

На правах рукописи

**Аксенов Андрей Анатольевич**

**КЛИНИКО-ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ “ФИТОМИКС-40” В ЛЕЧЕНИИ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**14.00.40 - урология**

**14.00.36 - аллергология и иммунология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Москва-2004

Работа выполнена в Государственном учреждении Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук  
доктор биологических наук

*В.Б. Матвеев*  
*О.А. Бочарова*

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук профессор  
доктор медицинских наук профессор

*Л.М. Гориловский*  
*Б.В. Пинегин*

**Ведущее учреждение:** *Российская академия постдипломного образования*

Защита состоится « 27 » сентября 2004 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.049.01 в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского по адресу: г. Москва, ул. Щепкина, 61/2).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2004 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного  
совета,  
д.м.н. профессор**

*П.А. Астахов*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) - одно из наиболее распространенных заболеваний мужчин пожилого возраста. Существует ряд теорий патогенеза ДГПЖ, однако наиболее признанным считается, что эта патология является следствием гормонального дисбаланса [Schill W.B., 2001; Гончарова Н.Д. и др., 2002; Wespes E. et al., 2002].

Вместе с тем ДГПЖ может быть связано с возрастными особенностями мужчин пожилого возраста, т.е. хроническим стрессорным состоянием организма: метаболической иммунодепрессией [Effros R.B., 2001; Malaguamnera L. et al., 2001], нарушением процессов свободно-радикального окисления [Knight J.F., 2000; Kasapoglu M., Ozben T., 2001], а также появлением генетических аномалий [Кузнецов А.И., 1980; Dhillon V.S., Dhillon I. K., 1998]. Однако в литературе не встречается анализ комплексных показателей старения организма у больных ДГПЖ.

Медикаментозная терапия ДГПЖ, несмотря на определенную эффективность, остается нерешенной проблемой. Это связано с тем, что ряд препаратов, подавляя выработку тестостерона, приводит к ускоренному старению организма со всеми вытекающими отсюда последствиями: дестабилизация артериального давления, нарушение ритма сердечных сокращений, снижение потенции, изменение обмена веществ (остеопороз, склероз и т.п.). Другая группа медикаментов оказывает симптоматическое действие, снимая дизурические явления и не влияя на патогенез заболевания. Поэтому в поисках новых подходов лечения ДГПЖ исследователи обратились к группе препаратов растительного происхождения, в частности к адаптогенам, основным биологическим действием которых является антистрессорное, или геропротекторное действие.

В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН проводится работа по созданию отечественного комплексного фитоадаптогенного препарата "Фитомикс-40" (ФМ-40) для профилактической онкологии. В состав препарата входит 40 компонентов, включая адаптогены, растения, обладающие противовоспалительным, седативным, кардиотоническим,

диуретическим, желчегонным действием, а также поливитаминное сырье [Патент РФ № 2099410]. Препарат сертифицирован в качестве парафармацевтика. В эксперименте показаны такие его свойства, как отсутствие токсичности [Бочарова О.А., Карпова Р.В. и др., 1999], антиоксидантная [Bocharova O.A., Kucheryanu V.G. et al., 1998], антимиастатическая и иммуномодулирующая [Bocharova O., Serebriakova R. et al, 1997] активности, радиопротекторный эффект [Знаменский В.В., Щеголева Р.А., 2001]. В клинических исследованиях по использованию препарата у больных оральной лейкоплакией выявлен высокий лечебный эффект, а также показаны иммуно-, гормонотомулирующее и интерферогенное действия ФМ- 40 [Бочарова О.А., Пожарицкая М.М. и др., 2003].

В связи с вышеизложенным комплексные исследования, посвященные особенностям старения организма у больных ДГПЖ, патогенетическим аспектам заболевания, а также возможностям их коррекции при использовании ФМ-40 представляются актуальными.

**Цель исследования** - улучшение качества жизни пациентов, страдающих ДГПЖ, на основании коррекции клинических и иммунобиологических показателей заболевания при использовании комплексного фитоадаптогена.

#### **Задачи исследования**

1. Определение клинических показателей и качества жизни больных ДГПЖ.
2. Определение показателей гормонального, иммунного, интерферонового, антиоксидантного статусов, а также цитогенетического анализа больных ДГПЖ.
3. Сравнительная оценка клинических, иммунобиологических показателей и качества жизни в динамике лечения ДГПЖ с применением ФМ-40 в разных дозах, а также без приема препарата.
4. Выявление эффективной дозы "Фитомикс-40" для лечения ДГПЖ по результатам проведенных исследований.
5. Определение чувствительности и возможности привыкания пациентов с ДГПЖ к "Фитомикс-40" по влиянию на интерферогенез лимфоцитов *in vitro*.
6. Оценка возможности использования "Фитомикс-40" в терапии ДГПЖ у мужчин пожилого возраста.

### **Научная новизна исследования**

Впервые комплексно изучено изменение клинических показателей, а также иммунного, интерферонового, антиоксидантного, гормонального статусов и параметров цитогенетического анализа у мужчин пожилого возраста с ДГПЖ.

Впервые показано значение нормализации изученных иммунобиологических параметров для эффективности лечения ДГПЖ у мужчин пожилого возраста.

Впервые определено влияние ФМ-40 на клинические показатели ДГПЖ: уменьшение размеров гиперплазированного узла и предстательной железы, улучшение уродинамики и качества жизни у мужчин пожилого возраста.

Впервые выявлено иммуно- и гормонотропное, интерферогенное, антиоксидантное, антистрессорное и антимуtagenное действия ФМ-40 при лечении пациентов пожилого возраста с ДГПЖ.

Коррекция изученных иммунобиологических показателей под влиянием ФМ-40 у мужчин пожилого возраста с ДГПЖ позволяет отнести его к группе адаптогенных препаратов, обладающих антистрессорными, или геропротекторными свойствами.

### **Научно-практическая значимость работы**

Научно обоснована возможность применения в практической урологии нетоксической терапии при использовании ФМ-40 для лечения ДГПЖ.

Выявленная взаимосвязь изменений иммунобиологических и клинических проявлений ДГПЖ у мужчин пожилого возраста имеет практическое значение для выбора эффективных лечебных доз ФМ-40.

Показанное отсутствие индивидуальной толерантности и привыкания к ФМ-40 после длительного применения устраняет проблему индивидуального подбора препарата. Последнее расширяет перспективы его применения в связи с преимуществом перед индивидуальными фитоадаптогенами.

Коррекция клинических и иммунобиологических показателей ДГПЖ у мужчин пожилого возраста при использовании эффективных доз ФМ-40 может служить основанием для разработки способа лечения ДГПЖ с помощью комплексного фитоадаптогена, обладающего патогенетическим,

симптоматическим и геропротекторным действиями.

Полученные результаты являются основанием для дальнейших клинических исследований ФМ-40 при лечении иных доброкачественных опухолей и возрастных патологий.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. ДГПЖ сопровождается комплексом изменений гормонального, иммунного, интерферонового, антиоксидантного статусов и цитогенетических показателей.
2. Использование ФМ-40 в лечении больных ДГПЖ является эффективным.
3. ФМ-40 является комплексным фитоадаптогеном, обладающим гормоно-, иммуномодулирующей, интерфероногенной, антиоксидантной и антимуtagenной активностями.

Клинические исследования проведены на базе отделения урологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Лабораторные исследования проведены в лаборатории иммунофармакологии, клинико-диагностической лаборатории ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; в отделе интерферонов и цитокинов НИИЭиМ им.Н.Ф.Гамалеи РАМН; в академической группе акад. Н.П. Бочкова, лаборатории математического моделирования генетических процессов Медико-генетического Центра РАМН.

**Апробация работы.** Апробация работы состоялась 11 марта 2004 г. на совместной научной конференции лабораторий иммунофармакологии, экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭДиТО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; отделений урологии, абдоминальной онкологии, клинико-диагностической лаборатории, лаборатории клинической биохимии НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; академической группы акад. Н.П. Бочкова Медико-генетического центра РАМН. Вместе с тем работа апробирована 24 мая на совместной научной конференции урологического отделения МОНИКИ, а также отделения урологии и лаборатории иммунофармакологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Основные положения диссертации доложены на: XI Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство", г. Москва, 2004 г.; III съезде онкологов стран СНГ, г. Минск, 2004 г.;

Российской научно-практической конференции "Современное состояние и перспективы развития экспериментальной и клинической онкологии", г. Томск, 2004 г; Всероссийской научно-практической конференции "Отечественные противоопухолевые препараты", г. Москва, 2004 г.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 8 рисунками. Библиография включает 185 источника, из которых 70 отечественных и 115 зарубежных.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследовании приняли участие 63 больных с верифицированным диагнозом ДГПЖ в возрасте 57-82 лет (средний возраст  $70,0 \pm 1,0$  год) и 10 мужчин в возрасте 36-53 лет (средний возраст  $49 \pm 2,0$  года) без патологии предстательной железы.

Дозы и режим приема препарата «ФИТОМИКС-40»: низкая доза (5 мл/75 кг веса/сут) – 5 мл препарата (+ 5 мл воды) за 15-20 минут перед едой 1 раз в день; средняя доза (45 мл/75 кг веса/сут) – 15 мл препарата (+ 5 мл воды) за 15-20 минут перед едой 3 раза в день; высокая доза (75 мл/75 кг веса/сут) – 25 мл препарата (+ 10 мл воды) за 15-20 минут перед едой 3 раза в день. Подбор доз проводили на основании экспериментальных исследований ФМ-40 в модельных системах *in vitro* и *in vivo*. Эффективность средней дозы подтверждена в клинических исследованиях при лечении лейкоплакии слизистой оболочки полости рта.

Пациенты были условно разделены на 4 группы. В 1-ю группу (контрольную) включены 21 человек, не принимавшие препарат, за которыми в течение  $6 \pm 0,5$  месяцев велось клиническое и лабораторное наблюдения. Пациенты 2-й группы (53 человека) принимали среднюю дозу ФМ-40. Проведено 3-4 курса с 2-х недельным перерывом между ними. 23 пациента этой группы

принимали участие в исследовании долговременного эффекта средней дозы ФМ-40. Они были обследованы до, после последнего курса и через  $6 \pm 0,5$  месяцев после окончания курса лечения. Пациенты 3-й группы (4 человека) принимали 2 курса низкой дозы ФМ-40 и пациенты 4-й группы (6 человек) принимали 2 курса высокой дозы ФМ-40. Курс приема (для всех доз) составил 1,5 месяца.

Клиническое обследование пациентов включало пальпаторное ректальное и трансректальное ультразвуковое (ТРУЗИ) исследования предстательной железы; трансабдоминальное ультразвуковое измерение объема остаточной мочи; определение симптомов гиперплазии предстательной железы, включающее оценку суммарного балла симптоматики (IPSS) и оценку качества жизни (QOL); определение ПСА в сыворотке крови; определение уродинамических показателей методом урофлоуметрии. В отдельных случаях проводили биопсию подозрительных участков простаты для исключения диагноза рак предстательной железы.

Гормоны (тестостерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон, кортизол), а также простатический специфический антиген (ПСА) в сыворотке крови больных ДГПЖ определяли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов фирм “Roche” и “Orion Diagnostics”.

Определение иммунного статуса проводили с использованием моноклональных антител серии ICO (НПЦ «МедбиоСпектр») 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. Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих исследуемые антигены, учитывали на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson).

Оценку интерферонового (ИФН) статуса проводили биологическим методом по двум ступеням: количественной (определение уровня сывороточного, спонтанного,  $\alpha$  и  $\gamma$  интерферонов) и качественной (определение влияния разных препаратов и индукторов ИФН, а также ФМ-40 *in vitro* на интерфероногенез лимфоцитов больных ДГПЖ) [Григорян С.С., Иванова А.М. и др., 1989]



Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли по образованию окрашенного триметинового комплекса, содержащего одну молекулу малонового диальдегида и две молекулы тиобарбитуровой кислоты. [Uchiyama M., Mihaara M., 1978].

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по восстановлению нитротетразолиевого синего в системе ксантин-ксантиноксидаза [Beauchamp C., Fridovich J., 1971].

Активность каталазы оценивали по скорости утилизации перекиси водорода [Beers R., Sizer J., 1952].

Содержание глутатиона определяли по реакции с 5,5 дитио-бис(2-нитробензойной кислотой) [Tietze F., 1968].

Активность глутатион-S-трансферазы (GST) определяли по скорости образования конъюгатов восстановленного глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом. [Habig W., Jakoby W., 1981].

Цитогенетические параметры больных ДГПЖ изучали в 115 культурах лимфоцитов. Препараты метафазных лимфоцитов готовили общепринятым способом [Buckton K., 1973]. При микроскопическом анализе регистрировали число проанализированных метафаз для каждого индивида, а также aberrантных метафаз, хроматидных (одиночных) фрагментов, хроматидных обменов, парных (хромосомных) фрагментов, хромосомных обменов.

Статистический анализ результатов проводили с использованием стандартных пакетов Statistica for Windows v. 5.1 и ANOVA.

Поскольку в данных исследованиях все варианты были попарно связаны между собой определенными условиями и повторными измерениями “до” и “после” (зависимые выборки, repeated measures) у каждого отдельного пациента, мы оценивали не достоверность различий между средними выборок, а значимость отличия от нуля средней разности в парах (методом ANOVA).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### ***Оценка клинической эффективности препарата «ФИТОМИКС-40»***

У больных ДГПЖ 1-й группы, не принимавших препарат ФМ-40, за период наблюдения ( $6,0 \pm 0,5$  мес.) отмечено ухудшение

клинических показателей: объем узла в среднем увеличился на 12 % (с  $36,6 \pm 8,5 \text{ см}^3$  до  $40,9 \pm 8,5 \text{ см}^3$ ,  $P = 0,008$ ), объем простаты – на 11 % (с  $64,8 \pm 8,7 \text{ см}^3$  до  $71,8 \pm 9,4 \text{ см}^3$ ,  $P = 0,006$ ). Выраженность симптомов имела тенденцию к ухудшению (IPSS возрос с 14,0 до 15,0 баллов,  $P=0,341$ ). Показатель качества жизни оставался на достаточно низком уровне (3,0 балла).

Результаты обследования пациентов 2-й группы представлены в таблице 1.

**Таблица № 1**  
**Изменение клинических показателей больных ДГПЖ в результате курсового приема препарата "ФИТОМИКС-40" в средней дозе (45 мл/сутки)**

Показатели	До приема ( $M \pm m$ )	После приема ( $M \pm m$ )	P
V узла ( $\text{см}^3$ )	$29,3 \pm 3,0$ (100%)	$22,4 \pm 2,7$ (73%)	$< 0,001$
V железы, $\text{см}^3$	$51,5 \pm 3,5$ (100%)	$46,7 \pm 3,0$ (90%)	$< 0,001$
IPSS, баллы	$14,0 \pm 1,0$	$7,0 \pm 1,0$	$< 0,001$
Качество жизни (QOL), баллы	$3,0 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,1$	$< 0,001$
Остаточная моча, мл	$61,0 \pm 5,0^1$	$48,0 \pm 3,0^1$	0,044
	$135,0 \pm 22,0^2$	$52,0 \pm 28,0^2$	0,008
Максимальная Скорость потока мочи ( $Q_{\max}$ ), мл/сек	$11,1 \pm 1,4$	$14,9 \pm 1,9$	0,007
Средняя скорость потока мочи ( $Q_{\text{ave}}$ ), мл/сек	$5,8 \pm 0,9$	$6,7 \pm 0,9$	0,157

P - достоверность различий результатов до и после приема ФМ-40; <sup>1</sup> - среднее значение остаточной мочи для всей выборки (n=53); <sup>2</sup> - среднее значение остаточной мочи для 5 пациентов, у которых показатель до лечения превышал норму

Как видно из таблицы, после курсовых приемов средней дозы

ФМ-40 объем узла в среднем уменьшился на 27%. Положительную динамику по данному показателю наблюдали у 85% пациентов. Аналогичные изменения прослеживались и в отношении простаты, средний объем которой после лечения уменьшился на 10% по сравнению с результатами ТРУЗИ до лечения. При этом положительный эффект был достигнут в 74% случаев. Вместе с тем у больных отмечено существенное ослабление симптоматики: число баллов IPSS снизилось в 2 раза, что выражалось в уменьшении частоты мочеиспускания ночью, увеличении интервалов между мочеиспусканиями днем и т.д. При этом наблюдали достоверное улучшение показателя качества жизни. Улучшение уродинамических показателей выражалось в увеличении среднего значения максимальной скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) на 34% и средней скорости мочеиспускания ( $Q_{ave}$ ) на 16%. Среднее значение количества остаточной мочи как для всего контингента обследуемых 2-ой группы, так и для 5-и пациентов с изначально высоким значением этого показателя достоверно снизилось до нормы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у большинства больных с ДГПЖ в результате длительного приема ФМ-40 в дозе 45 мл/сут достигнуто заметное клиническое улучшение.

Через 6 месяцев после отмены препарата среднее значение объема гиперплазированного узла повысилось по сравнению с результатами, полученными сразу по окончании приема препарата, однако не достигло исходного уровня (до начала лечения). Объем железы, а также показатель качества жизни остались на достигнутом уровне. Показатель IPSS имел тенденцию к увеличению, однако оставался ниже исходного уровня. Таким образом, за период наблюдения после завершения лечения у мужчин с ДГПЖ отмечена стабилизация полученного эффекта.

Низкая (5,0 мл/сут) и высокая (75 мл/сут) дозы препарата оказались неэффективными.

### ***Оценка иммунобиологической эффективности "Фитомикс-40"***

При первичном исследовании **гормонального статуса** (таблица 2) у больных ДГПЖ определен частичный

андрогенодефицит и гиперкортицизм по сравнению с контрольной группой мужчин более молодого возраста. Вместе с тем выявлена относительная эстрогенизация пожилых мужчин.

**Таблица № 2**

**Изменение гормонального статуса и уровня простатического специфического антигена у больных ДГПЖ в динамике заболевания**

Параметры	Норма	Без патологии ПЖ (средний возраст 49 лет) (M±m)	Результаты обследования больных ДГПЖ 1-й группы		P
			№ 1 (M±m)	№ 2 (через 6 мес) (M±m)	
Тестостерон	8,0-32,0 (нмоль/л)	20,6 ± 3,6	11,4 ± 1,3	9,4 ± 0,8	0,082
Эстрадиол	70,0-200,0 (пмоль/л)	90,0 ± 20,0	180,0 ± 30,0	220,0 ± 20,0	0,188
Лютеинизирующий гормон	0,5-5,0 (Ед/л)	1,1 ± 0,2	3,1 ± 0,5	4,2 ± 0,9	0,073
Кортизол	130,0-750,0 (нмоль/л)	321,0 ± 25,0	762,8 ± 61,9	876,0 ± 97,9	0,326
ПСА	0-6,5 (нг/мл)	-	5,5 ± 1,4 <sup>1</sup>	6,2 ± 1,5	0,070
			11,7 ± 0,9 <sup>2</sup>	11,9 ± 1,5	0,780

P - достоверность различий между 1-м и 2-м обследованиями в динамике заболевания; <sup>1</sup> - среднее значение концентрации ПСА для всей выборки (n=21); <sup>2</sup> - среднее значение ПСА для 4-х пациентов, у которых показатель до лечения превышал норму

За период наблюдения без приема препарата у пациентов с ДГПЖ определена тенденция усиления гормонального дисбаланса (табл. 2).

Средний уровень ПСА при первичном обследовании находился ближе к верхней границе возрастной нормы, у

нескольких пациентов он превышал норму. В динамике заболевания уровень ПСА имел тенденцию к увеличению (табл. 2).

После приема средней дозы ФМ-40 отмечалась нормализация гормональных показателей, а именно: повышение уровня тестостерона и снижение уровней эстрадиола, лютеинизирующего гормона и кортизола (таблица 3).

**Таблица № 3**

**Влияние средней дозы (45 мл/сутки) препарата «Фитомикс-40» на гормональный статус и уровень ПСА у больных гиперплазией простаты**

Показатель	Норма	До приема (M ± m)	После приема (M ± m)	P
Тестостерон, нмоль/л	8,0-32,0	10,4 ± 0,8	16,8 ± 0,9	< 0,001
Эстрадиол, пмоль/л	70,0-200,0	160,0±10,0	110,0±10,0	<0,001
Лютеинизирующий гормон, Ед/л	0,5-5,0	4,2 ± 0,3	3,1 ± 0,3	< 0,001
Кортизол, нмоль/л	130,0- 750,0	735 ± 46 <sup>1</sup> 953 ± 55 <sup>2</sup>	534 ± 18 574 ± 28	< 0,001 0,001
ПСА, нг/мл	0-6,5	3,4 ± 0,5 <sup>1</sup> 10,0 ± 1,2 <sup>3</sup>	2,4 ± 0,4 6,2 ± 1,6	<0,001 0,002

P – различия до/после приема ФМ-40; <sup>1</sup> – для всей выборки (n=53); <sup>2</sup> – для 21 пациента, у которых показатель до лечения превышал норму; <sup>3</sup> – для 8 пациентов, у которых показатель до лечения превышал норму

Средний уровень ПСА в сыворотке крови под воздействием средней дозы ФМ-40 достоверно снизился в пределах нормы. У пациентов с первоначальным уровнем ПСА выше нормы прием ФМ-40 приводил к снижению этого показателя до нормальных значений (таблица 3).

При контрольном обследовании пациентов через 6 месяцев после отмены препарата выявлено сохранение концентраций гормонов на достигнутом уровне, что свидетельствует о стабилизации полученного гормономодулирующего эффекта. Аналогичный характер был отмечен и для концентрации ПСА.

При мониторинге концентраций гормонов в сыворотке крови пациентов в группах, принимавших низкую и высокую дозы, выявлена тенденция к ухудшению всех параметров гормонального статуса, т.е. эти дозы оказались неэффективными.

Исследование **иммунного статуса** показало (таблица 4), что развитие ДГПЖ сопровождается нарушением показателей клеточного, гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты.

**Таблица № 4**  
**Влияние средней дозы (45 мл/сутки) препарата "Фитомикс-40"**  
**на показатели иммунитета больных ДГПЖ**

Антигены	Норма (%)	До приема (M±m)	Через 7 мес. приема (M±m)	P <sub>1</sub>	Через 6 мес. после отмены (M±m)	P <sub>2</sub>
CD3	60-75	61,4±0,9	68,9±0,7	0,001	67,7±0,7	0,063
CD4	35-46	32,7±1,0	42,7±0,8	0,001	41,8±0,9	0,262
CD8	25-30	31,7±1,2	25,9±0,6	0,001	25,8±0,6	0,847
CD4/CD8	1,5-1,9	1,2±0,05	1,6±0,06	0,001	1,6±0,05	0,547
CD20	5-15	4,7±0,5	9,5±0,7	0,001	8,4±0,6	0,060
HLADr	7-15	7,5±0,5	12,3±0,8	0,001	11,9±0,7	0,725
CD16	10-20	10,4±0,8	16,0±0,6	0,001	16,7±0,8	0,628
CD11b	15-20	11,4±0,8	17,6±1,4	0,001	17,3±1,1	0,790
CD18	56-64	53,3±1,3	64,3±0,8	0,001	63,8±0,8	0,455
CD50	70-99	63,5±0,9	86,6±1,2	0,001	88,2±1,5	0,186
CD95	10-30	11,1±0,3	21,6±0,9	0,001	20,8±0,9	0,099
CD25	0-5	2,3±0,4	4,4±0,4	0,001	4,4±0,3	0,869

P<sub>1</sub> - достоверность различий результатов до и после приема ФМ-40; P<sub>2</sub> - достоверность различий результатов после приема ФМ-40 и через 6 месяцев после отмены препарата

У большинства пациентов (>70%) при первичном обследовании практически все иммунологические показатели находились ниже или едва достигали нижней границы нормы. Через 6 месяцев наблюдения без приема препарата выявлена тенденция ухудшения результатов по всем параметрам.

После курсовых приемов средней дозы ФМ-40 у пациентов наблюдали нормализацию иммунологических показателей: увеличение общего числа Т-лимфоцитов (CD3), хелперов-индукторов (CD4), рост хелперно-супрессорного соотношения (CD4/CD8), восстановление показателей гуморального иммунитета (CD20 и HLA-Dr), и естественной резистентности (CD16 и CD11b), усиление экспрессии рецепторов к интерлейкину-2 (CD25), а также лейкоцитарных адгезионных молекул (CD11b, CD18, CD50). Вместе с тем отмечено снижение числа Т-супрессоров (CD8) (таблица 4).

При этом выявлены закономерные параллели между изученными параметрами. Увеличение числа Т-хелперов (CD4) определено параллельно с усилением экспрессии рецепторов к интерлейкину-2 (CD25). Повышение числа зрелых лейкоцитов (CD50) коррелировало с усилением экспрессии молекул, опосредующих апоптоз (CD95). Также выявлено повышение процента CD11b<sup>+</sup> и CD18<sup>+</sup>-клеток, что предполагает провоспалительную стимуляцию и, соответственно, повышение иммунореактивности организма. Следует отметить, что показатели иммунного статуса (то же относится и к гормональному статусу) у мужчин с ДГПЖ под влиянием ФМ-40 приближались к значениям, характерным для более молодого возраста.

Результаты иммунологического анализа, проведенного через 6 месяцев после отмены препарата, свидетельствуют о том, что полученный иммуномодулирующий эффект средней дозы фитомикстуры имел пролонгированный характер.

Низкая и высокая дозы оказались неэффективными.

Недостаточность иммунитета у больных ДГПЖ влечет за собой и нарушения в системе ИФН. При определении **ИФН-статуса** до лечения показано, что у 60% пациентов титры сывороточного ИФН в 2 раза превышали фоновые значения. В то же время уровни индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ у 88% пациентов,

наоборот, были значительно ниже нормы (таблица 5).

После проведенной терапии эффективной средней дозой препарата отмечена нормализация изучаемых показателей ИФН-статуса.

**Таблица № 5**  
**Изменение показателей интерферонового статуса у больных ДГПЖ под воздействием средней дозы (45 мл/сутки) препарата «Фитомикс-40»**

Интерфероновая реакция лейкоцитов	Норма для взрослых, МЕ/мл	Количество пациентов с уровнем ИФН в пределах нормы, % (Титры ИФН, МЕ/мл, $M \pm m$ )		P
		До приема	После приема	
ИФН в сыворотке крови	$\leq 4$	40 (8,8 $\pm$ 1,2)	76 (4,3 $\pm$ 0,5)	0,001
Спонтанный ИФН	$< 2$	100 $< 2$	100 $< 2$	-
ИФН- $\alpha$	$\geq 64$	12 (27,8 $\pm$ 5,3)	28 (66,9 $\pm$ 16,7)	0,004
ИФН- $\gamma$	$\geq 16$	12 (8,1 $\pm$ 2,5)	60 (18,9 $\pm$ 3,7)	0,001

P – достоверность различий результатов до и после приема ФМ-40

Полученные данные согласуются с результатами изменения показателей иммунного статуса. Увеличение количества ИФН- $\alpha$  коррелировало с ростом числа В-клеток и натуральных киллеров. Повышение титра ИФН- $\gamma$  сопровождалось увеличением числа Т-хелперов-индукторов, снижением Т-супрессоров, нормализацией моноцитарного пула.

Более того, после проведенного курса лечения с использованием средней дозы ФМ-40 число пациентов, клетки крови которых отвечали выработкой ИФН, существенно повысилось не только в отношении препаратов, содержащих ИФН (гаммаферона, ЧЛИ, реаферона, реальдирина, лейкинферона, интрона А, роферона), но и его



индукторов (ридостина, циклоферона, неовира, амиксина) (таблица 6).

Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что все больные проявили чувствительность к фитомикстуре как до, так и после лечения.

**Таблица № 6**

**Влияние препаратов интерферона и его индукторов на интерферогенез лимфоцитов *in vitro* у пациентов с ДГПЖ при лечении средней дозой (45 мл/сутки) «Фитомикс-40»**

Название препаратов	Количество пациентов, имеющих чувствительность к указанным препаратам, %	
	До лечения	После лечения
Гаммаферон	44	80
ЧЛИ	22	76
Реаферон	12	76
Реальдирон	16	72
Лейкинферон	24	76
Интрон А	20	84
Роферон А	16	76
Ридостин	52	96
Циклоферон	40	92
Неовир	28	88
Амиксин	48	92
<b>Фитомикс-40</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Таким образом, нами установлен факт отсутствия индивидуальной толерантности и привыкания к ФМ-40, что выгодно отличает данный многокомпонентный препарат от индивидуальных фитоадаптогенов, для которых подобные проблемы являются ограничением широкого использования.

Использование ФМ-40 в низкой и высокой дозах не изменяло нарушенных показателей ИФН-статуса больных ДГПЖ.

При исследовании **свободно-радикальных процессов** у подавляющего большинства больных ДГПЖ выявлено повышенное содержание в сыворотке крови малонового диальдегида вместе с

относительно высокой активностью антиоксидантных ферментов (таблица 7). Это приводит к развитию эндотоксикоза организма, который усугубляется в динамике заболевания без лечения.

**Таблица № 7**  
**Показатели антиоксидантного статуса больных ДГПЖ в динамике заболевания**

Параметры	Норма	Результаты обследования (M±m)	
		№ 1	№ 2 (через 6 мес)
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	4,28±0,12 (3 – 6)	6,20±0,66*	8,57±0,36**
Супероксиддисмутаза, Е/мл мин	420,2±18,5 (380 – 450)	487,1±13,6*	465,5±35,4
Каталаза, Е/ мл мин	32,8±0,9 (20 – 40)	35,11±4,03	36,27±3,25
Глутатион, мкмоль/л	1,69±0,12 (0,9 – 1,8)	1,94±0,02*	1,66±0,08**
Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/л мин	1,37±0,06 (0,9 - 1,7)	1,19±0,04*	0,92±0,04**

\*) -  $p < 0,05$  (различия норма/обследование №1); \*\*) -  $p < 0,05$  (различия обследование №1/через 6 мес)

Включение в терапию ДГПЖ ФМ-40 в средней дозе приводило к подавлению перекисного окисления липидов, что выразилось в достоверном уменьшении уровня малонового диальдегида до нормальных значений. При этом заметно активизировались каталаза и глутатионовая антипероксидная система (таблица 8).

Полученные результаты свидетельствуют о снижении степени эндотоксикоза у этой группы больных, что препятствует развитию синдрома эндогенной интоксикации и способствует улучшению качества жизни.

Через 6 месяцев после окончания приема препарата не было обнаружено достоверных отличий от результатов, полученных непосредственно по окончании курса лечения, что свидетельствует о стабильности антиоксидантного эффекта.

**Таблица № 8**

**Изменение показателей антиоксидантного статуса больных ДГПЖ в результате приема средней дозы (45 мл/сутки) препарата "Фитомикс-40"**

Параметры	Норма	Результаты обследования (M±m)		
		До приема	После приема	После отмены
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	4,28±0,12 (3 – 6)	8,2±0,82*	5,2±0,22**	6,05±0,39
Супероксид-Дисмутаза, Е/мл · мин	420±18 (380–450)	465,3 ± 20,0	469,7±15,3	482,4 ± 29,1
Каталаза, Е/мл · мин	32,8±0,9 (20 – 40)	34,11 ± 0,69	37,3 ± 0,39**	36,3±0,6
Глутатион, мкмоль/л	1,69±0,12 (0,9 – 1,8)	1,53±0,11	1,89 ± 0,07**	1,74±0,14
Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/л · мин	1,37±0,06 (0,9 - 1,7)	1,23±0,04	1,02 ± 0,05**	1,16±0,14

\*) -  $p < 0,05$  ( различия норма/до приёма); \*\*) -  $p < 0,05$  (различия до/после приёма)

Результаты **цитогенетического анализа**, представленные в таблице 9, свидетельствуют, что у больных ДГПЖ до лечения частота aberrантных метафаз в целом практически не отличалась от общепопуляционного уровня контингента данной возрастной категории [Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. и др., 2001].

В то же время у пациентов наблюдалась определенная специфичность в спектре aberrаций. Так, если частота хроматидных обменов в обеих группах практически одинакова, то частота хроматидных фрагментов у больных ДГПЖ значимо выше общепопуляционной. В противоположность этому частота

хромосомных фрагментов (парных разрывов) у пациентов с ДГПЖ значимо ниже, чем в целом для популяции России. Однако обращает на себя внимание значительное повышение (практически в 2 раза) уровня хромосомных обменов (кольца и дицентрики) у больных ДГПЖ.

**Таблица № 9**  
**Сопоставление основных цитогенетических показателей**  
**больных ДГПЖ с общепопуляционными данными**

Показатель	Данные исследования	
	Больные ДГПЖ до лечения	Общепопуляционное обследование
	(M ± m) · 10 <sup>-4</sup> /клетку	
Аберрантные метафазы	295,0 ± 23,0	262,0 ± 8,8
Хроматидные фрагменты	236,0 ± 23,0	175,68 ± 8,1*
Хроматидные обмены	10,0 ± 3,0	10,73 ± 1,61
Хромосомные фрагменты	41,0 ± 11,0	72,84 ± 3,42*
Хромосомные обмены	33,0 ± 8,0	15,62 ± 1,01*

\* - P < 0,05 (общепопуляционные данные/больные ДГПЖ)

В таблице 10 представлены результаты анализа цитогенетических показателей в исследованных группах больных ДГПЖ.

Как видно из таблицы, после окончания курса лечения средней дозой ФМ-40 отмечено снижение как общего уровня хромосомных аберраций (абerrантных метафаз), так и отдельных типов обменных аберраций, а также аберраций, приводящих к образованию фрагментов. Следует отметить высоко значимое снижение частоты хромосомных обменов с  $33,0 \cdot 10^{-4} \pm 8,0 \cdot 10^{-4}$  до  $9,5 \cdot 10^{-4} \pm 3,0 \cdot 10^{-4}$ , т.е. практически в 3 раза. Этот показатель после проведения курса терапии ФМ-40 был ниже, чем общепопуляционная величина для контингента данной возрастной категории по России ( $15,62 \cdot 10^{-4} \pm 1,01 \cdot 10^{-4}$ ), а также ниже, чем для

контрольной группы лиц, не имевших какого-либо контакта с производственными, экологическими и бытовыми вредностями ( $13,3 \cdot 10^{-4} \pm 1,8 \cdot 10^{-4}$ ) [Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. и др., 2001].

**Таблица № 10**

**Частота цитогенетических показателей в исследованных группах больных ДГПЖ**

Показатель	Группы				
	До лечения	После средней дозы ФМ-40	Через 6 мес. после отмены средней дозы (45мл/сут) ФМ-40	После низкой дозы (5мл/сут) ФМ-40	После высокой дозы (75мл/сут) ФМ-40
	$(M \pm m) \cdot 10^{-4}/\text{клетку}$				
Аберрантные метафазы	295 ± 23	180 ± 12*	290 ± 20*	286 ± 22	388 ± 17*
Хроматидные фрагменты	236 ± 23	145 ± 11*	214 ± 22*	213 ± 23	271 ± 26
Хроматидные обмены	10 ± 3	7 ± 3	6 ± 5	21 ± 9	21 ± 8
Хромосомные фрагменты	41 ± 11	22 ± 5*	43 ± 8	27 ± 6	67 ± 17
Хромосомные обмены	33 ± 8	9,5 ± 3,0**	38 ± 9	25 ± 10	48 ± 16

\*) -  $P < 0,01$ ; \*\*) -  $P < 0,001$

Через 6 месяцев после курсовых приемов средней дозы препарата уровень аберрантных метафаз повысился до исходного (до лечения).

Применение низкой и высокой доз оказалось неэффективным.

Таким образом, ФМ-40 в средней дозе проявил себя в отношении хромосомных аберраций как адаптоген, или геропротектор, обладающий антимуtagenным действием.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Возрастное повышение уровня токсических продуктов свободно-радикального окисления, вероятно, приводит к программным генетическим нарушениям, запускающим изменения нейрогуморальной регуляции, вызывающие, в частности у мужчин пожилого возраста, андрогенодефицит и гиперкортицизм. Таким образом, по-видимому, возникает иммунодепрессия, дополняющая картину показателей хронического стресса. Дисбаланс половых гормонов повышает активность фермента 5- $\alpha$ -редуктазы, обеспечивая развитие гиперпластических процессов в предстательной железе. Кортизол, в свою очередь, стимулирует пролиферацию клеток предстательной железы и активность  $\alpha$ -адренорецепторов, а также способствует выбросу адреналина. Возникающая при этом доброкачественная гиперплазия простаты и повышенный тонус гладкомышечных структур основания мочевого пузыря, задней уретры и предстательной железы приводят к расстройству мочеиспускания, снижая качество жизни мужчин пожилого возраста с ДГПЖ.

Использование комплексного фитоадаптогена приводило к уменьшению размеров предстательной железы и нормализации уродинамики. Вероятно, нивелирование дисбаланса половых гормонов и гиперкортицизма способствует подавлению гиперпластических процессов, а также снижению чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов и содержания их лиганда - адреналина. Нормализация гормонального статуса коррелирует с иммуномодулирующим, антиоксидантным и антимуtagenным влиянием комплексного фитоадаптогена. Полученные эффекты повышают качество жизни больных, страдающих ДГПЖ, способствуя более мягкому развитию возрастных стрессорных реакций, и выявляют геропротекторное действие препарата.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных ДГПЖ выявлены нарушения клинических показателей (увеличение объема предстательной железы, нарушение уродинамики, увеличение остаточной мочи, ухудшение симптоматики по шкале IPSS) и качества жизни. Установлена взаимосвязь клинических и иммунобиологических показателей в динамике заболевания.

2. У мужчин пожилого возраста с ДГПЖ выявлены возрастные нарушения иммунобиологических показателей: андрогенный дефицит и дисбаланс половых гормонов, гиперкортицизм, недостаточность иммунитета и системы ИФН, усиление свободно-радикальных процессов и эндотоксикоза организма, а также повышение уровня хромосомных мутаций в лимфоцитах периферической крови.
3. Определены эффективные терапевтические дозы “Фитомикс-40”, близкие к средней - 45 мл/сутки. Малые (близкие к 5 мл/сутки) и высокие (близкие к 75 мл/сутки) дозы фитоадаптогена оказались неэффективными.
4. В результате длительного приема “Фитомикс-40” в эффективной дозе у большинства пациентов с ДГПЖ достигнут положительный клинический эффект: повышение качества жизни, уменьшение размеров гиперплазированной узлы и предстательной железы, улучшение уродинамики, нормализация количества остаточной мочи.
5. В процессе лечения ДГПЖ с применением “Фитомикс-40” наблюдали коррекцию иммунобиологических показателей: повышение уровня тестостерона и восстановление баланса андрогенов и эстрогенов, снижение гиперкортицизма, нормализацию иммунного статуса, активизацию системы интерферона и антиоксидантной защиты организма, снижение уровня простато-специфического антигена в сыворотке крови, а также уменьшение частоты хромосомных мутаций лимфоцитов.
6. “Фитомикс-40” может быть рекомендован мужчинам после 60 лет для лечения и профилактики ДГПЖ.
7. “Фитомикс-40” является фитоадаптогенным препаратом геропротекторного действия, обладающим иммуно- и гормономодулирующим, интерферогенным, антиоксидантным, антимуtagenными свойствами. Препарат не вызывает побочных эффектов, индивидуальной толерантности и привыкания.

### **Практические рекомендации**

В терапии и профилактике ДГПЖ целесообразно использование “Фитомикс-40”.

Рекомендовано применять “Фитомикс-40” по следующей схеме: per os 15 мл препарата на 75 кг веса (+ 5 мл воды) за 15-20

минут до еды 3 раза в день. Курс приема составляет 1,5 месяца. Пациентам проводится не менее 3-х курсов с 2-недельными перерывами между ними. Для максимального сублингвального всасывания пациентам рекомендуется перед проглатыванием держать препарат во рту в течение 2-3 минут.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Матвеев В.Б., Аксенов А.А., Лыженкова М.А., Ф.И. Ершов, Мезенцева М.В., Семернина В.В. // Иммуномодулирующий и интерферогенный эффекты комплексного фитоадаптогена при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. - Российский биотерапевтический журнал. - 2004. - №1. - С.90-95

2. Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Аксенов А.А., Карпова Р.В., Мезенцева М.В., Горожанская Э.Г., Чеботарев А.Н., Лыженкова М.А., Катосова Л.Д., Платонова В.И. // Перспективы использования комплексного фитоадаптогена при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. - Российский биотерапевтический журнал. - 2004. - №2. - С. 61-62.

3. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Матвеев В.Б., Аксенов А.А., Лыженкова М.А., Горожанская Э.Г., Мезенцева М.В., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д., Платонова В.И. // Гиперплазия предстательной железы: возможности лечения комплексным фитоадаптогеном. - Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. - Минск. - 2004. - Часть 2. - С. 230.

4. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Матвеев В.Б., Аксенов А.А., Лыженкова М.А., Горожанская Э.Г., Мезенцева М.В., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д., Платонова В.И. // Использование комплексного фитоадаптогена для коррекции клинических и иммунобиологических показателей у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. - Тезисы докладов XI Российского национального конгресса "Человек и лекарство". - Москва. - 2004. - С.96.

5. О.А. Бочарова, В.Б. Матвеев, Р.В. Карпова, А.А. Аксенов // Фитоадаптоген-геропротектор в лечении гиперплазии простаты. - Тезисы докладов Российской научно-практической конференции "Современное состояние и перспективы развития экспериментальной и клинической онкологии". - Томск. - 2004. - С.