

УДК 616-006.81-085.277.3:577.15

*I.N. Mikhaylova¹, N.N. Petenko¹, O.S. Burova¹, K.A. Parsunkova², N.V. Balatskaya²,
N.A. Goldina², I.A. Gandurina², O.V. Somonova¹, A.V. Madzhuga¹,
L.B. Krasnova², S.G. Kuzmin², G.N. Vorozhtsov², L.V. Demidov¹*

THE USE OF BIOACTIVE COMPOUND «SUPREME LINCNGY» FOR ADVANCED MELANOMA PATIENTS UNDERGOING CHE- MOTHERAPY

¹*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

²*«Intermedbiophyschem», Moscow*

ABSTRACT

This study represents the results of clinical trial studying biologically active substance «Supreme Linchgy» as a complimentary therapy of advanced melanoma patients undergoing chemotherapy.

Key words: biologically active substance, melanoma, antioxidant systems, reactive oxygen species/

*И.Н. Михайлова¹, Н.Н. Петенко¹, О.С. Бурова¹, К.А. Парсункова², Н.В. Балацкая², Н.А.
Гольдина², И.А. Гандурина², О.В. Соменова¹, А.В. Маджуга¹,
Л.Б. Краснова², С.Г. Кузьмин², Г.Н. Ворожцов², Л.В. Демидов¹*

ПРИМЕНЕНИЕ БАД «ВЫСШИЙ ЛИНЧЖИ» У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ

¹*ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

²*ГУП МНКЦ «Интермедбиофизхим», Москва*

РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты клинического исследования БАД «Высший Линчжи» в качестве ком-
плекментарной терапии больным диссеминированной меланомой кожи на фоне химиотерапии.

Ключевые слова: биологически активные добавки, Линчжи, меланома, антиоксидантные системы, ре-
активные формы кислорода.

ВВЕДЕНИЕ

«Высший Линчжи» является биологически актив-
ной добавкой к пище (БАД). В его состав входит по-
рошок гриба Линчжи (лат. *Ganoderma lucidum*).

Ganoderma lucidum – единственный источник со-
единений группы тритерпенов, названных ганодермо-
выми кислотами, молекулярная структура которых
близка структуре стероидных гормонов; также дейст-
вующими компонентами являются полисахариды и
органический германий. Согласно R.R. Paterson [3]
Линчжи обладает некоторой противоопухолевой и
иммуномодуляторной активностью, что было проде-
монстрировано при исследовании его отдельных ком-
понентов (полисахаридов и тритерпенов) на живот-

ных. Органический германий обуславливает антиок-
сидантные свойства, способствует нейтрализации и
выведению токсинов. Однако эффективность этих
компонентов в лечении онкологических заболеваний
людей согласно клиническим исследованиям не дока-
зана [5]. В настоящее время Линчжи применяется как
БАД, обладающий адаптогенными, противоаллерген-
ными и гипотензивными свойствами благодаря нали-
чию в его составе тритерпенов. Также отмечено его
противовоспалительное, противовирусное, антипара-
зитарное, фунгицидное, противодиабетическое, гепа-
топротективное действие. Показано, что компоненты
гриба снижают агрегацию тромбоцитов и способст-
вуют снижению уровня холестерина в крови [1; 2; 4].

Данная биологически активная добавка к пище представляет интерес для изучения в качестве комплиментарной терапии пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, у которых на фоне химиотерапии развиваются нежелательные явления различной степени выраженности. Комплиментарная терапия в данном случае направлена на улучшение переносимости и снижение токсичности основного лекарственного лечения у онкологических пациентов, которые часто нуждаются в сопутствующей и симптоматической терапии для поддержания общего состояния организма и купирования нежелательных явлений, связанных с лечением.

Цели исследования:

- Оценить токсичность и переносимость БАД «Высший Линчжи».
- Изучить влияние БАД «Высший Линчжи» на иммунологические и антиоксидантные показатели крови, а также частоту нежелательных явлений, развивающихся на фоне химиотерапии у пациентов с диссеминированной меланомой.
- Оценить влияние исследуемой добавки на качество жизни пациентов.
- Оценить противоопухолевую активность БАД «Высший Линчжи».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее клиническое исследование включены 16 пациентов с диагнозом диссеминированная меланома. На фоне основного химиотерапевтического лечения пациенты в качестве комплиментарного (вспомогательного) препарата получали БАД «Высший Линчжи». В контрольную группу включены 4 пациента, получающие только химиотерапевтическое лечение.

Прием «Высшего Линчжи» пациенты начинали за несколько дней до начала основного лечения и далее на протяжении 1 мес в дозе 12 г БАД «Высший Линчжи» в сутки *per os* ежедневно.

Переносимость и эффективность препарата «Высший Линчжи» оценивались на основании клинических данных, а также лабораторно-инструментальных методов исследования.

Фенотипирование лимфоцитов периферической крови в динамике проводилось на проточном цитофлуориметре с использованием моноклональных антител.

Антиоксидантный статус (АОС) оценивался спектрофотометрически: определялось содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), общего антиоксидантного статуса (TAS), активность внутриклеточных ферментов (СОД и GPx) в эритроцитах периферической крови пациентов.

СОД определяли в гемолизате эритроцитов по методике N. Nishikimi et al. в модификации, активность глутатионпероксидазы (GPx) измеряли спектрофотометрически, в основе метода – способ определения, предложенный Paglia и Valentine. Общий антиоксидантный статус (TAS) определяли в сыворотке крови с использованием 2,2-азино-ди-3-этилбензтиазолин сульфата (ABTS), зарегистрированной маркой Boehringer Mannheim.

Количественное определение содержания ТБК (тиобарбитуровая кислота) активных продуктов, малонового альдегида в сыворотке или плазме крови также проводилось спектрофотометрически.

Лабораторные показатели оценивались до начала лечения и по окончании приема БАД «Высший Линчжи» (через 1 мес).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмечена относительно хорошая переносимость данной формы выпуска БАД «Высший Линчжи». У 4 пациентов на фоне приема БАД «Высший Линчжи» развились побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: выраженная тошнота (2), гастродуоденит (1), геморрагический гастрит (1), в связи с чем 2 пациента не смогли продолжить приема исследуемого БАД и были исключены из исследования.

У части пациентов отмечалось субъективное улучшение общего самочувствия (уменьшение слабости и утомляемости, повышение работоспособности, улучшение аппетита и настроения), несмотря на проводимое химиотерапевтическое лечение. Прием препарата не предотвращал возникновения нежелательных явлений, связанных с основным лечением (тошнота, рвота, миелодепрессия), ряду пациентов требовалась дополнительная симптоматическая терапия.

Учитывая паллиативную роль химиотерапии в лечении диссеминированной меланомы, оценить противоопухолевую активность БАД «Высший Линчжи» в условиях данного клинического исследования не представляется возможным. Поскольку меланома резистентна ко всем видам лекарственного воздействия, самостоятельная противоопухолевая активность данного БАДа для этой нозологии маловероятна.

Влияние на антиоксидантные системы

Одним из проявлений метаболических расстройств при злокачественных заболеваниях может являться активация реакций свободно радикального окисления. Контроль над процессом образования свободных радикалов обеспечивается комплексом антиоксидантных систем, среди них ферментные (супероксид дисмутаза (СОД), глутатионпероксидазы (GPx) и каталаза) и неферментные антиоксидантные системы.

Отмечено, что компоненты *Ganoderma lucidum* являются индукторами эндогенных антиоксидантных систем (СОД, GPx), что определяет их возможное цитопротективное воздействие у онкологических пациентов на фоне химиотерапии.

Анализ данных, полученных при исследовании ферментов АОС больных диссеминированной меланомой, получающих химиотерапию на фоне приема БАД «Высший Линчжи», существенных различий средних значений между группами не выявил. Обращают на себя внимание низкие показатели фермента СОД и TAS в обеих группах. В процессе лечения отмечено повышение СОД только у 25 % пациентов в контрольной группе, тогда как в опытной группе у 60 % пациентов, хотя не достигло нижней границы нормы, что мо-

жет все же свидетельствовать о тенденции к нормализации активности супероксиддисмутазы. В контрольной группе отмечена тенденция к увеличению TAS, в группе, принимающей «Высший Линчжи», – к снижению. Содержание Grx и ПОЛ находилось в пределах нормальных значений в обеих группах. В контрольной группе у 75 % пациентов отмечено снижение этих показателей. В опытной группе у 40 % наблюдалось некоторое повышение, а у 60 % снижение данных показателей в ходе лечения (табл. 1 и 2).

В организме онкологических больных отмечен сдвиг прооксидантных и антиоксидантных факторов в сторону нарушения активности первичных и вторичных внутриклеточных систем антиоксидантной защиты.

В целом на фоне терапии «Высший Линчжи» отмечается стабилизация показателей СОД и TAS, что может быть расценено как положительное влияние данного препарата на состояние антиоксидантной системы у онкологических больных на фоне химиотерапии.

Таблица 1

Характеристика антиоксидантного статуса (АОС) крови больных диссеминированной меланомой на фоне химиотерапии

Лабораторный показатель	До лечения	После лечения	Критерий Вилкок- сона
	n=4		
TAS, mmol/l (N – 1,3–1,77)			
Медиана	1,31	1,33	p=0,71*
Среднее	1,34	1,37	
Интерквартильный размах	от 1,49 до 1,64	от 1,10 до 1,64	
SOD, u/ml (N – 164–240)			
Медиана	133	127	p=0,23*
Среднее	145	127	
Интерквартильный размах	от 127 до 163	от 112 до 143	
Grx по Hgb, u/g			
Медиана	7990	8303	p=0,71*
Среднее	7986	7623	
Интерквартильный размах	от 6070 до 9901	от 6821 до 8425	
ПОЛ, mmol/l (N – 2,2–4,8)			
Медиана	2,23	1,95	p=0,71*
Среднее	2,95	2,23	
Интерквартильный размах	от 2,23 до 2,56	от 1,79 до 2,67	
*Различие является статистически значимым при p<0.05.			

Таблица 2

Характеристика антиоксидантного статуса (АОС) крови больных диссеминированной меланомой до и после приема БАД «Высший Линчжи» на фоне химиотерапии

Лабораторный показатель	До лечения	После лечения	Критерий Вилкок- сона
	n=12		
TAS, mmol/l (N – 1,3–1,77)			
Медиана	1,11	1,11	p=0,62*
Среднее	1,18	1,15	
Интерквартильный размах	от 1,03 до 1,38	от 1,03 до 1,26	
SOD, u/ml (N – 164–240)			
Медиана	142	142	p=0,87*
Среднее	143	139	
Интерквартильный размах	от 118 до 157	от 123 до 160	
Grx по Hgb, u/g			
Медиана	6539	8159	p=0,84*
Среднее	7651	7498	
Интерквартильный размах	от 5473 до 8917	от 5586 до 8843	
ПОЛ, mmol/l (N – 2,2–4,8)			
Медиана	2,15	2,18	p=0,75*
Среднее	2,49	2,45	
Интерквартильный размах	от 2 до 2,83	от 1,91 до 2,7	
*Различие является статистически значимым при p<0,05.			

Влияние на иммунологические показатели

Одним из самых серьезных токсических побочных эффектов химиотерапевтического лечения является миелодепрессия (угнетение лейкоцитарного, тромбоцитарного и реже эритроцитарного кровяных ростков костного мозга). В случае лейкопении и уменьшения абсолютного числа лейкоцитов в единице объема крови как следствие в организме ослабляется активность иммунной системы. Помимо возникновения опасности развития инфекционных осложнений происходит угнетение противоопухолевого иммунного ответа, что важно в случае онкологического заболевания.

На фоне химиотерапии в контрольной группе отмечена тенденция к снижению таких иммунологических показателей, как CD3, CD4, ИРИ, CD25, CD20. При этом отмечено некоторое увеличение CD11b и CD16. В группе пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение на фоне БАД «Высший Линчжи», отмечено снижение CD4, ИРИ и тенденция к увеличению CD16; остальные показатели оставались стабильными, что может быть интерпретировано как положительное воздействие БАД «Высший Линчжи» на иммунную систему пациентов, несмотря на проводимое лечение (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Характеристика субпопуляций лимфоцитов в крови больных диссеминированной меланомой после химиотерапии на фоне БАД «Высший Линчжи»

Лабораторный показатель	До лечения	После лечения	Критерий Вилкок- сона
	N=12		
CD3 –Т-лимфоциты, % (N – 60–80)			
Медиана	70,0	64,5	p=0,10*
Интерквартильный размах	от 60,0 до 77,9	от 56,6 до 73,7	
CD4 – Т-хелперы/индукторы, % (N – 35–50)			
Медиана	44,7	39,6	p=0,038*
Интерквартильный размах	от 40 до 52,2	от 29,7 до 50,3	
CD8 – Т-супрессоры/цитотоксические, % (N – 19–40)			
Медиана	28,33	28,34	p=0,76*
Интерквартильный размах	от 22,3 до 26	от 23,1 до 30,7	
CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс, (N – 1,5–2,0)			
Медиана	1,71	1,48	p=0,08*
Интерквартильный размах	от 1,31 до 2,19	от 1,12 до 1,77	
CD20 – В-лимфоциты, % (N – 5-6)			
Медиана	10,43	8,48	p=0,10*
Интерквартильный размах	от 6,9 до 14,3	от 5,4 до 10,2	
CD16 – NK-клетки, % (N – 10-20)			
Медиана	15,37	19,96	p=0,06*
Интерквартильный размах	от 8 до 15,6	от 14,5 до 22,1	
HLA-DR – В-клетки, активированные Т-клетки, % (N – 7–15)			
Медиана	17,3	16,48	p=0,67*
Интерквартильный размах	от 13 до 16,4	от 10,5 до 19,8	
CD71 – рецептор трансферрина, % (N – 0–5)			
Медиана	8	8,5	p=0,76*
Интерквартильный размах	от 4,7 до 10,6	от 7,2 до 8,7	
CD25 – рецептор интерлейкина-2, % (N – 0–5)			
Медиана	4,9	5,2	p=0,85*
Интерквартильный размах	от 2,5 до 6	от 3 до 6,8	
CD38 – активированные Т-лимфоциты, % (N – 24–40)			
Медиана	38,9	41,31	p=0,37*
Интерквартильный размах	от 27,9 до 48	от 31,6 до 52,1	
CD11b – NK-клетки, % (N – 13–27)			
Медиана	31,96	41,31	p=0,10*
Интерквартильный размах	от 23,9 до 44,4	от 20,2 до 34,6	
CD95 – FAS/APO-1, опосредующий апоптоз, % (N – 15–40)			
Медиана	46,3	44,8	p=0,59*
Интерквартильный размах	от 39,7 до 51,9	от 32,2 до 57,1	
*Различие является статистически значимым при p<0,05			

*Различие является статистически значимым при $p < 0,05$

Таблица 4

Характеристика субпопуляций лимфоцитов в крови у больных диссеминированной меланомой после химиотерапии

Лабораторный показатель	До лечения	После лечения	критерий Вил- коксона
	N=4		
CD3 –Т-лимфоциты, % (N – 60–80)			
Медиана Интерквартильный размах	77,3 от 74,1 до 80,55	72,2 от 69,35 до 75,5	p=0,06*
CD4 – Т-хелперы/индукторы, % (N – 35–50)			
Медиана Интерквартильный размах	46 от 42,2 до 49,7	37,5 от 30,8 до 44,1	p=0,06*
CD8 – Т-супрессоры/цитотоксические, % (N – 19–40)			
Медиана Интерквартильный размах	31,2 от 28,1 до 34,3	30 от 32,6 до 42,1	p=0,06*
CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс, (N – 1,5–2,0)			
Медиана Интерквартильный размах	1,5 от 1,2 до 1,7	1,0 от 0,73 до 1,35	p=0,06*
CD20 – В-лимфоциты, % (N – 5–6)			
Медиана Интерквартильный размах	8,4 от 7,35 до 9,6	6,82 от 5,75 до 7,95	p=0,06*
CD16 – NK-клетки, % (N – 10–20)			
Медиана Интерквартильный размах	10,7 от 8,5 до 12,8	20,2 от 16,2 до 24,1	p=0,06*
HLA-DR – В-клетки, активированные Т-клетки, % (N – 7–15)			
Медиана Интерквартильный размах	12,1 от 10,7 до 13,5	14,4 от 11,2 до 17,6	p=0,71*
CD71 – рецептор трансферрина, % (N – 0–5)			
Медиана Интерквартильный размах	5 от 4 до 6,1	5,7 от 4,9 до 6,5	p=0,46*
CD25 – рецептор интерлейкина-2, % (N – 0–5)			
Медиана Интерквартильный размах	4,2 от 3,1 до 5,4	1,7 от 1,45 до 2	p=0,06*
CD38 – активированные Т-лимфоциты, % (N – 24–40)			
Медиана Интерквартильный размах	33,5 от 27,8 до 39,2	28,9 от 26,4 до 31,4	p=0,27*
CD11b – NK-клетки, % (N – 13–27)			
Медиана Интерквартильный размах	25,9 от 20,2 до 31,6	39,9 от 38,4 до 41,4	p=0,06*
CD95 – FAS/APO-1, опосредующий апоптоз, % (N – 15–40)			
Медиана Интерквартильный размах	34,6 от 29,1 до 40,1	37,2 от 32,7 до 43,05	p=0,46*
*Различие является статистически значимым при p<0,05			

Влияние на систему гемостаза

БАД «Высший Линчжи» не оказывает неблагоприятного воздействия на систему гемостаза у пациентов с диссеминированной меланомой, получающих химиотерапию. Статистически достоверных изменений таких показателей, как фибриноген, протромбин и РКМФ этанол-тест, до и после приема БАД «Высший Линчжи» не отмечено.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного клинического исследования можно сделать следующее заключение о БАД «Высший Линчжи»:

- Данная форма выпуска биологически активной добавки относительно хорошо переносима и с осторожностью должна назначаться пациентам с сопутствующей патологией ЖКТ. Нежелательных

явлений со стороны других органов и систем отмечено не было.

- «Высший Линчжи» не оказывает существенного влияния на клиническую эффективность основного вида лечения (химиотерапия) и не может быть использован в качестве самостоятельного лечебного средства при онкологических заболеваниях.
- «Высший Линчжи» улучшает качество жизни и переносимость химиотерапии (уменьшение слабости и утомляемости, повышение работоспособности, улучшение аппетита) у ослабленных онкологических пациентов на фоне химиотерапии.
- Препарат стабилизирует показатели антиоксидантного статуса – СОД и TAS – и оказывает защитное действие на иммунную систему.

Таким образом, «Высший Линчжи» можно рассматривать в качестве комплиментарной терапии во

время основного противоопухолевого лечения и в период реабилитации онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chinese Herbal Medicine: Materia Medica, Third Edition by D. Bensky, S. Clavey, E. Stoger, and A. Gamble, 2004.
2. Medicinal Mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing, & Culture (Herbs and Health Series) by Ch. Hobbs (Author), H. Beinfield
3. Paterson R.R. Ganoderma – a therapeutic fungal biofactory // Phytochemistry. – 2006. – 67. – P. 1985–2001.
4. Winston D. and Maimes S. Adaptogens, 2007.
5. Yuen J.W., Gohel, M.D. Anticancer effects of Ganoderma lucidum: a review of scientific evidence // Nutr. Cancer. – 2005. – 53. – P. 11–7.

Поступила 24.03.2008.