

ют в этих участках слюнного дерева и имеют сложный набор кератинов, включая кератин 17. Вместе с тем экспрессию кератина 17 перстневидными клетками слизистого рака трудно объяснить с позиции выдвигаемой гипотезы.

В заключение отметим практическое значение представленных данных. Положительное иммуноокрашивание опухолей молочной железы на кератин 17 явилось объективным критерием, позволившим выявить среди трудно идентифицируемых карцином варианты редких опухолей, характеризующихся медленным течением и имеющих благоприятный прогноз.

Авторы выражают благодарность члену-корр. РАН проф. Ю.М.Васильеву за постоянный интерес и полезное обсуждение работы; И.С.Тинт и А.А.Нейфаху за предоставление МКА к виментину; В.В.Делекторской за проведение электронно-микроскопического исследования; Н.В.Чертаковой за квалифицированную техническую помощь.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 1992

УДК 616-006.04-085.322

Н.И.Сюткина, В.И.Купин, В.П.Летягин

Применение элеутерококка в онкологии

НИИ экспериментальной диагностики и
терапии опухолей, НИИ клинической
онкологии

На современном этапе онкологической науки все большее внимание уделяется изысканию средств, патогенетически влияющих на опухолевый процесс и увеличивающих эффективность современного противоопухолевого лечения. Перспективными в этом отношении являются вещества природного происхождения, обладающие адаптогенными свойствами, т.е. выраженным регулирующим влиянием на гомеостаз, поскольку именно тяжелые и все усугубляющиеся нарушения гомеостаза признаются одной из основных причин многих случаев неудач в лечении онкологических больных.

Известно, что основным организующим элементом защитно-адаптационной деятельности организма является стресс. Стрессорная реакция в условиях нормы направлена на развитие долговременной фенотипической адаптации. В тех же случаях, когда стрессорное воздействие чрезмерно длительно или реализуется в безвыходной конфликтной ситуации, стресс может стать патогенетической основой рака [3] и других тяжелых недугов.

В работах ряда авторов показано [1—3, 9, 39, 40, 46, 47], что опухолевый процесс и его лечение (хирурги-

14. Dairkee S.H., Puett J., Hackett A.J. // J. nat. Cancer Inst. — 1988. — Vol. 80. — P. 691—695.
15. Guelstein V.I., Tchipsysheva T.A., Ermilova V.D. et al. // Int.J.Cancer. — 1988. — Vol. 42. — P. 147—153.
16. Geschickter C.F. Diseases of the breast Lippincot comp., Phil., Z. Monreal Sec. Ed., 1948.
17. Jarasch E.D., Nagle R.B. et al. // Hum.Path. — 1988. — Vol. 19. — P. 276—289.
18. Krepler R., Denk H., Artlieb U.H. // Differentiation. — 1982. — Vol. 21. — P. 191—199.
19. Ljubimov A.V., Afanasjeva A.V., Litvinova L. // Exp. Cell Res. — 1986. — Vol. 165. — P. 530—540.
20. Moll R., Franke W.W., Shiller D.Z. et al. // Cell. — 1982. — Vol. 31. — P. 11—24.
21. Nagle R.B., Bocker W., Davis J.R. et al. // Histochem. Cytochem. — 1986. — Vol. 34. — P. 869—881.
22. Troyanovsky S.M., Guelstein V.I., Tchipsysheva T.A. et al. // J.Cell Science. — 1989. — Vol. 93. — P. 419—426.
23. Wellings S.R., Jensen H.M., Marcum R.G. et al. // J. nat. Cancer Inst. — 1975. — Vol. 55. — P. 231—241.
24. Wetzels R.H.W., Kuipers H.J.H., Lane E.B. et al. // Amer. J. Path. — 1991. — Vol. 138. — P. 751—763.

CLINICAL INVESTIGATIONS

N.I.Syutkina, V.I.Kupin, V.P.Letyagin

Use of Eleutherococcus in Oncology

Research Institute of Experimental Diagnostics
and Therapy of Tumors

Increasing interest of modern oncology is attached to drugs that produce a pathogenic effect on tumor disease and improve antitumor treatment results. Natural substances are promising in this respect as they possess adaptogenic properties, i.e. pronounced regulatory influence on homeostasis, while severe, progressing disorder in homeostasis is mainly thought to account for many failures in treatment of cancer patients.

Stress is known to be the main organizing element of the body defence and adaptation. The normal stress reaction promotes long lasting phenotypic adaptation. However, abnormally long stress effect, as well as stress reaction in hopeless situations may become a pathogenetic cause of cancer [3].

Some authors think [1—3, 9, 39, 40, 46, 47] that tumor disease and its treatment (surgical tumor removal, emotional and pain stress, administration of toxic antitumor drugs, radiation therapy) are a heavy stress burden and sharply enhance metastasizing especially when act in combination [38, 45, 52].

Use of adaptogens is of great interest as for correction of stress damage restriction and prevention mechanisms with a view of prophylaxis of metastasizing, more so because adaptogens produce both pronounced

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ческое удаление опухоли, эмоционально-болевой стресс, применение токсических противоопухолевых препаратов, лучевое лечение), являясь чрезмерными стрессорными нагрузками, вызывали резкую стимуляцию метастазирования, особенно выраженную при сочетании различных стрессорных воздействий [38, 45, 52].

Применение адаптогенов для коррекции механизмов ограничения и предотвращения стрессорных повреждений с целью профилактики развития процесса метастазирования представляется весьма интересным, так как адаптогены наряду с ярко выраженным антистрессорным эффектом обладают и антибластомогенными свойствами, на которые впервые обратил внимание Н.В.Лазарев [19]. Антистрессорные, антиметастатические, антибластомогенные свойства адаптогенов, а также возможность лечения и предупреждения с их помощью предопухолевых заболеваний и цитостатической болезни [11, 29, 41, 43] делают весьма актуальным применение этих препаратов в качестве средств профилактики злокачественных опухолей. Особое внимание следует уделить такому препарату, как экстракт элеутерококка.

Элеутерококк — элеутерококк колючий (*Eleutherococcus senticosus* Rupr. et Maxim.) семейства аралиевых (*Araliaceae*). В СНГ выпускается препарат из корней и корневищ элеутерококка колючего — спиртовой экстракт элеутерококка жидкий (*Extractum Eleutherococci fluidum*).

Еще в 60-х годах появилось множество работ, выявивших экспериментально противоопухолевые свойства элеутерококка. Так, в работе К.В.Яременко [37] показана способность экстракта корня элеутерококка снижать прививаемость опухолевых клеток у мышей. Способность экстракта элеутерококка повышать устойчивость к бластомогенным агентам доказали и работы Ф.К.Джигоева [12, 13]. Он показал, что предварительное введение белым мышам жидкого экстракта элеутерококка в течение 3 нед после начала инъекций уретаза снижало количество возникающих аденом в легких на 30—50%. В опытах на крысах Ф.К.Джигоев индуцировал саркомы с помощью 9,10-диметил-1,2-бензантрацена. В тех сериях экспериментов, когда животные получали с питьем также по 0,2 мл жидкого экстракта элеутерококка на 100 г массы тела ежедневно на протяжении 9 мес, опухоли появлялись позже и в меньшем числе, чем в контроле. Сходные результаты в те же годы были получены Н.П.Напалковым [27]. Он отметил, что если экстракт элеутерококка при его добавлении к питьевой воде начинали вводить крысам до появления предопухолевых изменений или в период обнаружения последних (эти изменения изучались в щитовидной железе, а роль канцерогена играл 6-метилтиоурацил), то значительно тормозилось как возникновение подобных изменений, так и появление первых опухолей.

antistress and antiblastomogenic effects first noted N.V.Lazarev [19]. The antistress, antimetastatic, antiblastomogenic properties of adaptogens, as well as their potentials in treatment and prevention of preneoplastic and cytostatic diseases [11, 29, 41, 43] make urgent their employment as drugs for cancer prophylaxis. Extract of eleutherococcus is worthy of especial attention in this respect.

Eleutherococcus — *Eleutherococcus senticosus* Rupr. et Maxim. of *Araliaceae*.

Liquid alcohol extract of eleutherococcus (*Extractum Eleutherococci fluidum*) is made in the former USSR from roots of *Eleutherococcus senticosus* Rupr. et Maxim.

There were a number of publications on experimentally discovered antitumor properties of eleutherococcus in the sixties. K.V.Yaremenko [37] showed the ability of extract from eleutherococcus roots to reduce implantability of tumor cells in mice. F.K.Jioyev [12, 13] proved that eleutherococcus extract could enhance the body resistance to blastomogenic agents. Administration of liquid eleutherococcus extract for 3 weeks after initiation of urothan injections resulted in a 30—50% decrease in development of lung adenoma in mice. In experiments on rats F.K.Jioyev induced sarcoma with 9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene. In the experimental series in which the animals received liquid eleutherococcus extract at 0.2 ml per 100 g bodyweight with water for 9 months the tumors appeared later and in a less number than in the control. N.P.Napal'kov [27] reported similar results. He showed that administration of eleutherococcus extract with water prior to or at occurrence of preneoplastic changes in rats (the changes were studied in the thyroid as induced with 6-methylthiouracil) inhibited development of both the changes and the first tumors. Malignization of the neoplasms started 4—5 months later as compared to the control, which respectively reduced the rate of malignant blastomatosis in the rats by the ends of the experiment.

Prophylactic administration of eleutherococcus extract in experiments with methylthiouracil induction of dyshormonal neoplasms in rats brought about a delay in development of tumors.

Antimetastatic effect of eleutherococcus extract was demonstrated on models of metastasizing tumors, such as rats with sarcoma metastasizing after implantation under the tail skin [20], mice with intravenously implanted tumor cells [37]. The antimetastatic effect was the most pronounced when eleutherococcus extract was administered in combination with cytostatics thiophosphamide, dopan, sarcosyl [44, 50].

Growth of malignant tumors is known to be accompanied with intensification of free-radical processes [15, 36]. Enhancement of lipid peroxidation is also a patho-

Сроки малигнизации новообразований отодвигались (до 4—5 мес по сравнению с контролем), а в соответствии с этим уменьшилась и частота обнаружения злокачественных blastom у крыс в конце эксперимента.

В этих же опытах при индукции у крыс дисгормональных новообразований с помощью метилтиоурацила профилактическое введение экстракта элеутерококка способствовало отодвиганию сроков возникновения новообразований у животных.

На разных моделях метастазирующих опухолей: на крысах с саркомой ССК, метастазирующей после прививки под кожу хвоста [20], на мышках с внутривенно вводимыми опухолевыми клетками [37] были показаны определенные противометастатические свойства экстракта элеутерококка. Наиболее выраженным оказался противометастатический эффект в тех случаях, когда применялось сочетание экстракта элеутерококка с цитостатиками: тиофосфамидом, допаном, сарколизинном [44, 50].

Известно, что рост злокачественных опухолей сопровождается интенсификацией свободнорадикальных процессов [15, 36]. Усиление перекисного окисления липидов также может являться одним из патогенетических механизмов метастазирования [3]. С этой точки зрения интересен тот факт, что элеутерококк обладает антиоксидантными свойствами, корригируя перекисное окисление липидов и фосфолипидный состав биологических мембран [21, 26].

Химиотерапия — важная составная часть комплексной терапии злокачественных опухолей. Существенным осложнением этого вида лечения является общее дезадаптивное влияние на организм, проявляющееся в угнетении пищеварительной и кроветворной функций, подавлении иммунитета, нарушении деятельности нервной и эндокринной систем [9]. Стрессорные реакции, которые могут при этом возникать, подавляют специфическую противоопухолевую резистентность [1], снижая лечебный эффект химиопрепаратов [42, 43], а следовательно, и проявление чрезмерной стрессорной реакции, являющейся патогенетическим фактором метастазирования [3]. Так, экстракт элеутерококка снижал токсическое действие таких химиопрепаратов, как ТиоТэф [35], сарколизин, допан [44], а также циклофосфан [22, 23], рубомицин [10, 14], причем применение экстракта элеутерококка у мышей, которым был введен рубомицин, показало увеличение продолжительности их жизни на 47% по сравнению с контрольной группой, что говорит об усилении элеутерококком эффективности химиопрепаратов. В. Hacker и соавт. [48] показали, что водные экстракты элеутерококка потенцировали антипролиферативное действие цитарабина на клетки лейкемии L-1210 *in vitro*.

genetic mechanism of metastasizing [3]. Eleutherococcus may be useful as it acts as antioxidant by correcting lipid peroxidation and phospholipid composition of biologic membranes [21, 26].

Chemotherapy is an important component of complex treatment for malignant neoplasms. But this modality produces a general desadaptive effect on the body resulting in suppression of the digestive and hemopoietic functions, immunity, disorder in the nervous and endocrine systems [9]. The stress reactions to the treatment depress the non-specific antitumor resistance [1] thus reducing the curative effect of chemotherapeutics [42, 43], while strong stress reactions themselves are a pathogenetic factor of metastasizing [3]. Eleutherococcus extract reduces toxicity of thiotepa [35], sarcocollin, dopan [44], cyclophosphane [22, 23], rubomycin [10, 14]. Administration of eleutherococcus extract in mice treated with rubomycin resulted in a 47% increase in survival as compared with the control which confirmed the enhancing effect of eleutherococcus on efficacy of chemotherapeutic drugs. B. Hacker et al. [48] showed that eleutherococcus water extracts potentiated *in vitro* antiproliferation action of cytarabine on L-1210 leukemia cells. When speaking at the International Symposium on Eleutherococcus (Hamburg) Dr F. Farneforce (USA) reported a 10-fold reduction of methotrexate-induced toxicity under the influence of eleutherococcus.

Enhancement of proliferative activity of trunclal hemopoietic cells is an urgent issue in view of suppressive effect of chemotherapy on hemopoiesis and immunity system. A. M. Sorokin et al. [31] proved that eleutherococcus extract gave a 2-fold increase in the colony formation activity of trunclal hemopoietic cells.

The clinical experience in use of eleutherococcus extract in complex treatment of cancer patients confirms its antitoxic effect.

A. R. Gvalichava et al. [8] used the drug in combination with thiophosphamide in complex treatment for breast cancer. Eleutherococcus reduced considerably the side effect of thiotepa and "deep" X-ray therapy. Besides, administration of eleutherococcus in surgery and irradiation improved hematologic characteristics. E. B. Polevaya [30] pointed out a better tolerance of chemotherapy as given in combination with eleutherococcus to inoperable primary breast cancer patients. Administration of the extract allowed a twofold escalation in the drug dose in 90% of the cases in the test group versus 25% in the control group ($p < 0.001$). This resulted in a better clinical effect in the patients receiving eleutherococcus and permitted radical mastectomy to be performed in 80% of the cases following the first treatment course as compared to 50% of the control patients ($p < 0.05$).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д-р Ф.Фарнефорс (США) сообщил на Международном симпозиуме по элеутерококку в 1979 г. (Гамбург), что элеутерококк снижает токсичность метотрексата в 10 раз.

Учитывая супрессивное влияние химиотерапии на процессы кроветворения и иммунную систему, актуальным становится вопрос об усилении пролиферативной активности стволовых кроветворных клеток. А.М.Сорокиным и соавт. [31] установлено, что применение экстракта элеутерококка у мышей повышает колониобразующую способность родоначальников клеток иммунной системы — стволовых кроветворных клеток примерно в 2 раза.

Клинический опыт применения экстракта элеутерококка в комплексном лечении онкологических больных подтверждает способность данного препарата ослаблять токсическое влияние химиотерапии. Так, А.Р.Гваличаза и соавт. [8] при использовании препарата в сочетании с тиофосфамидом в комплексном лечении рака молочной железы отметили, что элеутерококк значительно снижал побочное действие ТиоТэф и "глубокой" рентгенотерапии. Кроме того, прием элеутерококка наряду с операцией и облучением улучшал гематологические показатели. Е.Б.Полевая [30] также отмечает, что препарат способствовал лучшей переносимости химиотерапии у больных с первично-неоперабельным раком молочной железы, что позволило в 2 раза увеличить общую дозу препаратов в 90% случаев в исследуемой группе и лишь в 25% случаев в контрольной группе ($p < 0,001$). Следствием этого оказался более выраженный клинический эффект в группе больных, получавших элеутерококк, что дало возможность у 80% больных выполнить операцию в объеме радикальной мастэктомии уже после 1-го курса лечения по сравнению с 50% больных в контрольной группе ($p < 0,05$).

В.П.Назаренко [28] проводила лечение больных раком желудка экстрактом элеутерококка в сочетании с тиофосфамидом. Под наблюдением находилось 10 человек с разными стадиями заболевания. Экстракт элеутерококка больные принимали со дня поступления в стационар по 5 мл 2 раза в день. После выписки из стационара больные продолжали принимать элеутерококк по 5 мл 1 раз в день в течение 1—1,5 года. Через каждые 3 нед делался недельный перерыв.

Экстракт элеутерококка способствовал лучшей переносимости лекарственных средств, что позволило несколько увеличить общую курсовую дозу химиотерапевтического препарата. Содержание лейкоцитов в периферической крови по отношению к исходному уровню у больных, получавших элеутерококк, составило в среднем 85%, а при лечении только тиофосфамидом — 50%. Восстановление числа лейкоцитов у больных, леченных элеутерококком, происходило быстрее и это

V.P.Nazarenko [28] studied the effect of eleutherococcus as administered in combination with thiophosphamide in treatment for gastric cancer. 10 patients at different disease stages were entered into the study. The patients received eleutherococcus from the date of hospitalization at 5 ml two times daily. After discharge from the hospital the patients continued to receive eleutherococcus for 12—18 months at 5 ml once a day during a three-week course to be repeated at a week interval.

Eleutherococcus extract increased drug tolerance which made possible escalation of the course chemotherapeutic dose. The mean peripheral blood leukocyte count was 85% of the baseline in patients receiving eleutherococcus as compared to 60% of the patients treated with thiophosphamide alone. The patients receiving eleutherococcus demonstrated a markedly accelerated leukocyte recovery which allowed earlier initiation of the next chemotherapeutic cycle. The patients after subtotal stomach resection receiving eleutherococcus were able to take a repeated course of chemotherapy with thiophosphamide at a mean course dose of 300—320 ml at a 2—3 month interval, while the control patients repeated the chemotherapy at a 4—5 month interval with a mean course dose of 180—220 ml. The treatment results were much better in the patients receiving eleutherococcus. The mean life time following subtotal stomach resection in patients treated with thiophosphamide alone was 12 months. Administration of eleutherococcus increased the term upto 17 months. After exploratory laparotomy inoperable gastric cancer patients treated with thiophosphamide alone lived 4 months on the average, while the patients receiving eleutherococcus lived about 11 months.

G.Ya.Zeitlin [34] used eleutherococcus in treatment of children with Hodgkin's disease undergoing splenectomy at the CRC. The pre-and postoperative administration of eleutherococcus reduced operative stress manifestations, such as hyperglycemia, hypoproteinemia, lymphopenia, oliguria, as well as improved the adrenal cortex function. The eleutherococcus administration resulted in better clinical and laboratory characteristics of the body response to the operative trauma and its consequences early after surgery. Increased body resistance in the test group patients was confirmed by less pronounced stress reactions at the end of day 1, lower tachycardia on day 2, better course of postoperative intestinal paresis, higher count of blood leukocytes with phagocytic activity. The test group demonstrated considerably milder postoperative fluid-and-electrolyte disbalance which was evidence of stable body homeostasis.

дало возможность раньше начать повторный курс лечения химиотерапевтическими препаратами. Так, у больных после субтотальной резекции желудка, получавших элеутерококк, повторное лечение тиофосфамидом было начато уже через 2—3 мес при средней курсовой дозе 300—320 мл, у больных же контрольной группы — через 4—5 мес при средней курсовой дозе 180—220 мл. Результаты лечения этим противоопухолевым препаратом у больных, принимавших элеутерококк, были тоже значительно лучше. Средняя продолжительность жизни больных после субтотальной резекции желудка при лечении только тиофосфамидом составила 12 мес. При лечении тиофосфамидом в сочетании с элеутерококком она увеличивалась до 17 мес. После пробной лапаротомии больные с неоперабельным раком желудка при лечении одним тиофосфамидом жили в среднем 4 мес, если же лечение проводилось с элеутерококком, продолжительность жизни увеличивалась до 11 мес.

В ОНЦ РАМН Г.Я.Цейтлин [34] применял экстракт элеутерококка при спленэктомии у детей, больных лимфогранулематозом. Им показано, что применение экстракта элеутерококка при подготовке больных к операции и в послеоперационном периоде уменьшает такие проявления операционного стресса, как гипергликемия, гипопротейнемия, лимфопения, олигурия; под влиянием элеутерококка во время операции улучшается функция коры надпочечников. Применение экстракта элеутерококка улучшало ряд клинических и лабораторных показателей, характеризующих реакцию организма на операционную травму и ее последствия в раннем послеоперационном периоде. О повышении резистентности организма у больных в исследуемой группе свидетельствуют меньшая выраженность стрессорных реакций в конце 1-х суток, снижение тахикардии на 2-е сутки, более легкое течение послеоперационного пареза кишечника, увеличение содержания в крови лейкоцитов с фагоцитарной активностью. В исследуемой группе отмечено существенно меньшее нарушение водно-электролитного баланса после операции, что является показателем стабильности гомеостаза организма.

Необходимо отметить тот факт, что в исследуемой группе после операции не было ни одного серьезного осложнения, а в контрольной группе в конце 1-й недели после операционного периода у двух детей развилась спаечная кишечная непроходимость, потребовавшая в обоих случаях экстренного хирургического вмешательства. Кроме того, у одного ребенка имелись расхождения швов передней брюшной стенки и эвентрация кишечника. Важным звеном механизма физиологического действия элеутерококка является его инсулиноподобное действие, которое проявилось улучшени-

Of note that there were no serious complications in the test group, while two children in the control group developed adhesive obstruction by the end of week 1 demanding urgent surgery. Besides, one child had failure of the front abdominal wall suture and intestinal eventration. The insulin-like activity of eleutherococcus is an important component of the mechanism of its physiological action. This activity manifested itself as improvement of metabolism in patients of the test group. The author recommended to administer eleutherococcus for 5—7 days prior to and immediately after surgery at 15—20 drops per life year 3 times a day 20 min before meals in order to reduce operative stress, fluid-and-electrolyte disbalance and protein catabolism in early postoperative period. To prevent and cure for functional intestinal obstruction as a result of surgery on abdominal and retroperitoneal organs eleutherococcus is to be given preoperatively and included in schedules for stimulation of intestinal peristalsis at 15—20 drops per life year 3 times daily. The data presented prove efficacy of eleutherococcus extract for prophylaxis and correction of some early postoperative metabolic and functional abnormalities in cancer children.

Eleutherococcus increases body resistance to penetrating radiation [5, 6]. C.Zhu et al. [58] also confirm the eleutherococcus ability to reduce toxicity of X-rays and take antitumor effect in experiments. T.M.Khatishvili [33] reports no relapsing for a two-year follow-up in patients with cancer of the lip and oral cavity receiving radiotherapy and eleutherococcus extract while the control patients did develop relapses and metastases. E.B.Polevaya [30] shows radioprotection effect of eleutherococcus extract. The drug removes immunosuppressive influence of radiotherapy. Besides, the rate of progressive disease in patients receiving radiotherapy alongside with long-term administration of eleutherococcus extract is 10% versus 35% in the control ($p < 0.05$), relapse-free survival was observed in 90% of the patients receiving eleutherococcus versus 65% in the control (5-year follow-up). These data prove antimetastatic activity of eleutherococcus extract in experiment.

It is experimentally established that removal of the primary tumor enhances metastasizing [2, 3, 7, 38, 46, 47, 54]. There are reports of cases in which removal of the main tumor mass induced a sharp rise in the metastasizing [55] or led to reduction in the body resistance and a poorer disease prognosis [53, 57]. By F.Z.Meyerson et al. [24] functions of natural resistance effectors that to a considerable degree determine intensity of metastasizing are suppressed by the operative trauma through the stress syndrome. K.V.Yaremenko [37, 39, 40, 41, 42, 43] showed that trauma, surgical intervention, narcosis and cooling, as well as induction of stress

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

эм метаболизма у больных в исследуемой группе. Автор рекомендует для снижения интенсивности операционного стресса и уменьшения водно-электролитных нарушений и белкового катаболизма в раннем послеоперационном периоде применять экстракт элеутерококка в течение 5—7 дней перед операцией и в раннем послеоперационном периоде в дозе 15—20 капель на 1 год жизни ребенка 3 раза в день за 20 мин до еды. Для профилактики и лечения динамической кишечной непроходимости после операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства целесообразно применять экстракт элеутерококка в предоперационном периоде и включать его в схему стимуляции перистальтики кишечника в дозе 15—20 капель на 1 год жизни 3 раза в день. Эти данные свидетельствуют об эффективности применения экстракта элеутерококка для профилактики и коррекции ряда метаболических и функциональных нарушений в раннем послеоперационном периоде у детей с онкологической патологией.

Обращает на себя внимание способность элеутерококка повышать устойчивость организма к проникающей радиации [5, 6]. С.Зhu и соавт. [58] также подчеркивают способность элеутерококка снижать токсичность рентгеновских лучей и проявлять противоопухолевое действие в эксперименте. Т.М.Хаташвили [33] при наблюдении за больными раком губы и полости рта, получавшими наряду с лучевым лечением экстракт элеутерококка, также отмечал отсутствие рецидивов и метастазов за период наблюдения (2 года) в этой группе, в контрольной же группе больных имелись как рецидивы, так и метастазы. Е.Б.Полевой [30] показано радиопротекторное действие экстракта элеутерококка, снимающее иммуносупрессирующее влияние лучевой терапии. Кроме того, в группе больных, получавших лучевое лечение на фоне длительного приема экстракта элеутерококка, прогрессирование болезни наблюдалось в 10% случаев, в контрольной же группе в 35% ($p < 0,05$), безрецидивное течение болезни отмечено у 90% больных в группе с элеутерококком и в 65% случаев в контроле (срок наблюдения 5 лет). Эти данные полностью подтверждают антиметастатический эффект экстракта элеутерококка, наблюдаемый в эксперименте.

В настоящее время экспериментально установлено усиление процесса метастазирования в результате удаления первичной опухоли [2, 3, 7, 38, 46, 47, 54]. Клинически также известна ситуация, когда удаление основной массы опухоли вызывает резкую стимуляцию метастазирования [55] или приводит к снижению резистентности, что ухудшает прогноз у больных с опухолью [53, 57]. Согласно Ф.З.Меерсон и соавт. [24], операционная травма через стрессорный синдром вызывает угнетение функций клеток-эффекторов естест-

reaction with adenocorticotrophic hormone or hydrocortizone stimulated greatly the tumor growth and metastasizing in animals. However, there was no rise in metastasizing in animals receiving eleutherococcus extract preventively and as a treatment course, more over the dissemination was inhibited as compared to the non-stressed controls.

Eleutherococcus extract inhibits reproduction of DNA- and, probably, RNA-viruses [56]. In 1988 the same authors showed stimulating effect of eleutherococcus and its ability to induce γ -interferon.

The main contribution to antitumor defence of the body (especially as concerns extension of the tumor disease) is made by cells of the natural resistance system, such as natural killers, macrophages and neutrophils. T.M.Barenboym et al. [4] state that eleutherococcus extract increases activity of animal and human NK that correlates with enhanced interferon production by leukocytes. The authors make the supposition of local activation of synthesis of lymphokines, i.e. γ -interferon and interleukin, under the influence of eleutherococcus extract, enhancement of macrophagal, T- and B-cell immunity.

V.I.Kupin et al. [16, 17] show that eleutherococcus stimulates *in vitro* immunologic characteristics both of normal donors and cancer patients when acting on human lymphocytes. The authors make the supposition that general biologic effect of eleutherococcus on the body is exerted through immunological mechanisms, and therefore eleutherococcus may be related to drugs of pronounced immune activity. Eleutherococcus extract increases non-specific resistance by maintaining immunity characteristics in radio- and chemotherapy for breast cancer. Comparison of two groups of patients with inoperable advanced primary breast cancer showed that radiotherapy at 40 Gy in combination with polychemotherapy decreases cell immunity parameters in both groups, but the difference is that the drop is 65% (on the average) in the control group versus 19.4% in patients receiving eleutherococcus ($p < 0.05$). Besides, the chemotherapy courses were completed in all cases in the group with eleutherococcus, while the control patients presented persistent and severe leukopenia that prevented undertaking of chemotherapy in due course [18, 30].

Eleutherococcus inhibits disease progression in dissemination stage which is proven by decrease in suppressing activity of theophyllin-sensitive RFC. V.K.Musatov [25] noted that administration of eleutherococcus extract in skin melanoma patients increased the count of theophyllin-resistant T-helpers and decreased the level of theophyllin-sensitive T-suppressors. This property distinguishes adaptogens including eleuthero-

венной резистентности, которые, как известно, в значительной мере определяют интенсивность метастатического процесса. Работами К.В.Яременко [37, 39, 40, 41—43] показано, что такие воздействия, как травма, операционное вмешательство, наркоз и охлаждение животных, а также индукция стресс-реакции, вызванная введением АКТГ или гидрокортизона, резко усиливали рост опухоли и ее метастазирование. Если же предварительно и затем курсом вводили экстракт элеутерококка, то не только не наблюдалось "взрыва" метастазирования, но и имело место торможение диссеминации по сравнению с нестрессированным контролем.

Представляет интерес способность экстракта элеутерококка ингибировать размножение как ДНК-, так и, возможно, РНК-вирусов [56]. Этим же автором в 1983 г. показано стимулирующее действие элеутерококка и его способность индуцировать γ -интерферон.

Основным звеном защиты организма от опухоли (в особенности в отношении влияния на распространение опухолевого процесса) в настоящее время считают клетки системы естественной резистентности: NK-киллеры, макрофаги и нейтрофилы. В связи с этим интересен материал, полученный Т.М.Баренбойм и соавт. [4], которые установили, что при действии препарата элеутерококка у животных и у людей повышается активность NK-клеток, что коррелирует с повышением способности лейкоцитов производить интерферон. На основании полученных данных авторы делают предположение о локальной активации синтеза лимфокинов: γ -интерферона и интерлейкина под действием экстракта элеутерококка, активации макрофагального, Т- и В-клеточного иммунитета.

В.И.Купиним и соавт. [16, 17] показано, что препарат элеутерококк при действии на лимфоциты человека в условиях *in vitro* вызывал стимуляцию иммунологических показателей как у здоровых людей, так и у больных злокачественными опухолями, в связи с этим авторами было высказано предположение, что общебиологическое действие элеутерококка на организм опосредуется через иммунологические механизмы, а элеутерококк можно отнести к группе препаратов, обладающих выраженным иммунным действием. Экстракт элеутерококка в процессе лучевого и лекарственного лечения рака молочной железы повышал общую неспецифическую резистентность, поддерживая показатели иммунитета. Сравнительный анализ двух групп больных с распространенными первично-неоперабельными стадиями рака молочной железы показал, что лучевая терапия в дозе 40 Гр в сочетании с полихимиотерапией снижает показатели клеточного иммунитета в обеих исследуемых группах больных с той лишь существенной разницей, что в контрольной группе снижение показателей происходит в среднем на 65%, а в группе

coccus from immunomodulators (vaccines, levamisole) that produce enhancement effect leading sometimes to metastasizing.

Development of a malignant tumor is accompanied with both increase in number and enhancement of functional activity of suppressors that contribute to tumor growth and metastasizing and possess properties typical of T-cells [49, 51]. D.Z.Tabagari et al. [32] also pointed out increase in the T-cell count in breast cancer patients. This proves interferonogenic and immunomodulating effects of eleutherococcus preparations in cancer patients manifesting themselves as normalization of the relationship between T-lymphocyte subpopulations.

We recommend to use eleutherococcus extract as an immunocorrecting agent due to its broad range immunostimulating activity including interferon induction. Eleutherococcus can be used in high-dose irradiation (total tumor dose 40—60 Gy), and in chemotherapy. Inclusion of eleutherococcus in treatment schedules reduces toxicity of specific therapy, increases survival and relapse-free rates.

Литература / References

1. Балицкий К.П. Нервная система и противоопухолевая защита. — Киев, 1983.
2. Балицкий К.П., Шмалько Ю.П., Придатко О.Е. и др. // Экспер. онкол. — 1984. — Т. 6, № 2. — С. 45—47.
3. Балицкий К.П., Шмалько Ю.П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей. — Киев, 1987.
4. Баренбойм Т.М., Стерлина А.Г., Бебякова Н.В. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1986. — Т. 20, № 8. — С. 914—917.
5. Брехман И.И., Оскотский Л.И., Хахом А.И. // Мед.радиол. — 1960. — Вып. 2. — С. 36—38.
6. Брехман И.И., Маянский Г.М. // Изв. АН СССР. Сер.биол. — 1965. — № 5. — С. 762—765.
7. Воронцова М.А., Кудрявец Ю.И., Фадеев В.Л. и др. // Экспер.онкол. — 1983. — Т. 5, № 5. — С. 45—49.
8. Гваличава А.Р., Хатиашвили Т.М., Худжадзе Р.Г. и др. // Материалы к изучению женьшеня и других лекарственных средств Дальнего Востока. Владивосток, 1966. — Вып. 7. — С. 231—235.
9. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. — М., 1982.
10. Гольдберг Е.Д., Шубина Т.С., Штернберг И.Б. // Антибиотики. — 1971. — Т. 16, № 2. — С. 113—114.
11. Дардымов И.В. Механизмы действия препаратов женьшеня и элеутерококка: Дис. ... д-ра мед. наук. — Владивосток, 1986.
12. Джиев Ф.К. // Симпозиум по женьшеню и элеутерококку. — Владивосток, 1962. — С. 34—36.
13. Джиев Ф.К. // Материалы конференций по вопросам лекарственной терапии в онкологической клинике. — Л., 1964. — С. 54—56.
14. Зильберман М.В., Лимаренко А.Ю. // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока: Тезисы Всесоюзной конференции. — Томск, 1989. — Вып. 2. — С. 65.
15. Козлов Ю.П. // Биоактиокислители. — М., 1975. — С. 5—15.
16. Купин В.И., Полевая Е.Б., Сорокин А.М. // Новые данные об элеутерококке: Международный симпозиум по элеутерококку, 2-й; Материалы. — М., 1984..

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

больных, получавших элеутерококк во время лечения, — лишь на 19,4% ($p < 0,05$). Более того, в группе больных, получавших элеутерококк, во всех случаях удалось провести запланированные курсы химиотерапии в отличие от контрольных больных, у которых отмечалась стойкая и выраженная лейкопения, не позволявшая провести лечение в установленные сроки [18, 30].

Кроме того, показано, что у больных с диссеминацией опухолевого процесса элеутерококк способен сдерживать прогрессирование заболевания, что подтверждается снижением супрессорной активности в тесте с теофиллинчувствительными РОК. В.К.Мусатов [25] также отмечает, что применение экстракта элеутерококка у больных с меланомой кожи повышает соотношение теофиллинрезистентных Т-хелперных клеток и снижает теофиллинчувствительные Т-супрессорные клетки. Последнее свойство выгодно отличает адаптогены, в том числе и элеутерококк, от известных иммуномодуляторов (вакцины, левамизол), которые обладают "enhancement"-эффектом, провоцируя в ряде случаев метастазирование опухолей.

Известно, что развитие злокачественной опухоли сопровождается как увеличением количества, так и повышением функциональной активности клеток-супрессоров, которые содействовали росту и метастазированию опухоли и имели характерные свойства Т-клеток [49, 51]. Д.З.Табагари и соавт. [32] также отмечают повышение количества Т_H-клеток у больных раком молочной железы.

Таким образом, показано интерферогенное и иммуномодулирующее действие препарата элеутерококка у онкологических больных, проявляющееся в нормализации соотношений субпопуляций Т-лимфоцитов.

Можно с уверенностью рекомендовать экстракт элеутерококка в качестве иммунокорректирующего средства в связи с его широким спектром иммуностимулирующей активности, включая индукцию интерферона. Применение элеутерококка целесообразно при значительных мощных видах лучевого воздействия (СОД 40—60 Гр), а также при химиотерапевтическом лечении. Включение элеутерококка в схемы лечения позволяет провести специфическую терапию с меньшим токсическим действием на организм при увеличении выживаемости и безрецидивного течения.

Submitted 02.09.91. / Поступила 02.09.91.

17. Купин В.И., Полевая Е.Б., Сорокин А.М. // *Вопр.онкол.* — 1986. — Т. 32, № 7. — С. 21—26.
18. Купин В.И., Полевая Е.Б., Сорокин А.М. // *Сов.мед.* — 1987. — Т. 5. — С. 114—116.
19. Лазарев Н.В. // *Вопр.онкол.* — 1965. Т. 11, № 12. — С. 48—54.
20. Малюгина Л.Л., Миронова А.И., Мюллер Н.Н. // *Влияние элеутерококка колючего на рост и метастазирование перевиваемых опухолей: Симпозиум по элеутерококку и женьшеню.* — Владивосток, 1962. — С. 28—30.

21. Микаелян Э.М., Карагезян К.Г., Овакимян С.С. // *Биол.журн. Армении.* — 1989. — № 2. — С. 140—143.
22. Монахов Б.В. // *Вопр.онкол.* — 1965. — № 12. — С. 60—63.
23. Монахов Б.В. // *Материалы научной конференции по проблемам регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений.* — Горький, 1967. — С. 365.
24. Меерсон Ф.З., Сухих Г.Г. // *Вестн. АМН СССР.* — 1985. — № 8. — С. 23—29.
25. Мусатов В.К. *Неспецифическая иммунотерапия в комплексном лечении меланомы кожи: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук.* — М., 1989.
26. Мхитарян В.Г., Микаелян Э.М., Меликян М.М. // *Стресс, адаптация и функциональные нарушения.* — Кишинев, 1984. — С. 349.
27. Напалков Н.П. *Материалы конференции по проблеме профилактики, лечения рака и поисков противораковых средств из дальневосточного лекарственного сырья.* — Владивосток, 1963. — С. 12—16.
28. Назаренко В.Р., Мягкий М.А. // *Вопр.онкол.* — 1968. — № 12. — С. 25—27.
29. Пашинский В.Г., Яременко К.В. *Проблемы онкологической фармакотерапии.* — Томск, 1983. — С. 200.
30. Полевая Е.Б. *Современные возможности иммуномониторинга и иммунокоррекции в процессе лечения рака молочной железы: Дис. ... д-ра мед.наук.* — М., 1989.
31. Сорокин А.М., Сеславина Л.С., Купин В.И. // *Стволовая кроветворная клетка в норме и при патологии: Всесоюзная конференция с международным участием.* — Томск, 1988. — С. 47—49.
32. Табагари Д.З., Харкевич Д.Д., Савинова А.Ю. // *Совещание "Новые подходы к вопросам иммунологии рака": Материалы.* — Кемерово, 1986. — С. 19—20.
33. Хатишвили Т.М. // *Материалы к изучению женьшеня и других лекарственных средств Дальнего Востока.* — Владивосток, 1966. — Вып. 7. — С. 237—241.
34. Цейтлин Г.Я., Салтанов А.И. // *Педиатрия.* — 1981. — № 5. — С. 25—27.
35. Цырлина С.В. // *Элеутерококк и другие адаптогены из дальневосточных растений.* — Владивосток, 1966. — Вып. 7. — С. 95—100.
36. Эммануэль Н.М., Кавецкий Р.Б., Тарусов Б.Н. и др. // *Биофизика рака.* — Киев, 1976. — С. 295.
37. Яременко К.В. // *Вопр.онкол.* — 1963. — Т. 9, № 8. — С. 156—163.
38. Яременко К.В. // *Современные проблемы онкологии.* — Л., 1967.
39. Яременко К.В. *Некоторые пути лекарственных воздействий на процесс метастазирования злокачественных опухолей: Дис. ... д-ра мед.наук.* — Киев, 1975.
40. Яременко К.В. // *Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах.* — Владивосток, 1981.
41. Яременко К.В., Дементьева Л.А., Зуева Е.П. // *Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока.* — Новосибирск, 1983. — С. 243—244.
42. Яременко К.В. // *Новые данные об элеутерококке: Материалы международного симпозиума по элеутерококку.* — М., 1984.
43. Яременко К.В. // *Вопр.онкол.* — 1989. — Т. 35, № 8. — С. 42—47.
44. Cole W., McDonald J., Roberts S., Southwick N. *Dissemination of Cancer.* — New York, 1961.
45. *Current concepts in psycho-oncology.* — New York, 1984.
46. Gorelic E., Segal S., Feldman M. // *Int.J.Cancer.* — 1981. — Vol. 27, № 6. — P. 847—856.
47. Gunduz N., Ficher B., Saffer E. // *Cancer Res.* — 1979. Vol. 39, № 10. — P. 3861—3865.
48. Hacker D., Medon P.J. // *J.Pharm.Sci.* — 1984. — Vol. 73. — P. 270—272.
49. Hollingsworth N.A., Evans D.L. // *J.nat.Cancer Inst.* — 1982. Vol. 69, № 1. — P. 53—55.

50. Jaremenko K.V., Udintsev S.N. Adaptogens as the drugs, increasing the antitumour resistance of organism // Abstracts of Lectures Symposium and Free Communication. International Cancer Congress, 14-th. — Budapest, 1986. — P. 1296.
51. Maier T., Levy J.G. // Cancer Immunol. Immunother. — 1982. — Vol. 13, № 2. — P. 134—139.
52. Nerenz D.R., Leventhal H., Love R. // Cancer (Philad.). — 1982. — Vol. 50, № 5. — P. 10.
53. Roth G.A., Golub S.H., Gunm E.A. et al. // Surgery. — 1976. — Vol. 79. — P. 46—51.

54. Vaage J., Agarwal S. // Cancer Res. — 1976. — Vol. 36, № 5. — P. 1831—1836.
55. Varani J., Lovett E.J., Lundy J.A. // J.Surg. Oncol. — 1981. — Vol. 17, № 1. — P. 9—14.
56. Wacker A., Eilmes H.G. // Erfahrungsheilkunde. — 1978. — Vol. 27, № 6. — P. 346—351.
57. Walton B. // Ann. med. franc. — 1976. — Vol. 17. — P. 247—250.
58. Zhu C., Tu G.R., Chen M.L. // Yao Hsu T'ung Pao. — 1982. — Vol. 17. — P. 178.

© Коллектив авторов, 1992

УДК 616.24-006.6-08

Б.М.Алиев, Т.В.Юрѣва, В.А.Шевнин

Консервативное лечение неоперабельного немелкоклеточного рака легкого

НИИ клинической онкологии

Неуклонное повышение заболеваемости раком легкого, запущенность процесса при первичном обращении больных за лечебной помощью и в связи с этим ограниченный контингент заболевших, подлежащих хирургическому лечению побуждают к поиску новых и совершенствованию существующих методов консервативного лечения опухолей данной локализации. Согласно данным литературы, хирургическому лечению подлежит лишь 15—20% заболевших [9, 18], остальные, т.е. подавляющее большинство, в силу распространенности опухолевого процесса, выраженных сопутствующих заболеваний направляются на лучевое или химиолучевое лечение [1, 8].

Использование мегавольтного излучения, различных режимов фракционирования дозы, облучение через решетчатую диафрагму самостоятельно или в сочетании с открытыми полями позволили несколько улучшить результаты лечения неоперабельного рака легкого, однако в среднем только 3—7% радикально леченных больных живут свыше 5 лет и более [4, 16, 17, 26].

Одним из перспективных направлений в этом плане является комплексное лечение с одновременным или последовательным использованием лучевой и лекарственной терапии [11—13, 20, 23]. Клиническим обоснованием к применению этого варианта лечения является возможность одновременного воздействия на первичную опухоль и диссеминированные по организму опухолевые клетки и на этой основе усиление общего противоопухолевого эффекта [2, 19]. Наличие широкого арсенала противоопухолевых препаратов (более 20 видов), многие из которых весьма эффективно применяются при лечении различных форм злокачественных новообразований, в том числе и мелкоклеточного рака легкого, открывает определенные возможности в этом направлении [7].

B.M.Aliev, T.V.Yurieva, V.A.Shevvin

Conservative Treatment for Inoperable Non-Small Cell Lung Carcinoma

Research Institute of Clinical Oncology

The continuing increase in lung cancer incidence, considerable extent of the disease at the time of the diagnosis and, therefore, a limited number of the patients amenable to surgery foster search for new and improvement of the existing methods of conservative management for lung cancer. The literature [9, 18] reports a 15—20% rate of lung cancer patients liable to surgery, the rest, i.e. the overwhelming majority of the patients have to be given radio- or chemoradiotherapy because of the great disease extent or pronounced concomitant diseases.]

The application of megavolt radiation, various dose-fractionation regimens, irradiation through a lead grid solely or in combination with open-field irradiation have resulted in improvement of outcomes of treatment for inoperable lung cancer, nevertheless the patients after the radical treatment have a 3—7% survival of 5 years and more [4, 16, 17, 26].

The complex treatment consisting of simultaneous or consecutive radio- and chemotherapy is promising [11, 12, 13, 20, 23]. The clinical grounds for application of this modality include the possibility of simultaneous management of the primary tumor and disseminated tumor cells, which increases the antitumor effect [2, 19]. Availability of a large variety of antitumor drugs (more than 20 types) effective in treatment for different forms of malignant neoplasms including small cell lung carcinoma encourages efforts in this field [7].

We have accumulated data about radio- and chemoradiotherapy of 873 patients with inoperable non-small cell lung cancer who underwent the treatment 5 years and more ago.

Materials and Method. 873 patients with non-small cell lung carcinoma received radio- and chemoradiotherapy for 1970—1985. All the patients were examined by a surgeon prior to specific treatment and referred to conservative therapy in case of