

УДК 616.33-006.6-033.2:615.32

*S. V. Chulkova¹, O. A. Bocharova², A. A. Klimenkov², R. V. Karpova²,
A. I. Benevskiy¹, E. G. Gorozhanskaya²*

PHITOADAPTOGEN EFFICIENCY IN COMPLEX TREATMENT OF ADVANCED GASTRIC CANCER

¹*Russian State Medical University, Moscow*

²*N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

ABSTRACT

Phytomix-40 (PhM-40) is a mixture of forty water-ethanol plant extracts including adaptogens. It was formulated to be effective biological response modifier for cancer patients. Animal models have revealed its low toxicity, anti-metastatic, immunomodulatory and antioxidant properties. In this study a comparative clinical analysis was performed to evaluate efficacy of PhM-40 administration to patients with far-advanced gastric cancer under different schemes of treatment. Patients and methods: The patients with gastric adenocarcinoma were given palliative surgery (3-rd group, n = 16 pts) or surgery + ELF polychemotherapy (1-st group, n = 19 pts) supplemented with PhM-40 administration (including 7 days before surgery). The control groups patients were only given operation (4-th group, n = 27 pts) or operation + ELF polychemotherapy (2-nd group, n = 20 pts). PhM-40 was taken orally. Results: PhM-40 administration resulted in a significant improvement of the immunity: an increase in the percentage of lymphoid cells expressing CD3, CD4, CD25, CD20, CD11b and CD16 receptors. PhM-40 also reduced cortisol and malondialdehyde blood serum content down to normal physiological level. Treatment with PhM-40 administration resulted in decreasing carbohydrate antigen 19-9 level. The life span was increased in 1, 3 groups (15,1 and 14,3 month respectively). No obvious effect was seen in 2, 4 groups (6,3 and 5,4 month respectively). Conclusion: The results suggest that administration of PhM-40 as biological response modifier to far-advanced gastric cancer patients is effective.

Key words: advanced gastric cancer, metastasis, palliative operations, phitoadaptogen, immunomodulation therapy.

*С. В. Чулкова¹, О. А. Бочарова², А. А. Клименков², Р. В. Карпова²,
А. И. Бенеvский¹, Э. Г. Горожанская²*

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА ФИТОАДАПТОГЕНОМ

¹*Российский государственный медицинский университет, Москва*

²*ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

РЕЗЮМЕ

Комплексный препарат Фитомикс-40 (ФМ-40) разработан в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В его состав входят 40 растительных экстрактов, включая адаптогены. Целью исследования явилась коррекция иммунобиологических показателей (иммунного и антиоксидантного статуса, уровня гормона кортизола и опухолеассоциированных маркеров) с помощью ФМ-40 и оценка его эффективности в комплексном лечении больных распространенным РЖ. В экспериментальных исследованиях показаны такие свойства ФМ-40, как практическая безвредность, антиоксидантная, антимагистатическая и иммуномодулирующая активность, радиопротекторный эффект.

Все больные были условно разделены на 4 группы. 1-я группа (опытная): 19 человек — больные РЖ, принимавшие ФМ-40 на протяжении основного лечения (операция + ПХТ), включая предоперационный период (7 дней). 2-я группа (контрольная): 20 человек - больные РЖ, не принимавшие ФМ-40 на протяжении основного лечения (операция + ПХТ). 3-я группа (опытная): 16 человек — больные РЖ, которым было выполнено только оперативное вмешательство, принимавшие ФМ-40. 4-я группа (контрольная): 27 человек — больные РЖ, которым было выполнено только оперативное вмешательство. В работе показано иммуномодулирующее, в том числе интерферогенное и адгезиогенное, а также антиоксидантное и антистрессорное действие ФМ-40 в

комплексном лечении больных распространенным РЖ. Средняя продолжительность жизни в 1-й группе (операция + ПХТ + ФМ-40) составила 14,3 мес (медиана выживаемости — 11 мес), в контрольной группе больных (2-й) — 5,4 мес. В 3-й группе средняя продолжительность жизни больных (перенесших операцию на фоне приема ФМ-40 без последующей полихимиотерапии) составила 15,1 мес (медиана выживаемости — 12 мес), в контрольной группе (4-й) — 6,3 мес.

Ключевые слова: рак желудка, метастазы, фитоадаптоген, иммуномодулирующая терапия, паллиативные операции.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка в нашей стране занимает 2-е место у мужчин и 3-е у женщин: ежегодно заболевают 46 тыс. человек, а одногодичная летальность составляет 56 % [9]. Подавляющее большинство пациентов поступают на лечение с генерализованными формами опухолевого процесса, им выполняются паллиативные операции. Это отражается на отдаленных результатах лечения: 5 лет наблюдения переживают не более 5 % пациентов [10]. Продолжительность жизни больных распространенным РЖ, по данным разных авторов, составляет в среднем 4–6 мес [7; 12; 14; 23]. В лечении РЖ используются комбинации хирургического и химиотерапевтического методов. Несмотря на достигнутые успехи, эффект лечения нестойкий, ремиссии кратковременны.

Исследования последних лет показали, что онкология нуждается в средствах, повышающих неспецифическую сопротивляемость организма, направленных на регуляцию стрессорного синдрома, вызванного современными методами лечения опухолевых заболеваний, уменьшение осложнений химиотерапии, улучшение качества жизни и ее продление после специфического лечения. В решении этой проблемы несомненный интерес представляют фитоадаптогены. Накоплен богатый экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о лечебно-профилактических свойствах отдельных адаптогенов в отношении онкологических заболеваний [15; 21]. Действие их направлено на различные защитные системы организма, в том числе на ослабление токсического влияния специфической терапии на организм и усиление ее антибластомной эффективности [8; 19; 20; 22]. Показано, что под влиянием адаптогенов на поверхности опухолевых клеток увеличивается экспрессия молекул адгезии, которые служат лигандами для эффекторов иммунитета, что в конечном итоге приводит к стимуляции иммунологической реактивности организма онкологического больного [6; 16; 24; 25].

Комплексный препарат Фитомикс-40 (ФМ-40) разработан в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. В его состав входят 40 растительных экстрактов, включая адаптогены. При изучении фитохимического состава ФМ-40 выявлено содержание широкого спектра биологически активных соединений, в том числе панаксозидов, аралозидов, элеутерозидов, флавоноидов, салидрозидов, схизандринина, арбутина, рутина, глицирризиновой, урсоловой, олеаноловой кислот, бетулина, витаминов, полифенолов и др. В экспериментальных

исследованиях показаны такие свойства ФМ-40, как практическая безвредность [1], антиоксидантная [17], антиметастатическая и иммуномодулирующая активность [18], радиопротекторный эффект [2; 11]. При клиническом изучении показан высокий лечебный эффект в отношении доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин пожилого возраста и предракового заболевания — лейкоплакии слизистой оболочки полости рта, а также выявлены наиболее эффективные дозы применения ФМ-40 [3; 4; 5; 13]. Полученные эффекты коррелируют с иммуномодулирующим, в том числе интерферогенным и адгезиогенным, а также антиоксидантным, антимуtagenным и гормонотерапевтическим влиянием фитоадаптогена.

Цель исследования — коррекция иммунобиологических показателей (иммунного и антиоксидантного статуса, уровня гормона кортизола и опухолеассоциированных маркеров) с помощью ФМ-40 и оценка его эффективности в комплексном лечении больных распространенным РЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 82 больных с верифицированным диагнозом рак желудка в возрасте от 26 до 77 лет (средний возраст 59 лет). Диагноз был установлен на основании клинко-эндоскопических и гистологических исследований. Подавляющую часть новообразований желудка составляла аденокарцинома различной степени дифференцировки — 59 больных (72 %). Перстневидноклеточный рак отмечен в 20 случаях (24 %), на долю недифференцированного рака приходилось 3 случая (6 %).

Стадирование больных проводили по Международной классификации 2004 г. В исследовании преобладали пациенты, отнесенные к IV стадии заболевания, — 61 человек (76,88 %). У 19 больных (23,12 %) зарегистрирована IIIБ стадия, у 2 (2,44 %) — IIIА стадия. Наиболее часто встречалось тотальное поражение и поражение тела желудка — 40 % и 36 % соответственно. В 9 % случаев опухоль локализовалась в проксимальном отделе, в 15 % случаев — в антральном отделе желудка. В большинстве случаев больным была выполнена гастрэктомия — 27 (33 %), гастрэктомия со спленэктомией — 29 (36 %), комбинированные гастрэктомии — 17 (21 %) больным. Паллиативный характер операции у 57 (69,5 %) больных был обусловлен наличием отдаленных метастазов, у 10 (12,2 %) больных — прорастанием опухоли в соседние органы,

наличием опухолевых клеток по линии резекции у 15 (18,3 %) больных.

Распределение больных с отдаленными метастазами (57 человек) было следующим. Гематогенные метастазы наблюдались у 15 (26,4 %) больных, из них в сочетании с диссеминацией по брюшине — 1 (1,8 %), с ростом опухоли по линии резекции — 3 (5,6 %). Имплантационные метастазы и диссеминация по брюшине выявлялись у 29 (50,8 %) больных, причем в 5 (9,4 %) случаях линия резекции прошла в зоне роста опухоли. Отдаленные лимфогенные метастазы (в лимфоузлы брыжейки тонкой кишки, в левый надпочечный лимфоузел — метастаз Вирхова) обнаружены у 13 (22,8 %) больных.

Химиотерапию проводили 39 (47 %) больным по схеме ELF (5-Фторурацил 500 мг/м², внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й дни; Этопозид 120 мг/м², внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й дни; Лейковорин 300 мг/м², внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й дни), курсы повторяли каждые 3 нед. Всего проведено 117 курсов.

Пациенты были условно разделены на 4 группы. Набор в группы проводился случайным образом. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, распространенности опухолевого процесса.

1-я группа (опытная): 19 человек (23 %) — больные РЖ, принимавшие ФМ-40 на протяжении основного лечения (операция + ПХТ), включая предоперационный период (7 дней). 2-я группа (контрольная): 20 человек (25 %) — больные РЖ, не принимавшие ФМ-40 на протяжении основного лечения (операция + ПХТ). 3-я группа (опытная): 16 человек (20 %) — больные РЖ, которым было выполнено только оперативное вмешательство, принимавшие ФМ-40, включая пред- (7 дней) и послеоперационный периоды курсами. 4-я группа (контрольная): 27 человек (32 %) — больные РЖ, которым было выполнено только оперативное вмешательство, не принимавшие ФМ-40. Курс приема ФМ-40 составлял 1,5 мес в дозе 15 мл препарата (+ 5 мл воды) за 15-20 мин перед едой 3 раза в день. Перед проглатыванием рекомендуется держать во рту 3 мин. В среднем проводили 5-6 курсов. С каждым последующим курсом доза препарата увеличивалась на 5 мл в день.

Гормон кортизол, уровни опухолевых маркеров СА 19-9 и РЭА в сыворотке крови больных РЖ определяли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов фирм “Roche” и “Orion Diagnostics”.

Иммунный статус оценивали с использованием моноклональных антител (МКА) в непрямой реакции иммунофлюоресценции. Исследовали уровни экспрессии дифференцировочных антигенов CD3, CD4, CD8, CD16, CD20; активационных антигенов CD25, HLA-DR, CD95; молекул адгезии CD11b, CD18, CD50, CD54. Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих исследуемые антигены, определяли на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson США) в гейте лимфоцитов.

Интерферогенную активность лимфоцитов определяли биологическим методом. Исследование

включало 2 ступени: количественную — определение уровня спонтанного интерферона (ИФН) и качественную — сравнение влияния разных препаратов ИФН, его индукторов и ФМ-40 на интерферогенез лимфоцитов *in vitro*, а также определение количества больных, лимфоциты крови которых отвечают продукцией ИФН на введение в систему указанных препаратов.

Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли по образованию окрашенного триметинового комплекса, содержащего 1 молекулу малонового диальдегида и 2 молекулы тиобарбитуровой кислоты; активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по восстановлению нитротетразолиевого синего в системе ксантин-ксантиноксидаза; активность каталазы оценивали по скорости утилизации перекиси водорода; содержание глутатиона определяли спектрофотометрически при 512 нм по реакции с 5,5 дитио-бис(2-нитробензойной кислотой); активность глутатион-S-трансферазы (GST) определяли также спектрофотометрически при длине волны 340 нм по скорости образования конъюгатов восстановленного глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом по общепринятым методикам.

При анализе полученных цифровых данных использовали статистический пакет ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было изучено влияние Фитомикса-40 на интерферогенез лимфоцитов крови больных распространенным РЖ *in vitro*. Средний показатель титра спонтанно вырабатываемого ИФН лимфоцитами онкологических больных определен как 0,15±0,07 ед. (табл. 1). Исследуемые препараты, в том числе ФМ-40, индуцировали выработку ИФН лимфоцитами крови онкологических больных. Под влиянием таких индукторов ИФН, как ридостин, неовир, циклоферон, амиксин, показатель титра ИФН возрастал в среднем до 3 ед., что соответствует реальному разведению препарата в 8 раз. Под влиянием ФМ-40 показатель титра ИФН возрастал до 5,5 ед., что соответствует разведению препарата более, чем в 32 раза.

Таблица 1

Индукция интерферогенеза лимфоцитов больных распространенным раком желудка под влиянием различных препаратов *in vitro* (n = 17)

Препарат	Титр ИФН* (М±m)
Спонтанно вырабатываемый ИФН	0,15±0,07
Ридостин	2,65±0,14
Амиксин	3,10±0,12
Неовир	3,00±0,11
Циклоферон	2,95±0,13
Фитомикс-40 (развед. 1:10)	5,50±0,19
* Значения представлены в виде ед.log ₂ (титр ⁻¹).	

Сравнение количества больных, лимфоциты которых отвечали выработкой ИФН на введение фитоадаптогена, а также препаратов ИФН и его индукторов выявило, что только при добавлении ФМ-40 в систему *in vitro* лимфоциты больных вырабатывали ИФН в 100 %

случаев (табл. 2). Иными словами, все пациенты проявили чувствительность к ФМ-40. В случаях с другими препаратами часть больных оказалась устойчивой к их влиянию на интерферогенез лимфоцитов. Таким образом выявлено отсутствие индивидуальной резистентности больных РЖ к ФМ-40, что выгодно отличает данный препарат от индивидуальных фитоадаптогенов, для которых подобные проблемы являются ограничением широкого использования.

Таблица 2

Чувствительность лимфоцитов крови больных распространенным раком желудка к препаратам ИНФ и его индукторам *in vitro* (n = 17)

Препарат	Количество пациентов, лимфоциты крови которых отвечают выработкой ИФН на введение изучаемых препаратов <i>in vitro</i> , %
Реаферон	15
Лейкинферон	22
ЧЛИ	25
Инtron А	27
Роферон А	35
Гаммаферон	31
Ридостин	52
Неовир	46
Циклоферон	69
Амиксин	67
Фитомикс-40	100,0

Поскольку ФМ-40 не является препаратом, содержащим интерферон, полученные результаты могут свидетельствовать о способности ФМ-40 индуцировать синтез эндогенного интерферона и/или повышать чувствительность лимфоцитов к действию ИФН в организме человека. Таким образом, можно предположить, что ФМ-40 является неспецифическим индуктором интерферона.

Исследование иммунного статуса (табл. 3) выявило, что у большинства больных (70 %) значения практически всех иммунологических показателей находились ниже или едва достигали нижней границы нормы. Отмечено снижение следующих показателей: общего числа лимфоцитов ($CD3^+$), хелперов-индукторов ($CD4^+$), иммунорегуляторного индекса ($CD4/CD8$), $CD20^+$ лимфоцитов, $CD11b^+$, $CD16^+$ активированных клеток.

Иными словами, для данной выборки пациентов с III-IV стадией заболевания правомочно говорить об отклонениях различных звеньев иммунитета от физиологической нормы. Полученные результаты подтверждают данные литературы о снижении иммунореактивности организма онкологического больного на поздних стадиях развития заболевания. После применения ФМ-40 у большинства больных отмечена коррекция показателей иммунного статуса: увеличение числа $CD3^+$ лимфоцитов, хелперов-индукторов ($CD4^+$), $CD20^+$ лимфоцитов, $CD16^+$ клеток, норма-

Таблица 3

Иммунный статус больных распространенным раком желудка на фоне приема ФМ-40

Антиген	Норма, %	До операции M±m, n=27	После операции 10 сут M±m, n=27	После ПХТ M±m, n=14 группа №1	Через 4–5 мес после операции M±m, n=15 группа №3
CD3	60–75	51,9±2,9	60,7±1,6 $p_1=0,005$	64,6±2,6 $p_3=0,026$	66,4±1,8 $p_4=0,031$
CD4	35–46	30,5±2,2	32,1±1,8	42,1±2,1 $p_2=0,04; p_3=0,036$	42,6±0,8 $p_4<0,001$
CD8	25–30	27,9±2,1	26,2±1,5	27,1±2,1	27,0±1,5 $p_4=0,728$
CD4/ CD8	1,5–1,9	1,1±0,1	1,2±0,1	1,6±0,3 $p_2<0,001; p_3<0,001$	1,6±0,1 $p_4=0,01$
CD20	5–15	5,4±0,4	7,6±0,8 $p_1=0,017$	12,6±1,5 $p_2=0,003; p_3<0,001$	13,3±0,5 $p_4<0,001$
HLA-DR	7–15	8,1±0,8	8,7±0,8	11,5±1,1 $p_2=0,050; p_3=0,027$	12,4±0,9 $p_4=0,011$
CD16	10–20	10,5±0,9	12,2±1,2	20,4±2,0 $p_2<0,001; p_3<0,001$	20,2±0,9 $p_4<0,001$
CD11b	15–20	13,5±1,0	13,0±1,2	17,6±1,8 $p_2=0,03; p_3=0,019$	18,5±0,7 $p_4=0,003$
CD18	56–64	65,1±3,6	70,8±3,7	82,9±3,1 $p_2=0,03; p_3=0,002$	79,3±3,0 $p_4=0,131$
CD50	70–99	83,6±2,5	82,7±3,2	85,2±2,9	
CD54	9–15	10,4±2,1	14,3±2,5	14,9±2,4	
CD95	10–30	12,8±1,7	14,5±1,6	22,4±2,6 $p_2=0,01; p_3=0,002$	
CD25	0–5	1,8±0,4	3,6±0,5 $p_1=0,010$	4,5±0,6 $p_3=0,002$	

p_1 — достоверность различий до/после операции; p_2 — достоверность различий после операции/после ПХТ; p_3 — достоверность различий до операции/после ПХТ; p_4 — достоверность различий после операции/ через 4–5 мес. после приема ФМ-40.

лизация иммунорегуляторных взаимоотношений между субпопуляциями Т-лимфоцитов. Вместе с тем увеличилось содержание $CD25^+$ активированных клеток. Выявлено также повышение числа клеток, экспрессирующих молекулы адгезии, — лейкоцитарные интегрины CD11b, CD18. У больных, в комплексном лечении которых не применялся ФМ-40 (группы контроля), подобной динамики иммунологических показателей не отмечено.

Таким образом, данный этап работы показал возможность нормализующего влияния фитоадаптогена на звенья клеточного, гуморального иммунитета и естественной резистентности у больных распространенным РЖ в процессе комплексного лечения.

Исследование антиоксидантного статуса у больных выявило, что содержание в сыворотке крови цитотоксического продукта липидной перекисидации малонового диальдегида повышено у 89 % пациентов (табл. 4). Вместе с тем отмечены высокий уровень глутатиона и повышенная активность супероксиддисмутазы (по верхней границе нормы). Это свидетельствует о нарушении регуляции процесса перекисного окисления липидов и преобладании прооксидантных процессов над антиоксидантными, а также приводит к развитию интоксикации организма, которая усугубляется на фоне проводимого лечения в контрольных группах. Применение ФМ-40 приводило к достоверному снижению уровня малонового диальдегида, что указывает на подавление перекисного окисления ли-

пидов. Вместе с тем поддержание высокого содержания глутатиона и понижение активности GST свидетельствуют о включении глутатионовой системы в детоксикационные процессы организма.

В контрольных группах наблюдали отрицательную динамику показателей, указывающую на дальнейшую активацию реакций перекисного окисления липидов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что препарат ФМ-40 оказывает на организм детокси-

Таблица 4

Показатели антиоксидантного статуса больных распространенным раком желудка на фоне приема ФМ-40

Параметры	Норма	Результаты обследования (M±m)		
		До операции n=27	После операции n=27	После ПХТ n=14
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	4,28±0,12 (3–6)	5,7 ± 0,3	4,9 ± 0,3* (p = 0,026)	5,1 ± 0,4 (p = 0,460)
Супероксид-дисмутаза, Е/мл эр. мин	420±18 (380–450)	456,9± 11,2	489,2± 10,3* (p = 0,040)	430,6± 19,1 (p = 0,125)
Каталаза, Е/мл эр. мин	32,8±0,9 (20–40)	32,42±1,30	32,47±1,22	29,0±1,9
Глутатион, Мкмоль/мл эр.	1,69±0,12 (0,9–1,8)	2,17±0,09	2,03±0,10	2,1±0,30
Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мл эр. •мин	1,37±0,06 (0,9–1,7)	1,35±0,07	1,42±0,05	1,25±0,26

*p — достоверность различий до/после операции

цирующее действие, снижая тем самым токсическое влияние проводимой ПХТ на организм.

При первичном обследовании средний уровень кортизола у больных распространенным РЖ был несколько выше верхней границы нормы (табл. 5). На фоне комплексного лечения с применением ФМ-40 удалось добиться снижения концентрации кортизола в сыворотке крови больных до физиологической нормы. Иными словами, ФМ-40 вызывал коррекцию высокого уровня кортизола, который отражает нарушения гомеостаза при стрессорных состояниях организма. В контрольных группах концентрация кортизола на фоне лечения не снизилась, более того, отмечено ее нарастание.

Исходная концентрация опухолеассоциированного антигена РЭА в крови была повышена у 42 % больных (табл. 6). После операции концентрация в сыворотке крови РЭА опытных групп снизилась у 59 % больных. По окончании комплексного лечения значение этого показателя у 50 % больных достигло еще большего снижения. По сравнению с исходными данными концентрация РЭА снизилась на 48 %, однако эти изменения были статистически не достоверны. Исходный уровень СА 19-9 был практически в 3 раза выше верхней границы нормы. У подавляющего большинства больных опытных групп (>80 %) концентра-

Таблица 5

Уровень кортизола в крови больных распространенным РЖ на фоне приема ФМ-40

Показатель	Результаты исследования		
	До операции (M±m) n=27	После операции (M±m) n=27	После ПХТ (M±m) n=14
Кортизол		560,9 ± 19,3	430,8 ± 32,5
Норма		p ₁ = 0,004	p ₂ = 0,342
		130–750	

p₁ — достоверность различий до/после операции; p₂ — достоверность различий после операции/после ПХТ

Таблица 6

Уровень опухолеассоциированных антигенов РЭА, СА 19-9 в сыворотке крови больных распространенным РЖ на фоне приема ФМ-40

Показатель	Норма нг/мл	Результаты исследования		
		До операции (M±m) n=27	После операции (M±m) n=27	После ПХТ (M±m) n=14
РЭА			4,71 ± 1,2	2,9 ± 0,44
			p ₁ = 0,546	p ₂ = 0,260
СА			18,3 ± 5,1	16,2 ± 6,1
			p ₁ = 0,047	p ₂ = 0,631

p₁ — достоверность различий до/после операции; p₂ — достоверность различий после операции/после ПХТ

ция СА 19-9 в сыворотке крови после хирургического лечения достоверно снизилась, полученные результаты сохранялись после окончания полихимиотерапии. В контрольных группах на фоне проводимого лечения значения онкомаркеров РЭА и СА 19-9 в крови имели тенденцию к возрастанию. Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить, что ранее проведенные исследования ФМ-40 на линиях клеток человека (рак яичников, гипернефрома, рак шейки матки) выявили некоторое замедление скорости роста опухолевых клеток. Вместе с тем ФМ-40 не влиял на пролиферацию клеток почки эмбриона свиньи. На модели метастазирующей опухоли (карциномы Льюис) выявлено антиметастатическое действие ФМ-40 [6]. В клинических исследованиях оральной лейкоплакии также показано, что ФМ-40 инициировал коррекцию программы дифференцировки эпителиоцитов, восстанавливая адгезионные взаимодействия, способность к апоптозу, а также ослабляя ороговение и снижая количество незрелых клеток патологического очага [4]. У больных гиперплазией предстательной железы в том числе определено антимутагенное действие ФМ-40, а также достоверное снижение уровня ПСА в сыворотке крови [5]. Вместе с тем в клинических исследованиях при использовании ФМ-40 в лечении оральной лейкоплакии и ДГПЖ выявлен интерферогенный эффект, который выражался в повышении продукции ИФН-α и ИФН-γ иммунными клетками больных. Принимая во внимание эти данные, мы предполагаем, что при использовании ФМ-40 можно достигнуть некоторого контроля роста опухоли, что приводит к снижению опухолевых маркеров и увеличению продолжительности

сти жизни больных. Кроме того, выявлена способность ФМ-40 повышать содержание лимфоцитов с экспрессией лейкоцитарных интегринов, что является показателем усиления активности эффекторов иммунитета и может приводить к стимуляции лизиса опухолевых клеток последними. Таким образом, ФМ-40 индуцирует провоспалительную стимуляцию, способствуя взаимодействию молекул из семейства ICAM с их лигандами, обеспечивающими прикрепление иммунных эффекторов к клеткам-мишеням, стимулируя тем самым элиминацию опухоли макрофагами, нейтрофилами, натуральными киллерами и цитотоксическими лимфоцитами.

Оценка клинической эффективности показала, что применение ФМ-40 в комплексном лечении больных РЖ позволило добиться проведения большего количества курсов ПХТ. Так, в 1-й группе больных, получавших ФМ-40 на фоне основного лечения, количество курсов полихимиотерапии было проведено практически вдвое больше (в 1,7 раза) по сравнению с контрольной группой, 73 и 44 курса соответственно.

Также была проанализирована выживаемость больных распространенным РЖ с применением ФМ-40 (табл. 7). Как следует из нее, средняя продолжительность жизни в 1-й группе (операция + ПХТ + ФМ-40) составила 14,3 мес, медиана выживаемости — 11 мес, в контрольной группе больных (операция + ПХТ) — 5,4 мес, медиана — 5,8 мес. В 3-й группе (операция + ФМ-40) средняя продолжительность жизни больных составила 15,1 мес, медиана выживаемости — 12 мес, в контрольной группе (операция) — 6,3 мес и 5 мес соответственно.

Таким образом, использование ФМ-40 в комплексной терапии распространенного РЖ способствовало продлению жизни больных.

На рис. 1 представлены кривые выживаемости больных распространенным РЖ при комплексном лечении. Как видно из рисунка, 1- и 3-летняя выживаемость

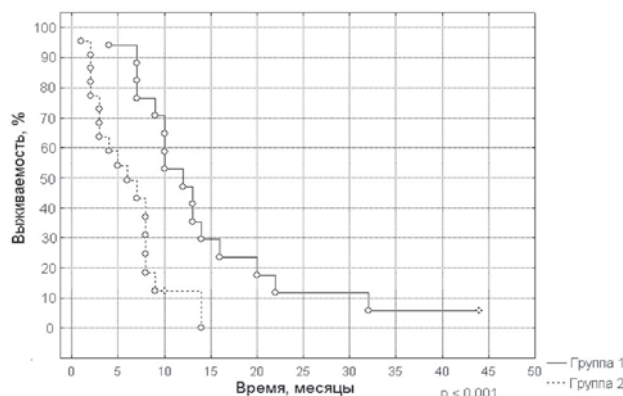


Рис. 1. Выживаемость больных распространенным РЖ при комплексном лечении:

группа 1 — больные, прошедшие хирургическое лечение с последующей ПХТ на фоне приема ФМ-40; группа 2 — больные контрольной группы

и без применения ФМ-40 представлены на рис. 2. Как следует из него, в 3-й группе 1-летняя выживаемость больных составила $50 \pm 12,5$ %. В контрольной группе один год пережили всего $17,6 \pm 8$ %.

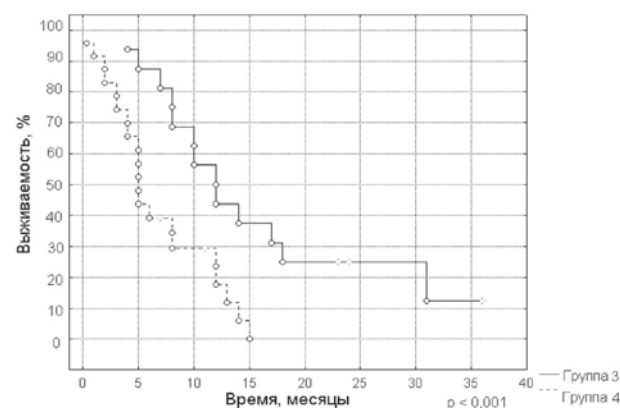


Рис. 2. Выживаемость больных распространенным РЖ при хирургическом лечении:

группа 3 — больные, прошедшие хирургическое лечение на фоне приема ФМ-40; группа 4 — больные контрольной группы

Анализ полученных результатов позволяет сделать заключение, что использование комплексного фитoadаптогена повышает эффективность комплексной терапии больных распространенным РЖ.

Комплексные фармакологические эффекты ФМ-40, возможно, обусловлены структурной и функциональной связью многих веществ, входящих в состав препарата (гинзенозиды, аралозиды, элеутерозиды, салидрозид, схизандрин, урсоловая кислота, олеаноловая кислота, глицирризиновая кислота, бетулин и др.), со стероидами, которые благодаря своей структуре имеют множество физиологических активностей. Так, стероидный скелет обеспечивает способность молеку-

Таблица 7

Выживаемость больных распространенным РЖ при использовании ФМ-40

Группа	Лечение	Продолжительность жизни, мес $M \pm m$	Медиана, мес	Выживаемость, %		
				1 год	2 года	3 года
1	Операция + ПХТ + ФМ-40	$14,3 \pm 2,3$	11	$47 \pm 12,1$	$12,1 \pm 7$	$6 \pm 0,5$
2	Операция + ПХТ	$5,4 \pm 0,7$		11 ± 8	0	0
3	Операция + ФМ-40	$15,1 \pm 2,2$	12	$50 \pm 12,5$	26	-
4	Операция	$6,3 \pm 0,9$		$17,6 \pm 8$	0	0

мость больных на фоне приема ФМ-40 составила $47 \pm 12,1$ % и $6 \pm 0,5$ % соответственно. В контрольной группе (группа 2) лишь 11 % больных пережили 1-летний срок, 3-летней выживаемости не отмечено. Подавляющее большинство больных погибли в 1-й год после перенесенного лечения.

Кривые выживаемости больных распространенным РЖ при хирургическом лечении с применением

лы встраиваться в плазматические мембраны, связываться с ядерными рецепторами, действуя непосредственно на транскрипцию мРНК и соответственно на синтез белка. Наряду с этим показано, что отдельные гинзенозиды, например, способствуют усилению гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета (Rg1), прямой цитотоксической и подавляющей рост активности в отношении опухолевых клеток (Rh2, Rb1, Rb2, Rc) индукции дифференцировки (Rh1, Rh2, Rh3) и угнетению метастазов (Rg3), обеспечивают антимутагенность (Rh2: усиление коррекционной активности ДНК-полимеразы), усиление цитотоксичности противоопухолевых средств (Rd1-K), индукцию апоптоза (RcM1) в опухолевых клетках, коррекцию гомо- и гетеротипических адгезионных взаимодействий (Rh1, Rh2, Rg3) и др.

Таким образом, увеличение продолжительности жизни больных распространенным раком желудка и снижение уровня опухолевого маркера СА 19-9 при использовании ФМ-40, вероятно, опосредовано усилением иммунологических (в том числе интерферогенных и адгезиогенных), эндокринных и антиоксидантных механизмов защиты организма от опухоли, а также обусловлено возможным дифференцировочным эффектом ФМ-40 на опухолевые клетки.

ВЫВОДЫ

1. Применение Фитомикса-40 вызывало коррекцию показателей иммунного статуса у большинства больных распространенным раком желудка: увеличение числа Т-клеток ($CD3^+$, $CD4^+$ лимфоцитов); иммунорегуляторного индекса ($CD4/CD8$); числа В-клеток ($CD20^+$ лимфоциты); $CD25^+$, $CD16^+$, $CD11b^+$ и $CD18^+$ клеток.

2. Высокая интерферогенная активность Фитомикса-40 определена у всех исследуемых больных распространенным раком желудка, таким образом выявлено отсутствие резистентности к препарату ФМ-40 у 100 % пациентов.

3. Фитомикс-40 положительно влиял на систему антиоксидантной защиты у больных распространенным раком желудка, которое выражалось в снижении содержания малонового диальдегида, а также нормализации активности ферментов глутатионтрансферазы, супероксиддисмутазы и каталазы.

4. Под влиянием Фитомикса-40 у больных распространенным раком желудка уровень гормона кортизола в сыворотке крови снижался.

5. При использовании Фитомикса-40 у больных распространенным раком желудка концентрация в сыворотке крови опухолеассоциированного антигена СА 19-9 снижалась, маркера РЭА достоверно не изменялась.

Авторы выражают благодарность канд. биол. наук М. А. Мезенцевой (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН) за предоставленный материал для публикации данной работы.

Работа поддержана ассигнованиями из Федерального бюджета по индивидуальным проектам: "Разра-

ботка растительного адаптогена для лечения предопухолевых патологий" (2002-2003 гг.) и "Определение чувствительности иммунной системы больных раком желудка IV стадии к терапии фитоадаптогеном" (2004 г.) в рамках обеспечения финансирования важнейших народнохозяйственных программ от Министерства образования и науки Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарова О. А., Карпова Р. В., Голубева В. А. и др. Токсикологическое изучение препарата Фитомикс-40 // Гигиена и санитария. — 1999. — № 6. — С. 60–63.
2. Бочарова О. А., Щеголева Р. А., Лисина Н. И. и др. Изучение радиопротекторного действия фитомикстуры на мышах // Российский биотерапевтический журнал. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 152.
3. Бочарова О. А., Пожарицкая М. М., Чекалина Т. Л. Возможности повышения эффективности комплексного лечения больных лейкоплакией слизистой оболочки полости рта при использовании растительного препарата Фитомикс-40 // Стоматология. — 2003. — № 3. — С. 123–136.
4. Бочарова О. А., Чекалина Т. Л., Пожарицкая М. М., Карпова Р. В. Механизмы патогенеза лейкоплакии и возможности их коррекции комплексным фитоадаптогеном / Коллективная монография «Экспериментальная онкология на рубеже веков» / Под ред. Барышникова А. Ю., Давыдова М. И., 2003. — С. 349–381.
5. Бочарова О. А., Матвеев В. Б., Карпова Р. В. и др. Эффективность комплексного фитоадаптогена при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Андрология и генитальная хирургия. — 2004. — № 4.
6. Бочарова О. А., Барышников А. Ю. Фитоадаптогены в онкологии. — М.: ЗооМедВет, 2005. — 139 с.
7. Гарин А. М. Вклад лекарственной терапии в повышение общей выживаемости онкологических больных // IX Российский Онкологический Конгресс. — М. — 24-25 ноября 2005. — <http://www.rosoncology.ru/library/congress/09/index.htm>
8. Гольдберг Е. Д., Зуева Е. П. Препараты из растений в комплексной терапии злокачественных новообразований. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 2000. — 129 с.
9. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. — М., 2004.
10. Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д., Полоцкий Б. Е., Туркин И. Н. Рак желудка / Энциклопедия клинической онкологии. — М., 2004. — С. 223–238.
11. Знаменский В. В., Щеголева Р. А., Лисина Н. И., Бочарова О. А. Изучение противолучевой активности многокомпонентной фитомикстуры (ФМ-40) в опытах на собаках. // Материалы XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2004. — С. 789.
12. Переводчикова Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — М., 2005. — С. 704.

13. Пожарицкая М. М., Бочарова О. А., Чекалина Т. М. и др. Современные аспекты патогенеза и лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта: Методическое пособие для врачей. — Москва, 2004. — С. 44.
14. Тюляндин С. А. Метастатический рак желудка // — ASCO 2003. — <http://www.rosoncweb.ru/library/asco/39/01/htm>.
15. Яременко К. В., Пашинский В. Г. Злокачественные опухоли: лечение и лекарственная профилактика. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. — 166 с.
16. Anoja S. A., Ji A. W., Chun-Su Y. Ginseng Pharmacology, multiple constituents and multiple actions // Biochemical Pharmacology. — 1999. — Vol. 58 — P. 1685–1693.
17. Bocharova O., Kucheryanu V. G., Kryzhanovsky G. N. et al. Phitomix-40 antiparkinsonian and antioxydant activities // Proc. 2 World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutics Technology. — Paris, 1998. — P. 1116–1117.
18. Bocharova O., Serebriakova R., Philipova T. et al. The first in vitro and in vivo trials of the phytomixture for anti-cancer treatment // Farmaceutski vestnik. — 1997. — Vol. 48. — P. 414–415.
19. Davydov M., Krikorian A. Eleutherococcus senticosus as an adaptogen: a closer look // J. Ethnopharmacol. — 2000. — Vol. 72, № 3. — P. 345–393.
20. Kelly G. S. Rhodiola rosea: a possible plant adaptogen // Altern. Med. Rev. — 2004. — 24 (9). — P. 633–655.
21. Kim H. S., Lee E. H. et al. Effects of ginsenosides Rg3 and Rh2 on the proliferation of prostate cancer cells // Arch. Pharm. Res. — 2004. — Vol. 27, № 4. — P. 429–435.
22. Kucinskaite A., Briedis V., Savickas A. Experimental analysis of therapeutic properties of Rhodiola rosea L and its possible application in medicine // Medicina. — 2004. — 40 (7). — P. 614–619.
23. Roth A. D., Ajani J. Docetaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer // Ann. Oncol. — 2003. — 14 Suppl. — 2. — P. 1141–1144.
24. Xu A. H., Chen H. S., Sun B. C. et al. Therapeutic mechanism of ginkgo biloba exocarp polysaccharides on gastric cancer // World. J. Gastroenterol. — 2003. — 9 (11). — P. 2424–2427.
25. Zeng X. L., Tu Z. G. Induction of differentiation by ginsenoside Rh2 in hepatocarcinoma cell SMN-7721 // Ai. Zheng. — 2004. — 23 (8). — P. 879–884.

Поступила 11.04.2006.