

**Министерство здравоохранения и социального развития Российской
Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального
образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им.Н.И.Пирогова
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»**

**С.В. Чулкова, А.А. Клименков, О.А. Бочарова, С.Б.
Петерсон, А.И. Беневский, Р.В. Карпова, М.А.
Лыженкова, В.А. Ильенко, Э.Г. Горожанская, А.В.
Егорова, А.Ю. Барышников**

**ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИТОМИКСА-40**

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**Утверждено Центральным координационным
методическим советом ГБОУ ВПО РНИМУ
им.Н.И.Пирогова Росздрава**

МОСКВА 2011

**Министерство здравоохранения и социального развития Российской
Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального
образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им.Н.И.Пирогова
Федерального агентства по здравоохранению и социальному
развитию»**

**С.В. Чулкова, А.А. Клименков, О.А. Бочарова, С.Б.
Петерсон, А.И. Беневский, Р.В. Карпова, М.А.
Лыженкова, В.А. Ильенко, Э.Г. Горожанская, А.В.
Егорова, А.Ю. Барышников**

**ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИТОМИКСА-40**

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**Утверждено Центральным координационным
методическим советом ГБОУ ВПО РНИМУ
им.Н.И.Пирогова Росздрава**

МОСКВА 2011

Рецензенты

В.Ю. Сельчук – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФПДО ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития»;

А.А.Аксенов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФПДО

Авторский коллектив

Сотрудники кафедры онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ Росздрава **С.Б. Петерсон** – доктор медицинских наук, профессор; **А.И. Беневский** – кандидат медицинских наук, профессор; **А.В. Егорова** – кандидат медицинских наук; сотрудники Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН **С.В. Чулкова** – кандидат медицинских наук; **А.А. Клименков** – доктор медицинских наук, профессор; **О.А. Бочарова** – доктор биологических наук, профессор, академик РАМТН; **Э.Г. Горожанская** – доктор медицинских наук, профессор; **Р.В. Карпова** – кандидат биологических наук; **М.А. Лыженкова** – кандидат биологических наук; **В.А. Ильенко** – врач-иммунолог, научный сотрудник; **А.Ю. Барышников** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН и РАМТН.

Возможности комплексного лечения распространенного рака желудка с использованием фитомикса-40–Методическое пособие для врачей.– М.:РНИМУ им.Н.И.Пирогова, 2011– 53с.

Методическое пособие подготовлено для врачей-онкологов. Работа посвящена оценке клинического значения применения фитоадаптогена Фитомикса-40 в комплексном лечении распространенного рака желудка. Показано его иммуномодулирующее, в том числе интерферогенное и адгезиогенное, а также антиоксидантное и антистрессорное действие. Применение фитомикса-40 при хирургическом лечении и в комбинации с химиотерапевтическим лечением способствовало статистически значимому увеличению выживаемости больных распространенным РЖ, а также улучшению переносимости химиотерапии.

Работа выполнена авторами в рамках проекта «Изучение адгезиогенных свойств многокомпонентной фитомикстуры при опухолевом процессе (2001-2004 гг.) при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

ISBN 978-5-88458-238-5

www.фитомикс-40.рф

©Авторы 2011

©ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Росздрава

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное образовательное учреждение ВПО
Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им.Н.И.Пирогова Росздрава, кафедра онкологии лечебного факультета;
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Авторский коллектив:

С.В.Чулкова – кандидат медицинских наук (РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва), Россия

А.А.Клименков – доктор медицинских наук, профессор (РОНЦ им. Н.Н.
Блохина РАМН, Москва), Россия

О.А. Бочарова – доктор биологических наук, профессор, академик
РАМН (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва), Россия

С.Б.Петерсон – доктор медицинских наук, профессор (РНИМУ
им.Н.И.Пирогова), Россия

А.И.Беневский – кандидат медицинских наук, профессор (РНИМУ
им.Н.И.Пирогова), Россия

Э.Г. Горожанская – доктор медицинских наук, профессор (РОНЦ им. Н.Н.
Блохина РАМН, Москва), Россия

Р.В. Карпова – кандидат биологических наук (РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва), Россия

М.А. Лыженкова – кандидат биологических наук (РОНЦ им. Н.Н.
Блохина РАМН, Москва), Россия

В.А. Ильенко – врач-иммунолог, научный сотрудник (РОНЦ им. Н.Н.
Блохина РАМН, Москва), Россия

А.В. Егорова – кандидат медицинских наук (РНИМУ им.Н.И.Пирогова),
Россия

А.Ю. Барышников – доктор медицинских наук, профессор, академик
РАЕН и РАМН (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва), Россия

Содержание

Современное представление о раке желудка и его лечении...	5
Использование растительных адаптогенов в медицине.....	8
Комплексный растительный адаптоген фитомикс-40.....	15
Показания и противопоказания к применению метода.....	18
Материально-техническое обеспечение.....	19
Описание метода.....	20
Методика применения фитомикса-40.....	24
Иммунобиологическая характеристика больных распространенным раком желудка.....	25
Оценка клинических результатов.....	29
Коррекция иммунобиологических показателей.....	33
Эффективность использования метода.....	44
Список литературы.....	47

Современное представление о раке желудка и его лечении

Рак желудка (РЖ) занимает одно из лидирующих мест в мире среди злокачественных опухолей. РЖ в нашей стране занимает 2-е место у мужчин и 3-е у женщин: ежегодно заболевает 46 тыс. человек, а одногодичная летальность составляет 56% [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2009]. Подавляющее большинство пациентов поступает на лечение с генерализованными формами опухолевого процесса, которым выполняются паллиативные операции. Это отражается на отдаленных результатах лечения: 5 лет наблюдения переживает не более 5 % пациентов [Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д., 2004].

Примерно 95% всех злокачественных опухолей желудка составляет аденокарцинома. Остальные гистологические формы рака встречаются значительно реже.

В этиологии РЖ наиболее сильным фактором, влияющим на частоту заболеваемости, является воздействие окружающей среды, а также факторов питания. Риск развития РЖ повышен при инфицировании организма *Helicobacter pylori*. Международным Агентством по изучению рака *H. pylori* признан канцерогеном первого порядка. Диагностический поиск при раке желудка направлен преимущественно на морфологическую верификацию и обнаружение лимфогенных и гематогенных метастазов. Золотым стандартом является эзофагогастродуоденоскопия с биопсией, рентгеноскопия

желудка, УЗИ органов брюшной полости и малого таза. Когда есть подозрение на наличие отдаленных метастазов, которые не определяются традиционными методами (УЗИ брюшной полости, клинический осмотр), а именно, при тотальном поражении желудка, подозрении (небольшое количество жидкости в малом тазу или боковых отделах живота) на асцит, при увеличенных яичниках у женщин (подозрение на метастазы Крукенберга) выполняется лапароскопическое исследование.

В лечении больных РЖ доминирующим является хирургический метод. Операции выполняются в объеме резекции желудка, гастрэктомии, а также комбинированные вмешательства.

К сожалению, подавляющее большинство больных поступают в лечебные учреждения с местнораспространенными и генерализованными формами опухолевого процесса. Именно поэтому радикальность оперативного вмешательства в большинстве случаев недостижима, что находит свое отражение в высокой частоте развития рецидивов и метастазов уже в первые месяцы после операции. Таким образом, хирургическое лечение, даже расцениваемое как радикальное, подчас носит сугубо паллиативный характер [Скоропад В.Ю., Бердов Б. А., 2004; Давыдов М. И., Неред С. Н., Клименков А. А., 2004]. Лекарственная терапия распространенного РЖ остается в настоящее время проблемой. Эффективность имеющихся в распоряжении онкологов химиопрепаратов невысока, и в настоящее время не существует общепринятого режима для

лечения распространенного РЖ [Гарин А.М., 2005; Трякин А.А., 2005].

В связи с этим поиск новых подходов в дополнительном лечении и разработка патогенетически обоснованных методов повышения эффективности химио- и хирургического лечения распространенного РЖ являются актуальными.

Становится все более очевидным, что, наряду с внедрением в практику новых, более эффективных химиотерапевтических препаратов, крайне важное значение приобретает разработка средств, принципиально отличных от цитостатиков. В данном случае имеются в виду средства нетоксичные, действие которых направлено не только на регуляцию стрессорного синдрома, вызванного современными методами лечения опухолевых заболеваний, но и на улучшение качества жизни, а также ее продление после специфического лечения.

В решении этой проблемы перспективными являются фитоадаптогены. Действие их направлено на различные защитные системы организма, в том числе адгезионные механизмы, а также на усиление антибластомной эффективности специфической терапии и ослабление ее токсического влияния на организм [Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г. и др., 2008; Kucinskaite A., Briedis V. et al., 2004; Wang C.Z., Luo X. Et al., 2007].

В связи с этим исследование возможности повышения эффективности комбинированного лечения больных распространенным РЖ с использованием фитоадаптогенов представляется перспективным.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ АДАПТОГЕНОВ В МЕДИЦИНЕ

Растительные адаптогены, или модификаторы биологического ответа, как принято их называть в зарубежной литературе, – это группа лекарственных средств, обладающих своеобразным сочетанием свойств протекторов и регуляторов гомеостаза в условиях стрессорного влияния окружающей среды.

К растительным адаптогенам относятся женьшень обыкновенный, родиола розовая, элеутерококк колючий, аралия маньчжурская, лимонник китайский, заманиха высокая, левзея сафлоровидная и др.

Показано, что адаптогены обладают широким спектром защитного действия ко многим неблагоприятным факторам (перегреванию и переохлаждению, повышенной мышечной нагрузке и гипокинезии, гипоксии). Важным их свойством является способность ослаблять токсическое действие разнообразных химических веществ, оказывать протекторное действие при экспериментальной лучевой болезни. Кроме того, адаптогены улучшают динамику процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, его кровоснабжение, повышают содержание дофамина и норадреналина в стволе головного мозга, усиливают активность основной аденилатциклазы и уменьшают количество серотонина в коре головного мозга [Nah S.Y., Kim D.H. et al, 2007; Zhang G., Liu A. et al., 2008].

Как известно, именно стресс является составной частью этиопатогенеза различных заболеваний, включая гипертензию,

язвенные патологии пищеварительного тракта, диабет, иммуносупрессию, злокачественные новообразования [Staratakis С.А., Chrousos G.P., 1995; Reuter S. et al., 2010]. Вместе с тем основные методы лечения онкологических больных (оперативное вмешательство, химио- и лучевая терапия) представляют собой стрессорные воздействия. Как экстремальная реакция стресс характеризуется напряжением защитных систем организма [Kioukia-Fougia N., Antoniou K. et al., 2002]. У онкологических больных он нередко переходит в патологическую реакцию и имеет для организма чаще всего отрицательные последствия.

Гиперкортицизм, обусловленный усилением продукции глюкокортикоидов (кортикостерон, кортизол), представляет собой обязательный компонент стрессорной реакции организма и является фактором, способствующим развитию новообразований и их распространению [Яременко К.В., Пашинский В.Г., 2003]. С увеличением уровня кортизола в крови усиливаются признаки катаболизма в тканях, особенно в лимфоидных органах. Известно, что глюкокортикоиды, являясь фатальным фактором при иммунодефицитах, вызывают высокий процент апоптоза клеток иммунной системы, ингибируют функциональную активность системы естественной резистентности организма, что приводит к снижению механизмов иммунологической защиты. Также понижается функциональная активность ретикуло-эндотелиальной системы, повышается свертываемость крови. Все это способствует приживлению и развитию метастазов.

Введение препаратов фитоадаптогенов предварительно или на фоне стресса значительно уменьшает величину и длительность стадии тревоги общего адаптационного синдрома, подавляет катаболический синдром и усиливает восстановительные процессы на стадии резистентности [Разина Т.Г., 1989; Пономарева Т.И. и др., 2001, Davydov M., Krikorian A., 2000; Bhattacharya S.K., Muruganandam A.V., 2003].

Важным фармакологическим свойством адаптогенов следует считать также их способность предотвращать нарастание уровня перекисного окисления липидов, а также стимулировать антиоксидантные системы организма.

В работах, посвященных адаптогенам, показано, что их применение значительно удлиняет латентный период развития спонтанных и индуцированных опухолей, снижает частоту их возникновения, тормозит рост экспериментальных опухолей, увеличивает продолжительность жизни животных. Кроме того, обращает на себя внимание их способность ингибировать процесс метастазирования как при изолированном введении, так и в сочетании с цитостатиками, предупреждать вспышку метастазирования, вызванную операционной травмой [Wang W., Wang H. et al., 2008; Kim Y.J, Kwon H.C. et al., 2008; Qi F., Li A., Inagak Y., 2010].

Кроме того, в исследованиях отмечено нарушение ангиогенеза опухоли под действием адаптогенов [Lin Z.B., Zhang H.N., 2004; Kim J.M., Kim K.S., 2011].

В клинических исследованиях фитоадаптогены проявили способность индуцировать образование эндогенного

интерферона лимфоцитами периферической крови человека. Повышение активности натуральных киллеров (NK-клеток) под влиянием адаптогенов демонстрирует их интерферогенное действие. Учитывая, что интерферон активирует и макрофаги, которые в свою очередь стимулируют антигензависимые Т-лимфоциты, можно объяснить картину иммунорегуляции, которую наблюдают при использовании адаптогенов [Ni W, Zhang X, 2010].

Установлено, что адаптогенные препараты как при действии на лимфоциты человека *in vitro*, так и в исследованиях *in vivo* вызывают усиление активности Т-клеточного звена иммунитета: увеличение числа Т-хелперов и уменьшение - Т-супрессоров. Показана возможность коррекции фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов препаратами фитоадаптогенов.

Следует учитывать и способность адаптогенов регулировать межклеточную адгезию, усиливая тем самым процессы дифференцировки тканей и иммунологическую реактивность организма. В опухолях адаптогены таким образом стимулируют редифференцировку, или обратную трансформацию, приводя к деканцерогенезу. Влияя на опухолевые клетки в таком направлении, адаптогены снижают темпы их пролиферации и соответственно тормозят опухолевый рост [Бочарова О.А., Давыдов М.И., Барышников А.Ю., 2008].

В современных исследованиях, посвященных проблемам онкологии, большое внимание уделяется механизмам регуляции активности эукариотического фактора транскрипции NF-κB, а также фактора транскрипции активатора протеина-1 (AP-1),

которые ответственны за c-jun, c-fos (и др.) онкогенную трансактивацию. Можно полагать, что противоопухолевая и противовоспалительная активность фитоадаптогенов, в том числе экстракта женьшеня, его полисахаридов, гинзенозидов Rb1, Rc, Re, Rg1, Rg3 и ИН-901, а также их метаболитов (образующихся в результате жизнедеятельности бактерий кишечника) опосредованы подавлением активации NF- κ B и AP-1 факторов транскрипции, а также экспрессии циклооксигеназы-2 [Surh Y.J., Na H.K. et al., 2001; Surh Y.J., Lee J.Y. et al., 2002; Keum Y.S., Han S.S. et al., 2003; Park E.K., Shin Y.W. et al., 2005; Lee J.Y., Shin J.W. et al., 2005; Oh G.S., Pae H.O. et al., 2005; Ichikawa H., Takada Y. et al., 2006]. Вместе с тем выявлено, что активные вещества, например, из индийского женьшеня подавляют активацию NF- κ B и NF- κ B-регулируемую экспрессию соответствующих генов, что может объяснить способность адаптогенов усиливать апоптоз и подавлять инвазию при метастазировании опухолевых клеток [Ichikawa H., Takada Y. et al., 2006; Yan Z, Yang R, 2011].

Известно, что индийский женьшень широко используется при лечении опухолей, воспаления, артритов, астмы и гипертонии [Ichikawa H., Takada Y. et al., 2006]. Показана антиоксидантная, антимуtagenная, противовоспалительная (в том числе в отношении аллергических реакций) активность женьшеня, его полисахаридов и гинзенозидов [Surh Y.J., Na H.K. et al., 2001; Keum Y.S., Han S.S. et al., 2003; Bae E.A., Han M.J. et al., 2006; Ahn J.Y., Choi I.S. et al., 2006; Wu C.F., Bi X.L. et al., 2007; Choi K., Kim M. et al., 2007].

Таким образом, на основании экспериментального и клинического материала, свидетельствующего о профилактических свойствах адаптогенов в отношении влияния на возникновение опухолей, метастазирование, рецидивирование, развитие цитостатической болезни, адаптогены оказались перспективными в лечении опухолевых заболеваний.

Однако опыт практического применения фитоадаптогенов ограничен. Это связано с тем, что использование отдельных адаптогенов должно сопровождаться иммунологическим контролем по определению у каждого больного индивидуальной чувствительности, а также наступающей со временем толерантности и привыкания к этим препаратам. Для решения данной проблемы, а также с точки зрения перспективности сочетанных воздействий, влияющих на разные звенья защитных систем организма, несомненный интерес представляют многокомпонентные фитомикстуры.

Известны зарубежные исследования по разработке фитокомплексов, в частности, на основе пяти китайских растений (*Panax ginseng*, *Schisandra chinensis*, *Fructus crataegi*, *Ziziphus jujube* and *Glycine Max*), сброженных пивными дрожжами *Sacharomyces cerevisiae*. Его противоопухолевая активность была продемонстрирована на голых мышах (*nude*) с опухолями желудка. При этом данный фитокомплекс стимулировал моноциты, повышая уровень внутриклеточного кальция, способствуя выделению, ФНО-альфа, ИФН-гамма и индуцируя активность NF- κ B транскрипционного фактора

[Chan A.S., Yip E.C. et al., 2005]. Выявлено, что высокая противоопухолевая эффективность другого фитоадаптогенного комплекса (SQCR) опосредована подавлением экспрессии мРНК и активности NF-κappaB опухолевых клеток [Zhang H.M., Chen S.W. et al., 2006].

Таким образом, исследование возможности применения комплексных фитоадаптогенов в онкологической клинике является актуальным.

КОМПЛЕКСНЫЙ РАСТИТЕЛЬНЫЙ АДАПТОГЕН ФИТОМИКС-40

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН разработан комплексный фитоадаптогенный препарат фитомикс-40 (ФМ-40) на основе компонентов 40 целебных растений, включая женьшень, родиолу розовую, элеутерококк, лимонник, заманиху, калган, бессмертник, сосновые и березовые почки, толокнянку, эвкалипт, можжевельник, чагу, валериану, спорыш, пустырник, шиповник, калину, рябину, боярышник, чернику, клюкву, черную смородину и др. Все ингредиенты фитопрепарата включены в Госфармакопею XI. Состав защищен патентом Российской Федерации (№ 2099410 от 20.12.97 г.). Препарат сертифицирован в качестве парафармацевтика. Зарегистрирован Министерством Здравоохранения Российской Федерации (регистрационное удостоверение № 77.99.23.3.У.10126.9.05 от 06.09.2005 г.)

При изучении фитохимического состава ФМ-40 с использованием современных физико-химических методов (спектрофотометрия, тонкослойная хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, УФ спектроскопия, хроматомассспектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография) выявлено содержание широкого спектра биологически активных соединений, в том числе панаксазидов, аралозидов, элеутерозидов, салидрозида, флавоноидов (в том числе рутина), схизандрина, арбутина, гидрохинона, глицирризиновой кислоты, урсуловой кислоты, олеаноловой кислоты, бетулина, полифенолов, витаминов (аскорбиновой кислоты, никотинамида, α -токоферола,

пиридоксина, ретинола). С использованием этих методов определены способы стандартизации препарата [Шейченко В.И., Бочарова О.А. и др., 2006].

Состав оптимизирован на основании сравнительного изучения влияния отдельных растительных экстрактов фитопрепарата, а также их комплексов на пролиферативную активность опухолевых клеток карциномы яичников человека *in vitro*. Перспективное соотношение ингредиентов определено в опытах *in vitro* при иммунофенотипировании, а также в соответствии с интерферогенной активностью лимфоцитов онкологических больных III-IV стадий до и после воздействия препарата.

В экспериментах на мышах и крысах выявлено отсутствие токсичности ФМ-40. Исследования, проведенные на модели метастазирующей опухоли (карциномы Льюис), выявили антиметастатическое и иммуномодулирующее свойства фитомикстуры. Антиоксидантная активность препарата определена на модели синдрома Паркинсона. Продемонстрирован радиозащитный эффект ФМ-40 на мышах и собаках в условиях острого и пролонгированного гамма-облучения при различных способах использования (профилактическом, лечебном и лечебно-профилактическом) [Бочарова О.А., Карпова Р.В., Дроботова Д.Ю., 2006].

В клинических исследованиях по использованию препарата у больных оральной лейкоплакией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы выявлен высокий лечебный эффект, а также показаны иммуномодулирующее, в том числе

интерфероногенное и адгезиогенное, а также гормономодулирующее, антиоксидантное, антимуtagenное действия ФМ-40 [Бочарова О.А., Пожарицкая М.М., Чекалина Т.Л. и др., 2003; Бочарова О.А., Матвеев В.Б. и др., 2006].

При этом определено отсутствие индивидуальной толерантности и привыкания к препарату. Не обладая в связи с этим ограничениями в применении, ФМ-40 имеет явное преимущество перед отдельными адаптогенами, что снимает проблему индивидуального подбора иммуномодулятора и расширяет перспективу применения препарата [Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И., 2008].

Учитывая клинический и экспериментальный материал, свидетельствующий о профилактических эффектах адаптогенов в онкологии, результаты экспериментальных и клинических исследований, изучение этого препарата с целью использования в комплексной терапии распространенного РЖ представляется научно-обоснованным и перспективным [Бочарова О. А., М.И. Давыдов М.И, А. А. Клименков А. А., 2009].

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Показания:

1. Распространенный рак желудка.
2. Проведение химиотерапевтического лечения.

Противопоказания:

1. Идиосинкразия к алкоголю.
2. Индивидуальная непереносимость любого из компонентов фитомикстуры.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Фитомикс-40 - натуральный экстракт на основе компонентов сорока целебных растений, включая женьшень, золотой корень, элеутерококк, лимонник, чагу, можжевельник, пижму, зверобой, сосновые и березовые почки, калган, бессмертник, эвкалипт, одуванчик, душицу, пустырник, валерьяну, ягоды боярышника, шиповника, черники, клюквы, черной смородины и др. Препарат сертифицирован в качестве парафармацевтика. Зарегистрирован Министерством Здравоохранения Российской Федерации (регистрационное удостоверение № 77.99.23.3.У.10126.9.05 от 06.09.2005 г.)

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

В исследование включено 82 больных с верифицированным диагнозом РЖ в возрасте от 26 до 77 лет (средний возраст 59 лет).

Диагноз был установлен на основании клиничко-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 года. В исследовании преобладали пациенты, отнесенные к IV стадии заболевания – 61 человек (76,88%). У 19 больных (20,68%) зарегистрирована ШБ стадия, у 2 (2,44%) – ША стадия. Наиболее часто встречалось тотальное поражение и поражение тела желудка – 40% и 36% соответственно.

В большинстве случаев больным были выполнены операции гастрэктомии – 33%, гастрэктомии со спленэктомией – 36%, комбинированные гастрэктомии выполнены 21% больным. Паллиативный характер операции у 57 больных был обусловлен наличием отдаленных метастазов, у 10 больных – прорастанием опухоли в соседние органы, наличием опухолевых клеток по линии резекции у 15 больных.

Распределение больных с отдаленными метастазами (57 человек) было следующим (рисунок 1). Гематогенные метастазы наблюдали 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 выявляли 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 надключичный лимфоузел – метастаз Вирхова) выявлялись у 13 (22,8%) больных.

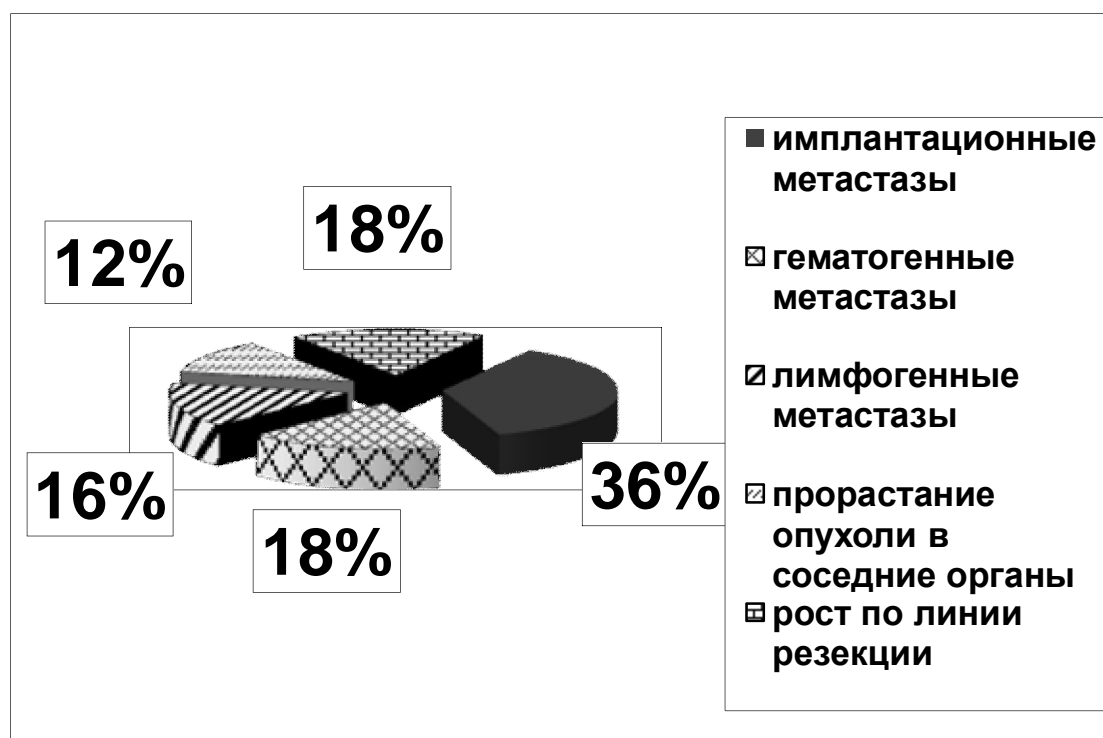


Рисунок 1
Распределение больных распространенным РЖ по характеру метастазирования опухолевого процесса.

Химиотерапию проводили 39 (47%) больным по схеме ELF (5-фторурацил 500 мг/м^2 , внутривенно в 1, 2, 3 дни; этопозид 120 мг/м^2 , внутривенно в 1, 2, 3 дни; лейковорин 300 мг/м^2 , внутривенно в 1, 2, 3 дни), курсы повторяли каждые 3 недели. Пациенты были условно разделены на 4 группы:

1 группа (опытная): больные РЖ, принимавшие ФМ-40 на протяжении основного лечения (операция + ПХТ), включая предоперационный период (7 дней);

2 группа (контрольная): больные РЖ, не принимавшие ФМ-40 на протяжении основного лечения (операция + ПХТ);

3 группа (опытная): больные РЖ, которым было выполнено только оперативное вмешательство, принимавшие ФМ-40, включая пред- (7 дней) и послеоперационный периоды курсами;

4 группа (контрольная): больные РЖ, которым было выполнено только оперативное вмешательство, не принимавшие ФМ-40.

Иммунобиологическое исследование включало определение содержания лимфоцитов с экспрессией дифференцировочных антигенов CD3, CD4, CD8, CD16, CD20; активационных антигенов CD25, HLA-DR, CD95; молекул адгезии CD11b, CD18, CD50, CD54; концентрации гормона кортизола, уровня опухолеассоциированных маркеров СА 19-9 и РЭА, содержания цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИФН- γ в сыворотке крови; определение влияния разных препаратов интерферона (ИФН), его индукторов и ФМ-40 на интерферогенез лимфоцитов больных РЖ *in vitro*, а также определение количества больных,

лимфоциты крови которых отвечают продукцией ИФН на введение в систему указанных препаратов. При исследовании антиоксидантного статуса определяли содержание малонового диальдегида, глутатиона, активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы.

МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОМИКСА-40

ФМ-40 применяли 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. Для максимально долгого контакта со слизистой оболочкой и сублингвального всасывания пациентам рекомендуется перед проглатыванием держать его во рту в течение 1 минуты. Курс приема составляет 1,5 месяца. Пациенты начинали прием ФМ-40 за 7-14 дней до оперативного вмешательства, затем возобновляли на 5-е сутки после операции. Далее прием осуществляли по вышеуказанной схеме. В случае проведения полихимиотерапии пациенты продолжали прием препарата на протяжении всех курсов химиотерапии, с соблюдением 2-недельных перерывов между курсами приема ФМ-40 и схемы дозировки. Возможно проведение до 5-х курсов в год с 2-недельными перерывами между ними. С каждым курсом дозу препарата увеличивали на 5 мл в сутки. Принимать препарат рекомендуется длительно, курсами, делая перерыв в летнее время на 2-3 месяца. Возобновлять прием следует с начальной дозы (15мл - 3 раза в сутки), далее, следуя схеме приема. ФМ-40 может быть использован для длительной терапии. Не вызывает привыкания. Побочные эффекты: повышение артериального давления (которое быстро нормализуется) и послабление стула в 5% случаев.

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

У больных распространенным РЖ отмечено снижение следующих показателей иммунного статуса: общего числа лимфоцитов (CD3+), хелперов-индукторов (CD4+), иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), CD11b+, CD16+, CD18+ активированных клеток (таблица 1).

Таблица 1

**Иммунный статус больных распространенным РЖ
(контрольные группы)**

Антиген	Норма (%)	До операции (M±m) n=27	После операции 10 сут. n=27	После ПХТ n=14 группа №2	Через 4-5 мес. после операции n=15 группа №4
CD3	60-75	54,9±2,3	52,4±3,1	56,2±3,3	57,8±2,3
CD4	35-46	32,6±1,7	32,4±2,3	32,8±2,4	30,6±1,7
CD8	25-30	25,1±1,4	26,2±2,2	32,1±2, p ₁ =0,021	25,3±2,5
CD4/CD8	1,5-1,9	1,1±0,1	1,2±0,1	1,0±0,2	1,3±0,1
CD20	5-15	5,6±0,5	6,0±0,6	6,1±0,5	7,6±0,9
HLA-DR	7-15	8,2±0,9	7,8±0,8	6,9±0,7	8,3±0,8
CD16	10-20	11,9±1,3	9,5±1,4	12,0±1,1	10,0±1,3
CD11b	15-20	11,4±0,8	11,6±1,4	14,3±1,4	13,6±1,1
CD18	56-64	53,2±2,2	56,7±2,7	61,6±2,1	62,6±2,9 p ₂ =0,004
CD95	10-30	9,4±0,6	10,2±0,5	10,8±0,4	
CD25	0-5	1,1±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	

p₁- достоверность различий до операции/после ПХТ; p₂ – достоверность различий до операции/через 4-5 мес после операции

При исследовании показателей иммунного статуса пациентов контрольных групп в динамике стандартного лечения достоверного улучшения не отмечено (таблица 1).

Исходный уровень стресс-гормона кортизола в сыворотке крови у больных распространенным РЖ превышал физиологическую норму, по окончании лечения показатели кортизола возросли (таблица 2).

Таблица 2

**Уровень кортизола в сыворотке крови больных
распространенным РЖ (контрольные группы)**

Показатель	Результаты исследования		
	до операции ($M \pm m$) n=27	После операции ($M \pm m$) n=27	после ПХТ ($M \pm m$) n=14
Кортизол	760,9 ± 26,6	892,4 ± 42,4 $p_1 = 0,165$	910,5 ± 49,3 $p_2 = 0,671$
Норма	130-750		

p_1 - достоверность различий до/после операции; p_2 - достоверность различий после операции/после ПХТ

За период наблюдения на фоне проводимого лечения концентрация опухолеассоциированного антигена СА 19-9 в сыворотке крови больных имела тенденцию к росту, уровень маркера РЭА недостоверно снизился (таблица 3).

Таблица 3

Уровень опухолеассоциированных антигенов РЭА, СА 19-9 в сыворотке крови больных распространенным РЖ (контрольные группы)

Показатель	Норма нг/мл	Результаты исследования		
		до операции ($M \pm m$) n=38	после операции ($M \pm m$) n=32	после ПХТ ($M \pm m$) n=10
РЭА	0-2,5	8,8 ± 4,1	43,1 ± 18,8	3,5 ± 0,5
			$p_1 = 0,050$	$p_2 = 0,250$
СА 19-9	0-37	101,7 ± 47,5	124,1 ± 31,6	573,0 ± 506,2
			$p_1 = 0,804$	$p_2 = 0,172$; $p_3 = 0,076$

У подавляющего большинства больных распространенным РЖ выявлено повышенное содержание в сыворотке крови цитотоксического продукта липидной пероксидации - малонового диальдегида (МДА).

Вместе с тем установлено, что у больных распространенным РЖ контрольных групп на фоне стандартного лечения происходит дальнейшая активация свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и накопление МДА (таблица 4).

Таблица 4

**Показатели антиоксидантного статуса больных
распространенным РЖ (контрольные группы)**

Параметры	Норма	До операции n=27	После операции n=27	После ПХТ n=14
Малоновый диальдегид,	4,28±0,12 (3 – 6)	5,4±0,2	6,2±0,3* (p = 0,040)	6,0±0,3 (p = 0,212)
Супероксид- дисмутаза,	420±18 (380–450)	448,66±9,2	417,8±13,4* (p = 0,050)	410,1±15,7 (p = 0,747)
Каталаза, Е/мл эр. ·мин	32,8±0,9 (20 – 40)	30,98±1,09	31,74±1,40	29,2±3,9
Глутатион, мкмоль/мл эр	1,69±0,12 (0,9 – 1,8)	1,90±0,08	1,93±0,10	1,80±0,34
Глутатион-S- трансфераза, мкмоль/мл эр.	1,37±0,06 (0,9–1,7)	1,30±0,08	1,32±0,08	1,39±0,27

* p - достоверность различий до/после операции

Полученные результаты подтверждают, что опухолевый процесс при распространенном РЖ сопровождается рядом нарушений гомеостаза, которые сохраняются на протяжении стандартного лечения.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В качестве критериев эффективности лечения были использованы показатели продолжительности жизни, а также 1- и 3-летней выживаемости 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 (операция + ПХТ) средняя продолжительность жизни была определена на уровне 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 группе сравнения (операция) – 6,3 мес. и 5 мес. соответственно (таблица 5).

Таблица 5

Продолжительность жизни больных распространенным РЖ при использовании ФМ-40

Группа	Метод лечения	Продолжительность жизни		Медиана (мес.)
		(мес.) $M \pm m$		
1	Операция + ПХТ + ФМ-40	14,3 ± 2,3	p < 0,001	11
2	Операция + ПХТ	5,4 ± 0,7		5,8
3	Операция + ФМ-40	15,1 ± 2,2	p < 0,001	12
4	Операция	6,3 ± 0,9		5

Таким образом, использование ФМ-40 в комплексной терапии распространённого РЖ способствовало продлению жизни больным.

На рисунке 2 представлены кривые выживаемости больных распространенным РЖ при комплексном лечении. Как видно из графика, 1- и 3-летняя выживаемость больных 1 группы составила $47 \pm 12,1\%$ и $6 \pm 0,5\%$ соответственно. В группе сравнения (группа 2) лишь 11 % больных пережили 1-летний срок, 3-летней выживаемости не отмечено. Подавляющее большинство больных погибало в первый год после перенесенного лечения.

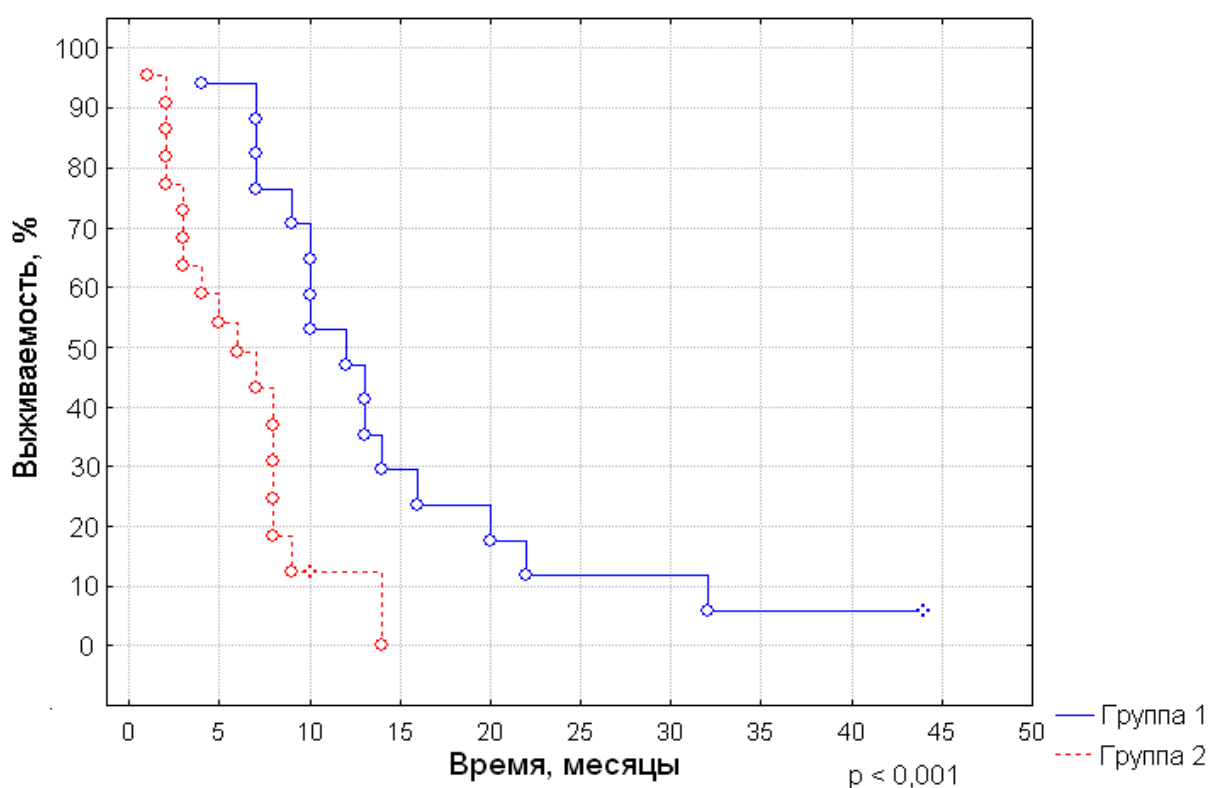


Рисунок 2. Выживаемость больных распространенным РЖ при комплексном лечении

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

Кривые выживаемости больных распространенным РЖ при хирургическом лечении с применением и без применения ФМ-40 представлены на рисунке 3. Как следует из графика, в 3-й группе 1- и 3-летняя выживаемость больных составила $50 \pm 12,5\%$ и $12,5 \pm 10\%$ соответственно. В контрольной группе один год пережило всего $17,6 \pm 8\%$.

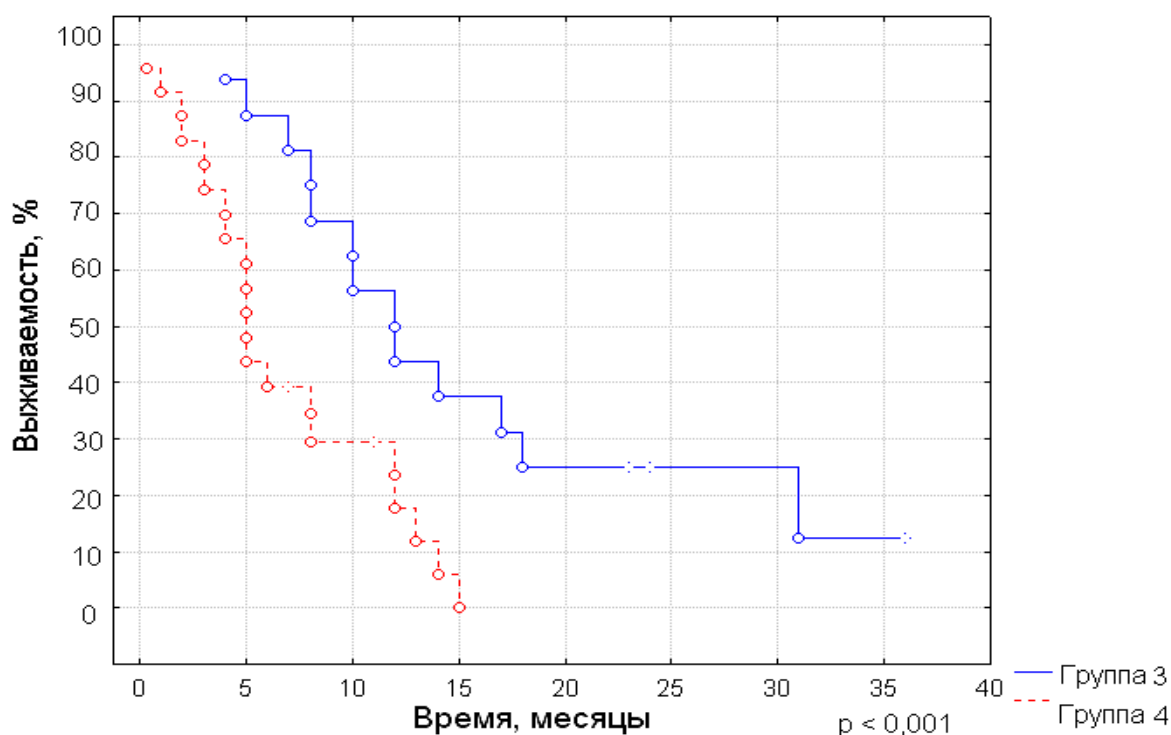


Рисунок 3. Выживаемость больных распространенным РЖ при хирургическом лечении

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

Вместе с тем применение ФМ-40 в комплексном лечении больных распространенным РЖ позволило более полно провести химиотерапевтическое лечение. В 1 группе больных, получавших на фоне основного лечения ФМ-40, было проведено

73 курса ПХТ, в среднем – 3,8/чел., что в 1,7 раза больше по сравнению с контрольной группой (таблица 6).

Таблица 6

Влияние ФМ-40 на количество проведенных курсов полихимиотерапии и больных распространенным РЖ

Группы	Число курсов ПХТ	Среднее число курсов ПХТ/чел.
Без применения ФМ-40	44	2,2
На фоне приема ФМ-40	73	3,8

Таким образом, использование фитоадаптогенного препарата позволило повысить эффективность применяемых методов лечения распространенного РЖ.

КОРРЕКЦИЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Включение в комплексное лечение больных распространенным РЖ ФМ-40 приводило к подавлению перекисного окисления липидов, что выражалось в достоверном уменьшении уровня малонового диальдегида до нормальных значений, нормализации активности ферментов супероксиддисмутаза, каталазы и глутатион-S-трансферазы, (таблица 7, рисунок 5).

Таблица 7

Показатели антиоксидантного статуса больных распространенным РЖ 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	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

Полученные результаты свидетельствуют о снижении степени эндогенной интоксикации у больных распространенным РЖ, что способствует улучшению качества жизни.

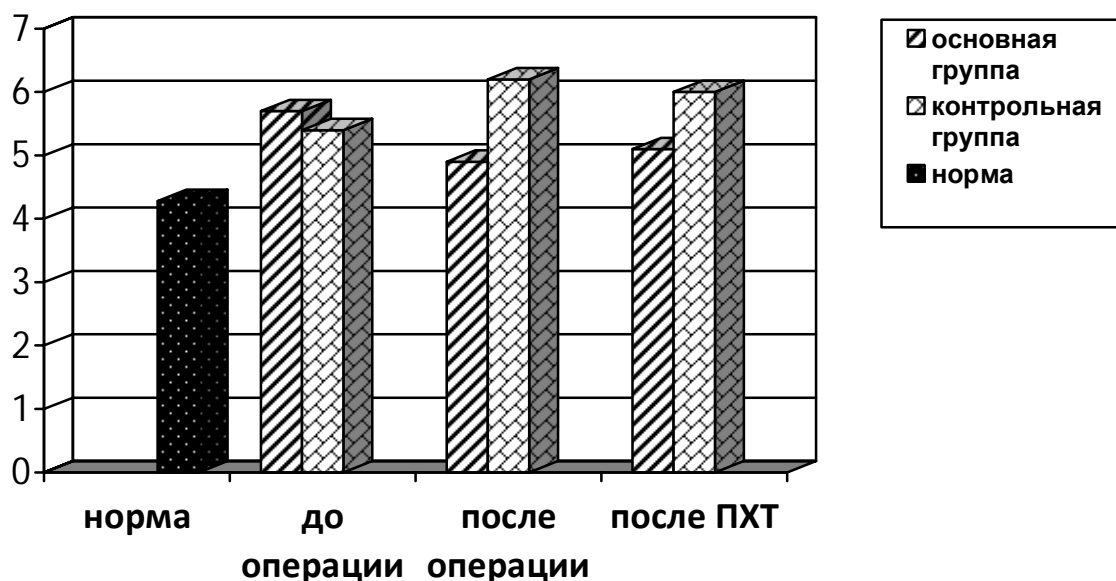


Рисунок 5.

Изменение уровня малонового диальдегида в крови больных распространенным РЖ

$p < 0,05$ - достоверность различий до/после операции

На фоне комплексного лечения с применением ФМ-40 удалось добиться снижения концентрации кортизола в сыворотке крови больных до физиологической нормы (таблица 8). Иными словами, ФМ-40 вызывал коррекцию высокого уровня кортизола, который отражает нарушения гомеостаза при стрессорных состояниях организма.

Таблица 8

**Уровень кортизола в сыворотке 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	790,7 ± 36,0	560,9 ± 19,3	430,8 ± 32,5
		p ₁ = 0,004	p ₂ = 0,342
Норма	130-750		

p₁ - достоверность различий до/после операции;

p₂ - достоверность различий
после операции/после ПХТ

Исходная концентрация опухолеассоциированного антигена РЭА в крови была повышена у 42% больных.

Таблица 9

**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	0-2,5	5,6 ± 1,7	4,71 ± 1,2	2,9 ± 0,44
			p ₁ = 0,546	p ₂ = 0,260
СА 19-9	0-37	96,6 ± 38,0	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

После операции концентрация в сыворотке крови РЭА опытных групп снизилась у 59% больных. По окончании комплексного лечения значение этого показателя у половины больных достигло еще большего снижения. По сравнению с исходными данными концентрация РЭА снизилась на 48%, однако эти изменения были статистически не достоверны. Концентрация опухолевого маркера СА 19-9 у подавляющего большинства больных опытных групп (>80%) после хирургического лечения достоверно снизилась. Полученные результаты сохранялись после окончания полихимиотерапии (таблица 9).

В процессе комплексного лечения больных РЖ с применением ФМ-40 была продемонстрирована возможность нормализующего влияния фитоадаптогена на показатели клеточного, гуморального иммунитета и естественной резистентности: отмечено увеличение числа Т клеток (CD3+, CD4+ лимфоцитов); иммунорегуляторного индекса (CD4/ CD8); числа В клеток (CD20+ лимфоциты); CD25+, CD16+, CD11b+ и CD18+ клеток (таблица 10).

Таблица 10

**Иммунный статус больных распространенным РЖ
на фоне приема Фитомикса-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	53,6±1,7	56,6±1,7	66,2±2,1 p ₂ <0,001; p ₃ =0,002	69,8±2,6 p ₄ =0,018
CD95	10-30	9,3±0,8	12,3±1,3	20,1±1,7 p ₂ <0,001; p ₃ =0,002	
CD25	0-5	1,4±0,4	2,3±0,4 p ₁ =0,010	4,0±0,7 p ₂ =0,04; p ₃ =0,004	

p₁ - достоверность различий до/после операции; p₂ - достоверность различий после операции/после ПХТ; p₃ - достоверность различий до операции/после ПХТ; p₄ - достоверность различий после операции/ через 4-5 мес. после приема ФМ-40

Вместе с тем применение ФМ-40 приводило к росту количества клеток, экспрессирующих лейкоцитарные интегринны (LFA-1, Mac-1), являющиеся лигандами межклеточных молекул адгезии ICAM 1/3 и обеспечивающие контактное взаимодействие иммунных эффекторов с клетками-мишенями. Этим взаимодействиям придается существенное значение для процесса лизиса опухолевых клеток. Показано, что уменьшение экспрессии молекул адгезии опухолевых клеток является специфической и существенной характеристикой неоплазии, снижая уязвимость опухолевых клеток для иммунных эффекторов.

Очевидно, стимуляция фитоадаптогеном ФМ-40 адгезионных взаимодействий имеет противоопухолевый эффект, во-первых, из-за возможной активации лизиса опухолевых клеток иммунными эффекторами, а во-вторых - вследствие ингибиции клеточного деления в связи с усилением взаимной адгезивности клеток ткани-мишени.

Таким образом, нами изучено влияние фитомикса-40 на интерферогенез лимфоцитов крови 17 больных распространенным РЖ. В таблице 11 показаны результаты сравнения ФМ-40, а также некоторых индукторов интерферона по титрам ИФН, защищающим 50% клеток монослой диплоидных фибробластов человека от деструкции при воздействии вируса энцефаломиокардита мышей.

Таблица 11

**Индукция интерфероногенеза лимфоцитов крови больных
распространенным РЖ под влиянием
различных препаратов *in vitro* (n = 17)**

Препарат	Титр ИФН* (M±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)

Используемые препараты, индуцируя выработку ИФН лимфоцитами крови больных распространенным РЖ, повышали их защитные функции в 8 (ридостин, неовир, циклоферон, амиксин) и более, чем в 32 раза (ФМ-40).

Для более полной характеристики интерфероногенной активности ФМ-40 было проведено сравнение количества больных, лимфоциты крови которых отвечают выработкой ИФН на введение фитоадаптогена, а также препаратов ИФН и его индукторов (таблица 12). Введение препаратов-индукторов и ИФН-содержащих препаратов стимулировало интерфероногенез лимфоцитов, достигая максимума для циклоферона – 69% и

амиксина – 67%. В ответ на введение Фитомикса-40 лимфоциты крови больных вырабатывали ИФН в 100% случаев.

Таблица 12

Чувствительность лимфоцитов крови больных распространенным РЖ к препаратам ИФН 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
Интрон А	27
Роферон А	35
Гаммаферон	31
Ридостин	52
Неовир	46
Циклоферон	69
Амиксин	67
Фитомикс-40	100,0

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.

Выявленное отсутствие индивидуальной резистентности больных РЖ к фитомикстуре подтверждает ее преимущество перед монопрепаратами адаптогенов, для которых показана избирательная чувствительность пациентов.

Наряду с этим, определено содержание ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12 под влиянием ФМ-40 у пациентов группы №3 (таблица 13). При этом выявлено снижение сывороточного содержания ИЛ-6 и ИЛ-10, а также и повышение уровня ИЛ-12 и ИФН- γ .

Между тем, известно, что ИЛ-6 участвует в синтезе антител, блокирующих антигены на опухолевых клетках, которые экранируют последние от противоопухолевых реакций иммунитета. Вместе с тем ИЛ-6 играет определенную роль в распаде мышечных белков, что приводит к кахексии онкологических больных. ИЛ-10 отвечает за подавление клеточного иммунного ответа. ИЛ-12, в свою очередь, повышает активность натуральных киллеров, макрофагов (их пролиферацию, дифференцировку), цитотоксических Т-лимфоцитов, что может способствовать усилению противоопухолевых реакций иммунитета.

Учитывая полученные результаты, можно полагать, что ингибирование уровня ИЛ-6 на фоне применения ФМ-40 приводит к подавлению усиленного образования противоопухолевых антител, уменьшая защиту опухолевых клеток от разрушения иммунными эффекторами. Кроме того, уменьшение содержания ИЛ-6 может препятствовать расщеплению мышечных белков, замедляя развитие патогенеза кахексии онкологических больных.

Вместе с тем, уменьшая содержание ИЛ-10 и повышая уровень ИЛ-12, использование ФМ-40 снижает ингибирование важных звеньев противоопухолевого иммунитета, что коррелирует с увеличением числа Т-хелперов, макрофагов и НК-

клеток. Возрастание уровня ИФН- γ , обеспечивая провоспалительную стимуляцию, в конечном итоге, также способствует повышению активности макрофагов и НК-клеток, усиливая иммунореактивность организма в отношении опухолевого процесса у онкологического больного.

Вышеизложенное позволяет предположить механизмы подавления «ускользания» опухоли от иммунологического надзора комплексным фитоадаптогеном.

Таблица 13

Изменение показателей цитокинового статуса больных распространенным РЖ 3 группы, которым было выполнено только оперативное вмешательство, принимавшие ФМ-40 (n = 10)

Цитокины	До приема ФМ-40 (пг/мл)	После приема ФМ-40 (пг/мл)	P
ИЛ-6	865 \pm 289	289 \pm 136	0,01
ИЛ-10	133,5 \pm 50,2	24,9 \pm 12,5	0,05
ИЛ-12	89 \pm 13	219 \pm 46	0,03
ИФН- γ	0,09 \pm 0,04	4,1 \pm 2,3	0,01

Таким образом, предлагаемый метод отличается от существующих тем, что в комплексном лечении больных распространенным РЖ используется фитоадаптогенный препарат, способствующий снижению уровня онкомаркеров, проведению в полном объеме курсов полихимиотерапии и увеличению продолжительности жизни больных. Следует отметить, что все пациенты, принимавшие ФМ-40, отмечали

улучшение общего самочувствия, сна, аппетита и повышение настроения. Иными словами, комплексный фитоадаптоген может быть использован на фоне стандартной терапии для подавления опухолевого процесса и снижения побочных эффектов химиотерапии. Показана возможность повышения эффективности специфического противоопухолевого лечения с помощью ФМ-40. Можно полагать в таком случае, что ежегодная смертность от РЖ перестанет занимать 1-ое место среди злокачественных новообразований.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Оценка влияния фитомикса-40 на выживаемость и иммунобиологические показатели больных распространенным РЖ выявила высокую эффективность данного препарата в условиях хирургического и химиотерапевтического лечения.

Применение фитомикса-40 при хирургическом и в комбинации с химиотерапевтическим лечением по схеме EFL способствовало статистически значимому увеличению выживаемости больных распространенным РЖ - продолжительность жизни и медиана выживаемости пациентов в обеих опытных группах повысилась в 2 раза по сравнению с контрольными группами пациентов.

У большинства больных, в терапию которых был включен фитоадаптоген, отмечено восстановление до нормальных значений иммунологических параметров, т.е. препарат проявил себя как активный иммуномодулятор.

Вместе с тем выявлена способность фитомикса-40 повышать экспрессию лейкоцитарных интегринов, являющихся лигандами гистонеспецифических молекул адгезии опухолевых клеток. Также под действием фитомикса-40 определено снижение содержания ИЛ-6 и ИЛ-10, а также повышение - ИЛ-12 и ИФН- γ . Это, очевидно, отражает усиление активности иммунных эффекторов в отношении клеток-мишеней и повышает вероятность лизиса опухолевых клеток макрофагами, нейтрофилами, натуральными киллерами, цитотоксическими лимфоцитами. Тем самым подавляется «ускользание» опухоли

от иммунобиологического надзора. Возможно, стимуляция экспрессии молекул адгезии имеет противоопухолевый эффект не только из-за усиления лизиса опухолевых клеток, но также вследствие нормализации взаимной адгезивности клеток ткани-мишени. Кроме этого, можно предполагать замедление развития кахексии онкологических больных.

Косвенным показателем усиления активности эффекторов иммунитета и снижения массы опухоли может служить уменьшение концентрации опухолевых маркеров в крови больных распространенным РЖ опытных групп, а также повышение выживаемости пациентов на фоне применения фитомикса-40.

Снижение уровня кортизола и сохранение его уровня в рамках физиологической нормы у больных, применявших фитомикс-40 на всем протяжении комплексного лечения, отражает антистрессорное действие препарата и вносит свой вклад в восстановление механизмов иммунологической защиты организма.

Применение фитомикса-40 на фоне комплексного лечения в основных группах приводило к снижению уровня малонового диальдегида. Вместе с тем препарат увеличивал антиоксидантный потенциал организма, нормализуя содержание глутатиона, активность СОД, каталазы и глутатионтрансферазы. Это, вероятно, способствовало снижению эндогенной интоксикации, токсического влияния ПХТ на организм и, как следствие, улучшению переносимости химиотерапии. Более того, при использовании

фитоадаптогенного препарата удалось достичь более полного проведения курсов ПХТ. В группе больных, применявших фитомикс-40, проведено в 1,7 раз больше курсов полихимиотерапии по сравнению с соответствующей контрольной группой.

При всём при этом пациенты отмечали улучшение самочувствия, повышение работоспособности, улучшение аппетита. Ни в одном случае не было отмечено побочных эффектов фитомикстуры.

Результаты проведенного исследования позволяют говорить о возможности повышения противоопухолевой защиты организма препаратом растительного происхождения.

Таким образом применение комплексного фитоадаптогена фитомикса-40 повышает эффективность комплексной терапии у больных распространенным РЖ, способствует улучшению качества жизни и увеличению выживаемости. Использование фитомикса-40 может быть целесообразным в качестве средства дополнительной терапии на разных этапах специфического лечения распространенного РЖ, направленного на предотвращение прогрессирования заболевания. Также фитомикс-40 может быть рекомендован для длительного применения больным РЖ на ранних стадиях для профилактики рецидивов и метастазов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И. Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии. М., МИА; 2008. 218 с.
2. Бочарова О. А., Давыдов М.И, Клименков А. А., Барышников А.Ю., Карпова Р.В., Чулкова С.В. Горожанская Э.Г., Ильенко В.А. Перспективы применения фитоадаптогена в лечении распространенного рака желудка. Бюлл. exper. биол. и мед. - 2009. - Том 148, №7. - С. 96-99.
3. Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Карпова Р.В., Аксенов А.А., Горожанская Э.Г., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д., Платонова В.И., Бочков Н.П. Коррекция клинических и иммунобиологических показателей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы фитоадаптогеном. //Бюлл. exper. биол. и мед. - 2006. - Том 141, №5. - С. 555-559.
4. 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.
5. Гарин А. М. Вклад лекарственной терапии в повышение общей выживаемости онкологических больных. // IX Российский Онкологический Конгресс.– М. – 24-25 ноября 2005. – <http://www.rosoncoweb.ru/library/congress/09/index.htm>

6. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Гольдберг В.Е. Растения в комплексной терапии опухолей. М., Изд-во РАМН; 2008.
7. Давыдов М. И., Аксель Е.М., Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ. - 2009. – Т. 20. - № 3. приложение – 15 с.
8. Давыдов М. И., Неред С. Н., Клименков А. А. Современные представления о возможностях интраперитонеальной химиотерапии при раке желудка. // Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. – №3. – С. 10-16.
9. Разина Т.Г., Пономарева Т.И., Добряков Ю.И., Нестеренко И.Ф. Экспериментальная оценка антистрессовой активности растительных препаратов природного происхождения // Материалы V Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения» – С.- Петербург: НИИХ СПбГУ, 2001. – С. 428-430.
10. Скоропад В. Ю., Бердов Б. А. Адьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия операбельного рака желудка: современное состояние проблемы. // Вопросы онкологии. М. – 2004 – том 50 №5 –С. 524-530. Трякин А.А. Опухоли желудочно-кишечного тракта. – ASCO – 2005. – <http://www.rosoncoweb.ru/library>.
11. Шейченко В.И., Бочарова О.А. Шейченко О.П., Бочаров Е.В., Быков В.А. Аналитические возможности метода ЯМР для определения компонентов препарата Фитомикс- 40. //

Заводская лаборатория. Диагностика материалов. - 2006. - Том 72, № 8. - С. 15-23.

12. Яременко К.В., Пашинский В.Г. Злокачественные опухоли: лечение и лекарственная профилактика. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 166 С.
13. Ahn J.Y., Choi I.S., Shim J.Y., Yun E.K., Yun Y.S., Jeong G., Song J.Y. The immunomodulator ginsan induces resistance to experimental sepsis by inhibiting Toll-like receptor-mediated inflammatory signals. // *Eur J Immunol.* – 2006. - Vol. 36. - № 1. - P. 37-45.
14. Bae E.A., Han M.J., Shin Y.W., Kim D.H. Inhibitory effects of Korean red ginseng and its genuine constituents ginsenosides Rg3, Rf, and Rh2 in mouse passive cutaneous anaphylaxis reaction and contact dermatitis models. // *Biol Pharm Bull.* – 2006. – Vol. 29. - № 9. – P. 1862-1867.
15. Bhattacharya S. K., Muruganandam A. V. Adaptogenic activity of *Withania somnifera*: an experimental study using a rat model of chronic stress. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2003. – 75 –P. 547-555.
16. Chan A.S., Yip E.C., Yung L.Y., Pang H., Luk S.C., Pang S.F., Wong Y.H. Immuno-regulatory effects of CKBM on the activities of mitogen-activated protein kinases and the release of cytokines in THP-1 monocytic cells. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 28. - № 9. – P. 1645-1650.
17. Choi K., Kim M., Ryu J., Choi C. Ginsenosides compound K and Rh(2) inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced activation of the

NF-kappaB and JNK pathways in human astroglial cells. // *Neurosci Lett* - 2007

18. Davydov M., Krikorian A. // *Eleutherococcus senticosus* as an adaptogen: a closer look. *J. Ethnopharmacol.* – 2000. – Vol. 72. – N3. – P.345-393.
19. Ichikawa H., Takada Y., Shishodia S., Jayaprakasam B., Nair M.G., Aggarwal B.B. Withanolides potentiate apoptosis, inhibit invasion, and abolish osteoclastogenesis through suppression of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) activation and NF-kappaB-regulated gene expression. // *Mol. Cancer Ther.* – 2006. – Vol. . - № 6. – P. 1434-1445.
20. Keum Y.S., Han S.S., Chun K.S., Park K.K., Park J.H., Lee S.K., Surh Y.J. Inhibitory effects of the ginsenoside Rg3 on phorbol ester-induced cyclooxygenase-2 expression, NF-kappaB activation and tumor promotion. // *Mutat Res.* – 2003. - № 2-3. – P. 523-524.
21. Kim Y.J, Kwon H.C., Ko H., Park J.H., Kim H.Y., Yoo J.H., Yang H.O. Anti-tumor activity of the Ginsenoside Rk1 in human hepatocellular carcinoma cells through inhibition of telomerase activity and induction of apoptosis. *Biol. Pharm. Bull.* 2008; 31 (5): 826-830.
22. Kim J.M., Kim K.S., Lee Y.W., Cho C.K., Yoo H.S., Bang J.Y., Kim E.Y., Kang I.C. Anti-angiogenic effects of water extract of a formula consisting of *Pulsatilla koreana*, *Panax ginseng* and *Glycyrrhiza uralensis*. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2011 Sep; 9 (9):1005-13.
23. Kioukia-Fougia N., Antoniou K., Bekris S., Liapi C., Christofidis I., Papadopoulos-Diafoti Z. The effects of stress exposure on

- hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thymus, thyroid hormones and glucose levels. // *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 26. – P. 823-830.
24. 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.
25. Lee J.Y., Shin J.W., Chun K.S., Park K.K., Chung W.Y., Bang Y.J., Sung J.H., Surh Y.J. Antitumor promotional effects of a novel intestinal bacterial metabolite (IH-901) derived from the protopanaxadiol-type ginsenosides in mouse skin. // *Carcinogenesis*. – 2005. – Vol. 26. - № 2. – P. 359-367.
26. Lin Z. B., Zhang H. N. Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanism. // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2004. – 25(11). – P. 1387-1395.
27. Nah S.Y., Kim D.H., Rhim H. Ginsenosides: are any of them candidates for drugs acting on the central nervous system? *CNS Drug Rev.* 2007; 13 (4): 381-404.
28. Ni W., Zhang X., Wang B., Chen Y., Han H., Fan Y., Zhou Y., Tai G. Antitumor activities and immunomodulatory effects of ginseng neutral polysaccharides in combination with 5-fluorouracil. *J. Med. Food.* 2010 Apr;13(2):270-7.
29. Oh G.S., Pae H.O., Choi B.M., Seo E.A., Kim D.H., Shin M.K., Kim J.D., Kim J.B., Chung H.T. 20(S)-Protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation of nuclear factor-kappaB in RAW 264.7 macrophages stimulated with

- lipopolysaccharide. // *Cancer Lett.* – 2005. – Vol. 205. - № 1. – P. 23-29.
30. Park E.K., Shin Y.W., Lee H.U., Kim S.S., Lee Y.C., Lee B.Y., Kim D.H. Inhibitory effect of ginsenoside Rb1 and compound K on NO and prostaglandin E2 biosyntheses of RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 28. - № 4. – P. 652-656.
31. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010 Dec 1;49(11):1603-16.
32. Qi F., Li A., Inagak Y., Gao J., Li J., Kokudo N., Li X., Tang W. Chinese herbal medicines as adjuvant treatment during chemo- or radio-therapy for cancer. *Biosci Trends.* 2010 Dec; 4(6), 297-307
33. Staratakis C.A., Chrousos G.P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. // *Ann. NY. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 1-18.
34. Surh Y.J., Na H.K., Lee J.Y., Keum Y.S. Molecular mechanisms underlying anti-tumor promoting activities of heat-processed Panax ginseng C.A. Meyer. // *J. Korean Med Sci.* – 2001. № 12. – P. 38-41.
35. Surh Y.J., Lee J.Y., Choi K.J., Ko S.R. Effects of selected ginsenosides on phorbol ester-induced expression of cyclooxygenase-2 and activation of NF-kappaB and ERK1/2 in mouse skin. // *Ann. N Y Acad Sci.* – 2002. - № 11. P. 396-401.
36. Wang C.Z., Luo X., Zhang B., Song W.X., Ni M., Mehendale S., Xie J.T., Aung H.H., He T.C. Notoginseng enhances anti-cancer

- effect of 5-fluorouracil on human colorectal cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007; 60 (1): 69-79.
37. Wang W., Wang H., Rayburn E.R., Zhao Y., Hill D.L., Zhang R. 20(S)-25-methoxyl-dammarane-3beta, 12beta, 20-triol, a novel natural product for prostate cancer therapy: activity in vitro and in vivo and mechanisms of action. *Br J Cancer.* 2008; 98(4): 792-802.
38. Wu C.F., Bi X.L., Yang J.Y., Zhan J.Y., Dong Y.X., Wang J.H., Wang J.M., Zhang R., Li X. Differential effects of ginsenosides on NO and TNF-alpha production by LPS-activated N9 microglia. // *Int. Immunopharmacol.* – 2007. – Vol. 7. - № 3. – P. 313-320.
39. Yan Z, Yang R, Jiang Y, Yang Z, Yang J, Zhao Q, Lu Y. Induction of apoptosis in human promyelocytic leukemia HL60 cells by panaxynol and panaxydol. *Molecules.* 2011 Jun 29;16(7):5561-73.
40. Zhang H.M., Chen S.W., Xie C.G., Xie Y.Q., Deng X.F., Wang F. Effects and mechanism of ShenQi compound recipe on inflammation maker in GK rats. // *Zhong Yao Cai.* – 2006. – Vol. 29. - № 3. – P. 249-253.
41. Zhang G., Liu A., Zhou Y., San X., Jin T., Jin Y. Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia. *J Ethnopharmacol.* 2008; 115(3): 441-8.

Подписано в печать 07.11.2011г. Формат 60x90/16

Тираж 300 экз. Заказ № 1/11

Издательский центр ОАО «ССКТБ-ТОМАС»

