов биологических образцов крови, мышечной и печеночной ткани крыс линии Вистар свидетельствует о биоаккумуляции дейтерия в организме (Stefănescu et al., 2008).

Для карциномы легких Льюис (Турусов и др., 2006) оценивали коэффициент ингибирования метастазирования. Для этого были использованы две опытные группы по 20 животных и три контрольные (две по 20 и одна – 30 животных). Животных одной опытной и одной контрольной групп содержали до естественной смерти, животных двух других умерщвляли на 17-е сутки после перевивки. Третья контрольная группа (10 мышей) была взята для определения средней массы легких интактных животных. Для анализа ингибирующего действия воды с пониженным содержанием дейтерия применялись критерии, используемые для оценки противоопухолевых препаратов. В условиях эксперимента отмечено статистически значимое увеличение времени появления первых узелков в месте перевивки обеих опухолей в опытных группах. Кроме того, отмечено тормо-

жение роста опухолевого узла на всех сроках измерения перевитых опухолей.

Во всех группах животных, получавших воду с пониженным содержанием дейтерия, наблюдалось увеличение продолжительности жизни по сравнению с контролем в среднем на 19%.

В эксперименте с карциномой легких Льюис отмечено 12%-ное ингибирование метастазирования ($p < 0,05$).

Таким образом, подтверждено усиление ингибирующего действия воды с пониженным содержанием дейтерия на перевиваемые опухоли путем создания «бездейтериевого фона».

Успешные результаты были получены на собаках при замене питьевой воды на DDW с естественными (не экспериментальными) опухолями молочной железы (7 животных) (Somlyai et al., 1998). Доза DDW (D/H = 90–95 ppm) находилась в пределах 0,01–0,02 кг на кг массы тела в сутки. Уже в первые 3 недели у двух животных обнаружили уменьшение объема опухолей на 60–70%. Полное исчезновение опухоли было зафиксировано у одного животного через 8 мес. применения DDW.

В 2008 г. (Anghel et al., 2008) было запатентовано использование DDW в качестве дополнительного компонента химиотерапии, способного снизить токсическое воздействие цитостатиков на функции печени, почек и органы кроветворения животных. Использование DDW с соотношением D/H = 60 ppm (Manolescu et al., 2005) предполагается в течение 60 суток до удаления опухоли и 700 суток в послеоперационный период. Применение DDW в указанной дозе снижает токсичность цитостатиков (циклофосфамид, 5 – фторурацил, фарморбицин, винбластин) в среднем на 41%. Вследствие снижения общей и специфической токсичности химиотерапии, наблюдается увеличение медианы выживаемости животных. В связи с отсутствием побочных эффектов DDW может применяться в качестве адьювантного средства как для животных, так и у человека (Somlyai et al., 1998).

ПРИМЕНЕНИЕ DDW ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В настоящий момент проходит регистрация DDW в качестве лекарственного средства (Krempels et al., 2008). Венгерский фармацевтический институт (Hungarian National Institute of Pharmacy) дал разрешение (№ 5621/40/95) (Kovocs et al., 2011) на сострадательное использование DDW пациентами на поздних стадиях рака (рак легких, рак простаты, рак молочной железы). Исследования проводились на базе 16 лечебных учреждений Венгрии (Krempels et al., 2008; Kovocs et al., 2011; Krempels et al., 2013) в соответствии с Good Clinical Practice (GCP). Пациенты были ознакомлены со всей имеющейся информацией относительно эффектов DDW (Kovocs et al.,

2011). В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании использовали воду, полученную разведением DDW минеральной водой, содержащей необходимые (эссенциальные) микроэлементы, до соотношения дейтерий/протий 105 и 85 ppm. Пациенты принимали воду внутрь. Независимо от характера основной терапии, целью исследования было изучение влияния снижения уровня дейтерия в организме на опухолевый процесс. Дозу DDW подбирали с учетом ежедневного потребляемого объема воды и массы тела. Методика лечения учитывала необходимость постепенного снижения соотношения дейтерий/протий в воде на 10–20 ppm ежемесячно в течение 6–10 мес. и поддержание дейтерия в организме на минимально возможном уровне.

Рак лёгких является наиболее распространённой причиной смерти онкологических больных (Инф. бюл. ВОЗ, №297). Стандартным лечением при раке легких является химиотерапия. Рак легких обладает высокой метастатической активностью, что увеличивает число и смертность онкологических больных (Krempels et al., 2008). Учитывая, что большинство случаев заболевания диагностируются на неоперабельной или условно операбельной стадии опухолевого процесса, когда имеются метастазы, основным лечением является химиотерапия (Горбунова, 2001). Средняя продолжительность жизни пациентов этой группы ограничена, что ведет к выбору агрессивного лечения с серьезными побочными эффектами. Согласно большинству клинических исследований медиана выживаемости (МВ) для пациентов с метастазами в головном мозге при раке легких составляет 4–6 мес. (Krempels et al., 2008). В большинстве случаев гематоэнцефалический барьер может препятствовать поступлению обычных химиотерапевтических препаратов к метастазам головного мозга, поэтому стратегии лечения ограничены. В то время как вода, обедненная по дейтерию, может воздействовать на центральную нервную систему, легко проникая через гематоэнцефалический барьер (Strekalova et al., 2015).

Продолжительность жизни пациентов опытной группы намного превысила средние значения для больных с метастазами в головном мозге и составила 10–55 мес. За время лечения наблюдали полную регрессию метастазов и первичной опухоли у двух пациентов, у одного из пациентов не возникло рецидива карциномы легких в течение двух следующих после лечения лет, у некоторых пациентов было остановлено прогрессирование множественных опухолей головного мозга, а объем первичной опухоли значительно уменьшился. Кроме того, наблюдали снижение повышенного внутричерепного давления, симптомов тромбоза флебитов. Таким образом, при отсутствии побочных явлений повышалось качество жизни онкологических больных.

Рак молочной железы. Противоопухолевый эффект DDW был обнаружен в клинических ис-

следованиях у больных раком молочной железы ($n = 232$) (Krempels et al., 2008; Yamamoto et al., 1998). Среднее время от постановки диагноза до начала приема DDW составляло 36 мес., средняя продолжительность лечения – 25 мес. В течение 90 суток обычную питьевую воду заменяли на DDW, сохраняя стандартную схему лечения. Через 2–3 мес. прием DDW временно прекращали. Схему приема повторяли через 4–6 мес. от начала лечения. Ретроспективное исследование продолжительности жизни свидетельствует об увеличении выживаемости пациенток при потреблении DDW по сравнению с другими клиническими группами. Так, средняя продолжительность жизни пациенток составила 148 мес. (12,3 лет) от постановки диагноза. Следует принять во внимание, что у 56% пациенток была четвертая стадия рака. Выживаемость пациенток, находившихся на ранней стадии заболевания, составила 217 мес. (18,1 лет) и 52 мес. (4,3 года) – для пациенток на более поздних стадиях.

Дополнительно для оценки эффективности действия DDW была отобрана подгруппа из 74 пациенток, находящихся на поздней стадии заболевания. Среднее время от постановки диагноза до начала лечения DDW составляло 181 сутки (5,9 мес.); средняя продолжительность лечения DDW – 402 суток (13,2 мес.). В результате использования DDW в дополнение к обычному лечению у 16 пациенток (21%) наблюдалась полная, а у 27 (36,5%) – частичная ремиссия; у 12 пациенток (16,2%) наблюдалась остановка прогрессирования опухоли; у 19 (25,7 %) зафиксировано прогрессирование заболевания.

Установлено, что эффективность и результат лечения зависят от дозы DDW. Большинство больных, состояние которых не изменилось или наблюдалось прогрессирование заболевания, принимали DDW в низкой дозе и/или нерегулярно. Полная регрессия опухоли была зафиксирована при потреблении DDW в более высоких дозах. В этих случаях медианы выживаемости (52 мес.) были в 2–3 раза выше, чем у группы, получавшей только стандартное лечение (12–31 мес.).

Рак предстательной железы занимает третье место среди причин смерти мужчин с онкологическими заболеваниями (Prostate cancer stat.). Клинические испытания свидетельствуют о том, что медиана выживаемости при этом заболевании находится в интервале от 15 до 21 мес. (Kovacs et al., 2011). Схемы лечения соответствовали стандартам лечения. Критериями оценки эффективности адъювантной терапии были: изменение состояния опухоли, жалобы на мочеиспускание, уровень ПСА. Наблюдение за состоянием здоровья пациентов проводили в течение года после завершения приема DDW.

Для статистического анализа было отобрана однородная группа из 32 человек с костными метастазами. В связи с небольшой продолжительностью

лечения (4 мес.) ни у одного пациента не наблюдалось полной регрессии опухоли. Однако у семи из 22 пациентов отмечена частичная регрессия. У четырех пациентов заболевание прогрессировало. Объем простаты уменьшился у 18 пациентов.

В первый год после лечения в группе пациентов, потреблявших DDW, умерло 2 человека (9%), а в контрольной группе – 9 человек (41%). Обнаружена обратная корреляция между уровнем ПСА и дозой DDW.

Таким образом, потребление DDW на ранних стадиях рака простаты может замедлить прогрессирование заболевания. При этом, почти за два десятка лет исследований не было обнаружено каких-либо отрицательных эффектов легкой воды на организм, в частности, не выявлено значимых изменений в анализах крови, даже при приеме максимальных доз DDW.

Доклинические токсикологические исследования (Togok et al., 2000), проспективные и ретроспективные клинические исследования свидетельствуют об отсутствии побочных реакций организма при приеме DDW с соотношением дейтерий/протий от 25 до 105 ppm. Включение DDW в существующие схемы лечения на любой стадии заболевания (Somlyai et al., 2010) увеличивает выживаемость, задерживает прогрессирование опухоли, улучшает качество жизни онкологических пациентов.

В последние годы предприняты попытки обоснования молекулярных механизмов действия «легкой» воды на биологические объекты (Laszl, Somlyai, 2014; Boros et al., 2014). В частности, получены результаты по снижению количества дейтерия в отдельных органах и тканях млекопитающих при замене питьевой воды на DDW (Manolescu et al., 2005; Stefănescu et al., 2008).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительные эффекты применения воды, обедненной по дейтерию, позволяют рассматривать ее как перспективное адъювантное противоопухолевое средство. Несмотря на возрастающее число научных публикаций, связанных с применением воды, обедненной по дейтерию, механизмы ее действия окончательно не выяснены. Включение обедненной по дейтерию воды в схему лечения онкологических и других заболеваний требует проведения рандомизированных исследований ее безопасности по утвержденному протоколу оценки биоэквивалентности дженериковых и патентованных лекарственных средств. Для контроля содержания дейтерия в организме человека и его влияния на биохимические процессы необходима разработка комплексных методов: ЯМР, хромато-масс-спектрометрии, АЭС-ИСП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Бакиров Б.А., Каримов Д.О., Викторова Т.В. Полиморфизм генов фактора некроза опухолей α , главного регулятора-супрессора опухолей p53 и НАДФ(Н) хиноноксидоредуктазы у больных хроническим лимфолейкозом. Цитокины и воспаление. 2011. № 4. С.21–26.

(Bakirov B.A., Karimov D.O., Viktorova T.V. [Gene polymorphism of tumor necrosis factor α , the main regulator of the p53 tumor suppressor and NADP(H) quinoneoxidoreductases in patients with chronic lymphocytic leukemia]. Cytokines and Inflammation. 2011, 4:21–26 [in Russ]).

Бурдейная Т.Н., Зрелов О.Ю., Мтеи Г.И., Максимова Т.В., Морозова М.А., Успенская Е.В., Плетенева Т.В., Сыроешкин А.В. Комбинированная токсичность $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ и D_2O . Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2013. № 2. С. 5–9.

(Burdeinaya T.N., Zrellov O.Y., Mtei G.I., Maksimova T.V., Morozova M.A., Uspenskaya E.V., Pleteneva T.V., Syroeshkin A.V. [Combined toxicity of Na_2EDTA and D_2O]. Vestnik RUDN, Medicine. 2013, 2:5–9 [inRuss]).

Гончарук В.В., Лапшин В.Б., Бурдейная Т.Н., Плетенева Т.В., Чернопятко А.С., Атаманенко И.Д., Ульянов А.С., Успенская Е.В., Самсоны-Тодоров А.О., Таранов В.В., Николаев Г.М., Кавицкая А.А., Романюкина И.Ю., Приходько Р.В., Орехова Е.А., Яременко В.А., Котельчук А.С., Сыроешкин А.В. Физико-химические свойства и биологическая активность воды, обедненной по тяжелым изотопам. Химия и технология воды. 2011. Т.33. № 1. С.15–25.

(Goncharuk V.V., Lapshin V.B., Burdeinaya T.N., Pleteneva T.V., Chernopyatko A.S., Atamanenko I.D., Ul'yantsev A.S., Uspenskaya E.V., Samsoni-Todorov A.O., Taranov V.V., Nikolaev G.M., Kavitskaya A.A., Roman'yukina I.Yu., Prikhod'ko R.V., Orekhova E.A., Yaremenko V.A., Kotel'chuk A.S., Syroeshkin A.V. [Physicochemical Properties and biological activity of the water depleted of heavy isotopes. Chemistry and Technology of Water. 2011, 33(1):15–25 [inRuss]).

Горбунова В.А. Химиотерапия рака легкого. Русский медицинский журнал. 2001. № 5. С.186–188.

(Gorbunova V.A. [Chemotherapy of lung cancer]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2001, 5:186–189 [in Russ]).

Игнатов И.И., Мосин О.В. Изотопный состав воды и долголетие. Вода: гигиена и экология. 2013. № 3. С.22–32.

(Ignatov, I.I., Mosin, O.V. [Isotopic composition of water and the longevity]. Water: Hygiene and Ecology. 2013, 3:22–32 [inRuss]).

Инновационная технология производства легкой воды. Режим доступа: http://www.slideshare.net/slideshow/embed_code/34851202

(The innovative technology of light water. Available at: http://www.slideshare.net/slideshow/embed_code/34851202).

Информационный бюллетень № 297. Февраль 2014 г. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>

Newsletter No. 297. February 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>

Лобышев В.Н., Калинин Л.П. Изотопные эффекты в биологических системах. М.: Наука. 1978. 215 с.

(Lobyshev V.N., Kalinichenko L.P. [Isotopic effects in biological systems]. Moscow: Nauka, 1978 [in Russ]).

Лобышев В.И., Киркина А.А. Влияние вариаций изотопного состава воды на ее биологическую активность. VI Междунар. конгресс «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». 2012. С.1–38.

(Lobyshev V.I., Kirkina A.A. [Influence of variations in the isotopic composition of water on its biological activity]. VI Int Congr «Weak and superweak fields and radiations in biology and medicine». 2012. 1–38 [in Russ]).

Медведев Ж.А. Пить или не пить? Наука и жизнь. 2008. № 6. С.114–121.

(Medvedev Z.A. To drink or not to drink? Nauka i zhizn. 2008, 6:114–121 [in Russ]).

Тимаков А.А. Основные эффекты легкой воды. Материалы 8-й Всеросс. конф. «Физико-химические процессы при селекции атомов и молекул». 2003. С.10–14.

(Timakov A.A. [Main effects of light water]. 8th All-Rus Conf «Physicochemical processes in selection of atoms and molecules». 2003. 10–14 [in Russ]).

Турусов В.С., Синяк Ю.Е., Антошина Е.Е., Труханова Л. С., Горькова Т.Г. Рост перевиваемых опухолей у мышей после предварительного введения им воды с пониженным содержанием дейтерия. Вопросы онкологии. 2006. Т.52. № 1. С.59–62.

(Turusov V.S., Sinyak Yu.E., Antoshina E.E., Trukhanova L.S., Gorkova T.G. [Influence of preliminary administration of water with reduced deuterium content on the growth of transplanted tumors in mice]. Problems in Oncology. 2006, 52(1):59–62 [in Russ]).

Турусов В.С., Синяк Ю.Е., Григорьев А.И., Заридзе Д.Г., Антошина Е.Е., Труханова Л.С., Горькова Т.Г. Действие воды с пониженным содержанием дейтерия на перевиваемые опухоли. Вопросы онкологии. 2005. Т.51. № 1. С.99–102.

(Turusov V.S., Sinyak Yu.E., Grigoriev A.I., Zaridze D.G., Antoshina E.E., Trukhanova L.S., Gor'kova T.G. [Low-deuterium water effect on transplantable tumors]. Problems in Oncology. 2005, 51(1):99–102 [inRuss]).

Цисанова Е.С., Сыроешкин А.В., Успенская Е.В., Ульянов А.С., Плетенева Т.В., Климова Э.В., Берсенева Е.А. Изучение биологической активности и соотношения дейтерий/протий (D/H) в воде с помощью клеточного биосенсора *S. Ambiguus*. Исследовано в России. 2010. Т. 46. С. 558–593.

(Tsisanova E.S., Syroeshkin A.V., Uspenskaya E.V., Ul'yantsev A.S., Pleteneva T.V., Klimova, E.V., Berseneva E.A. [The study of biological activity and the ratio of deuterium/protium (D/H) in water using a cellular biosensor *S. ambiguus*]. Studied in Russia. 2010, 46:558–593 [in Russ]).

Anghel R., Balanescu I., Balint E., Begu D., Cinca S., Comisel V., Dumitrescu I., Encut I., Fugaru V., Ghita M., Gruia I., Manolescu N., Marculescu D., Mateescu C., Militaru M., Moraru V., Nistoroiu M., Panait M., Pop A., Stefanescu I., Traicu R., Valea S.C. Deuterium Depleted Water (DDW) Using As Adjuvant In Cancer Therapy For Cytostatics Toxicity Reduction. Patent WO 2006019327 B1. 2008.

- Avila D.S., Somlyai G., Somlyai I., Aschner M. Anti-aging effects of deuterium depletion on Mn-induced toxicity in a *C.elegans* model. *Toxicology Letters*. 2012, 211:319–324.
- Boros L.G., Meuillet E.J., Somlyai I., Jancsy G., Jakli G., Krempels K., Puskas L.G., Nagy L., Molnar M., Laderoute K.R., Thompson P.A., Somlyai G. Fumarate hydratase and deuterium depletion control oncogenesis via NADPH-dependent reductive synthesis. *AACR*, 2014. 1–2.
- Bowen G.J., Winter D.A., Spero H.J., Zierenberg R.A., Reeder M.D., Cerling Thu E., Ehleringer J.R. Stable hydrogen and oxygen isotope ratios of bottled waters of the world. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2005, 19:3442–3450.
- Cărpinișan L., Petcu M.D., Petrovici S., Chiș C., Ghișe A., Zehan R. The Influence of deuterium depleted water on the hematocrit and the leukocyte formula in rats intoxicated with chromium. *Scientific Papers: Animal Science and Biotechnologies*. 2010, 43(1):464–468.
- Cleland W.W. The use of isotope effects to determine enzyme mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*. 2003, 278(52):51975–51984.
- Doina P.M., Olariu V., Scurtu M., Tulcan C., Brudiu I., Muntean D., Petcu F., Pădeanu I., Ostan M., The effect of deuterium depleted water on some hepatic enzymes' activity in rats intoxicated with chromium (VI). *Analele Universității din Oradea, Fascicula: Ecotoxicologie, Zootehnieși Tehnologii de Industrie Alimentară*. 2012, XI/B(11):521–526.
- Feng-Song C., Ya-Ru Zh., Hong-Cai Sh., Zong-Hua A., Su-Yi Zh., Ju-Yong W. Deuterium-depleted water inhibits human lung carcinoma cell growth by apoptosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2010, 1(2):277–283.
- Feng H., Changgong M. Method for production of deuterium depleted potable water. *Ind Eng Chem Res*. 2011, 50:378–381.
- Goncharuk V.V., Lapshin V.B., Burdeynaya T.N., Pleteneva T.V., Chernopyatko A.S., Atamanenko I.D., Ulyantsev A.S., Uspenskaya E.V., Samsoni-Todorov A.O., Taranov V.V., Nikolaev G.M., Kavitskaya A.A., Romanukina I.U., Prichodyeko R.V., Orekhova E.A., Yaremenko V.A., Kotel'chuk A.S., Syroeshkin A.V. Physico-chemical properties and biological activity of water, lean on heavy isotope. *Chemistry and Technology of Water*. 2011, 33(1):15–25.
- Gyongyi Z., Budam F., Szabor I., Ember I., Kiss I., Krempels K., Somlyai I., Somlyai G. Deuterium depleted water effects on survival of lung cancer patients and expression of Kras, Bcl2, and Myc genes in mouse lung. *Nutrition and Cancer*. 2013, 65(2):240–246.
- Harvey E.N. Biological effects of heavy water. *The Biological Bulletin*. 1934, 66(2):91–96.
- Kovocs A., Guller I., Krempels K., Somlyai I., Jonosi I., Gyongyi Z., Szaby I., Ember I., Somlyai G. Deuterium depletion may delay the progression of prostate cancer. *J Cancer Therapy*. 2011, 2:548–556.
- Krempels K., Somlyai I., Somlyai G. A Retrospective evaluation of the effects of deuterium depleted water consumption on 4 patients with brain metastases from lung cancer. *Integrative Cancer Therapies*. 2008, 7(3):172–181.
- Krempels K., Somlyai I., Gyöngyi Z., Ember I., Balog K., Abonyi O., Somlyai G.A. retrospective study of survival in breast cancer patients undergoing deuterium depletion in addition to conventional therapies. *J Cancer Res Ther*. 2013, 1(8):194–200.
- Kulikova EI, Kriuchkova D.M., Severiukhin I.S., Gaevskii V.N., Ivanov A.A. Radiomodifying properties of deuterium-depleted water with poor content of heavier isotopes of oxygen. *Aviakosm Ekolog Med*. 2012, 46(6):45–50.
- Laszl G.B., Somlyai G. Deuterium depletion simulates mitochondrial matrix metabolic water use via NADPH-dependent reductive synthesis by fumaratehydratase, oxidative pentose cycling and the SOGC-pathway. *2nd Int Congr on Deuterium Depletion*. 2014: 1–2.
- Lewis G.N. Biology of heavy water. *Nature*. 1934, 133:620–620.
- Manolescu N., Balanescu I., Valeca S., Traicu R., Marculescu D., Niculita P., Stefanescu I., Terbea I., Moraru V., Comisel V., Mateescu C., Encut I., Panait M., Begu D., Cinca S., Gruia M., Balint E., Pop A. Method for in vivo determination of efficient concentration of deuterium depleted water for cancer therapy, by administering deuterium depleted water to animals before and after tumor grafting, and monitoring immunological conditions in animals. *PatentWO2005017522-A2* 2005.
- Mosin O., Ignatov I. Biological influence of deuterium on prokaryotic and eukaryotic cells. *Journal of Medicine, Physiology and Biophysics*. 2014, 1:52–72.
- Olariu L., Petcu M., Cuna S., Scurtu M., Tulcan C., Brudiu I. The role of deuterium depleted water (ddw) administration in blood deuterium concentration in Cr (VI) intoxicated rats. *Lucrări Stiințifice Medicină Veterinară*. 2010, 43(2):193–196.
- Positive Health Online: Deuterium Depletion in Cancer Treatment and Prevention – Practical Application Advice. Режим доступа: <http://www.positivehealth.com/article/cancer/deuterium-depletion-in-cancer-treatment-and-prevention-practical-application-advice>
- Positive Health Online: Molecular and Clinical Effects of Deuterium Depleted Water in Treatment and Prevention of Cancer. Режим доступа: <http://www.positivehealth.com/article/cancer/molecular-and-clinical-effects-of-deuterium-depleted-water-in-treatment-and-prevention-of-cancer>
- Prostate cancer statistics. Режим доступа: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/prostate/mortality/uk-prostate-cancer-mortality-statistics#source24>

- Rakov D.V. Alleviation of gamma-radiation damage by water with reduced deuterium and ^{18}O content. *Aviakosm Ekolog Med.* 2007, 41(3):36–39.
- Roxana E.M. Deuterium-depleted water in cancer therapy. *Environmental Engineering and Management Journal.* 2010, 9(11):1543–1545.
- Seki K., Usui T. Process for promoting growth of agricultural products and aquatic animals, and for treating pancreatic disease, involves using deuterium-depleted water having specific deuterium concentration. Patent JP2005328812-A 2005.
- Somlyai G., Jancsó G., Jákli G., Vass K., Barna B., Lakics V., Gaál T. Naturally occurring deuterium is essential for the normal growth rate of cells. *FEBS Letters.* 1993, 317(1):1–4.
- Somlyai G., Laskay G., Berkényi T., Jákli G., Jancsó G. Naturally occurring deuterium may have a central role in cell signaling. *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds.* 1997, 24:137–141.
- Somlyai G., Laskay G., Berkényi T., Galbács Z., Galbács G., Kiss S.A., Jákli G., Jancsó G. The biological effects of deuterium-depleted water, a possible new tool in cancer therapy. *Z. Onkologie. Journal of Oncology.* 1998, 30(4):91–94.
- Somlyai G., Gyöngyi Z. Deuterium depletion can decrease the expression of c-myc, Ha-Ras and p53 gene in carcinogen-treated mice. *Int J of In Vivo Research.* 2000, 14:437–440.
- Somlyai G. *Defeating cancer. The biological effects of deuterium depletion.* Bloomington: Author House, 2002.
- Somlyai G., Kovarcs A., Guller I. Deuterium has a key role in tumour development – new target in anticancer drug development. *Ejcsupplements.* 2010, 8(5):155–225.
- Soucek L., Whitfield J., Martins C.P., Finch A.J., Murphy D.J., Sodik N.M., Karnezis A.N., Swigart L.B., Nasi S., Evan G.I. Modelling Myc inhibition as a cancer therapy. *Nature.* 2008, 455:679–683.
- Stefănescu I., Manolescu N., Comişel V., Tamaian R., Titeş G. Deuterium depleted water effects on walker tumours. *Bulletin UASVM. Veterinary Medicine.* 2008, 65(1):443–450.
- Strekalova T., Evansa M., Chernopiatko A., Coucha Y., Costa-Nunes J., Cespugliof R., Chessong L., Vignisseh J., Steinbusch H.W., Anthony D.C., Pomytkin I., Lesch K-P. Deuterium content of water increases depression susceptibility: The potential role of a serotonin-related mechanism. *Behavioural Brain Research.* 2015, 277:237–244.
- Torok G., Csik M., Pinter A. Effects of different deuterium concentrations of the media on the bacterial growth and mutagenesis. *Egészségtudomány/Health Science.* 2000, 44:331–338.
- Wang H., Zhu B., He Z., Daia Zh., Huang G., Lia B., Qina D., Zhang X., Tiand L., Fang W., Yang H. Deuterium-depleted water (DDW) inhibits the proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cells *in vitro*. *Bio-medicine & Pharmacotherapy.* 2013, 67:489–496.
- Worldwide Cancer Statistics. Режим доступа: http://www.wcrf.org/cancer_statistics/world_cancer_statistics.php
- Yamamoto N., Katsumata N., Watanabe T., Omuro Y., Ando M., Narabayashi M., Adachi I. Clinical characteristics of patients with metastatic breast cancer with complete remission following systemic treatment. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 1998, 28(6):368–373.

DEUTERIUM-DEPLETED WATER AS AN ADJUVANT MEANS IN TREATMENT OF TUMORS (REVIEW)

A.V. Syroeshkin¹, O.V. Titorovich¹, T.V. Pleteneva¹, T.N. Burdeinaya²

¹ People's Friendship University of Russian, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, 117198, Russia

² JSC «Light Water», Malaya Jushin'skaya str., d. 1/1, Moscow, 100000, Russia

ABSTRACT: In spite of development and introduction of new antineoplastic drugs, cancer remains the serious problem of public health. It is proven that the replacement of normal drinking water with deuterium-depleted water (DDW) leads to the decrease in tumor mass or its total regression. The amount of these scientific evidences is constantly increasing.

The difference in physical and chemical properties between hydrogen and deuterium causes different biological behavior of molecules, containing these two isotopes. The deuterium concentration in living organisms exceeds 10–12 mM, what is above the range of calcium, magnesium, or potassium. In vitro and in vivo experiments proved that naturally occurring D might have a pivotal role in cell-growth. D-depletion may be used as a highly effective adjuvant instrument in different pathological states, especially in the treatment and recurrence prevention of cancer in mammals including humans. Intake of DDW is effective, safe and can be easily integrated into standard treatment cancer regimens. Furthermore, the analyses of isotopic content of body fluids (ex. blood) and some tissues can be put forward as a method of cancer diagnostic. These discoveries signify a new possibility in oncotherapy and promise a new anticancer agent with a potential for future clinical application. This paper presents the review of experimental results (in vitro and in vivo) on the influence of DDW on the tumor cells.

KEYWORDS: deuterium-depleted water (DDW), deuterium/protium ratio, tumor cells.