

УДК: 617.51/.53-006.04-08-059:612.017.2

## ВЛИЯНИЕ НУКЛЕОСПЕРМАТА НАТРИЯ НА ХАРАКТЕР ИНТЕГРАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**М.А. Енгибарян, Ю.В. Ульянова, А.И. Шихлярова, Г.Я. Марьяновская,  
Л.П. Барсукова**

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,  
г. Ростов-на-Дону  
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, e-mail: protasovatk@yandex.ru*

Проведено изучение развития общих адаптационных реакций у 20 больных с опухолями органов головы и шеи III–IV стадий в ответ на воздействие нуклеоспермата натрия при проведении послеоперационной химиотерапии. После введения препарата наблюдался однонаправленный переход спектра различных фоновых реакций в стрессорный тип острой и хронической формы с уровнем лейкоцитоза  $14,0 \times 10^9/\text{л}$ . Этот эффект имел краткосрочный и обратимый характер. На 6-е сут регистрировали развитие антистрессорных реакций тренировки и активации с повышением уровня лимфоцитов и содержанием лейкоцитов на верхних границах нормы, что имело позитивный биологический и клинический смысл.

Ключевые слова: опухоли органов головы и шеи, нуклеоспермат натрия, адаптационные реакции.

### INFLUENCE OF SODIUM NUCLEOSPERMATE ON THE NATURE OF THE BODY'S INTEGRATED REACTIONS IN COMBINED MODALITY TREATMENT FOR HEAD AND NECK CANCER

*M.A. Yengibaryan, Yu.V. Ulyanova, A.I. Shikhliarova, G.Ya. Maryanovskaya, L.P. Barsukova  
Rostov Research Oncologic Institute of Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don  
63, 14 line, 344037-Rostov-on-Don, Russia, e-mail: protasovatk@yandex.ru*

The development of adaptation responses to sodium nucleospermate during postoperative chemotherapy was studied in 20 patients with stage III–IV head and neck cancer. Unidirectional transition of different background reactions to acute and chronic stress with leucocytosis level of  $14,0 \times 10^9/\text{L}$  was observed after injecting the agent. This effect was short-term and reversible. On day 6, the development of anti-stress reactions of training and activation with increase in the level of lymphocytes and upper normal limits of leukocyte count was registered, thus showing positive biological and clinical effect.

Key words: head and neck tumors, sodium nucleospermate, adaptation reactions.

Проблема совершенствования лечения больных с местнораспространенными опухолями головы и шеи остается актуальной. С каждым годом увеличивается количество пациентов с распространенностью опухолевого процесса, соответствующей III и IV стадиям. Как правило, у таких больных на момент поступления в стационар наблюдается снижение общей реактивности организма, угнетение иммунных реакций, что неблагоприятно сказывается на течении послеоперационного периода.

Отечественный стимулятор кроветворения – нуклеоспермат натрия (Полидан) – нашел широкое применение как самостоятельный вирусоподавляющий, иммуномодулирующий и антиоксидантный препарат, а также как сопроводительное средство

противоопухолевой цитотоксической терапии для предупреждения развития лейкопении. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, у больных с опухолями органов головы и шеи и у больных мелкоклеточным раком легкого, получающих интенсивную химиотерапию по схеме САМ, препарат позволяет уменьшить глубину лейкопении, сократить ее длительность, предотвратить инфекционные осложнения и продолжать повторные курсы лечения через 14–17 дней [1, 2].

Положительный клинический эффект Полидана сопровождается повышением антиоксидантной активности, что расширяет патогенетические аспекты его влияния и указывает на необходимость терапии и профилактики отставленной нейроэндокринной

токсичности [8, 10, 12]. С этих позиций выявляется возможность корригирующего влияния препарата на глубинные патологические сдвиги гипоталамической интеграции диэнцефальной области головного мозга, которая, как известно, включает триггерные механизмы формирования интегральных реакций организма.

Стресс как адекватная форма ответа на разные по природе, но значительные по силе патогенные воздействия, включая опухолевую болезнь, иллюстрирует основную закономерность между величиной воздействия и качеством реакции [6, 11]. Однако это не единственная форма приспособительной реакции организма как целого. В 70-е годы прошлого столетия стали известны еще три архетипа общих адаптационных реакций с характерными для них симптомокомплексами изменений, альтернативными стрессу [5]. Это антистрессорные реакции физиологического типа, возникающие в ответ на воздействия «слабой» и «средней» силы, – тренировка и активация соответственно. Реакцию активации принято разделять на спокойную и повышенную, в зависимости от степени повышения резистентности организма.

Открытие закономерности развития различных реакций в зависимости от силы раздражителя легло в основу теории адаптационной деятельности организма. Эта теория была дополнена установлением периодической системы повторения тетрады адаптационных реакций и характеризовала сложившуюся многоуровневую систему адаптивного реагирования [3, 4]. Периодическая повторяемость одноименных адаптационных реакций на разных уровнях реактивности позволяет организму гибко приспосабливаться к широчайшему диапазону воздействий окружающей среды и обеспечивать поддержание гомеостаза и повышение резистентности.

Представляет интерес оценка влияния нуклеоспермата натрия с позиций теории неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) в патологических условиях опухолевого процесса у людей. Поскольку процессы развития опухолевой болезни включают нарушение деятельности нейроэндокринной системы и разрегулированность гомеостаза, наш подход имел общую основу – динамическое адаптивное реагирование организма, оцениваемое по критериям ОНАР и уровням реактивности.

**Цель исследования** – определение изменений характера интегральных адаптационных реакций организма по сигнальным критериям крови под влиянием нуклеоспермата натрия у пациентов при комбинированной терапии опухолей органов головы и шеи.

#### **Материал и методы**

В исследование было включено 40 больных с опухолями головы и шеи III и IV стадии, перенесших обширные хирургические вмешательства и получающих адъювантную полихимиотерапию (ПХТ). В схему адъювантной ПХТ были включены препараты: блеомицин, цисплатин, метотрексат. Сопроводительная терапия проводилась больным основной группы (20 человек) и включала введение нуклеоспермата натрия по 5 мл внутримышечно ежедневно в течение 5 дней, начиная с первого дня послеоперационного химиотерапевтического лечения. Контрольную группу (20 человек) составили аналогичные больные, которым сопроводительная терапия нуклеосперматом натрия не проводилась. На проведение исследования было получено разрешение локального комитета по биоэтике ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ.

Изучение структуры общих адаптационных реакций у больных основной группы проводилось в три этапа: 1 – до введения нуклеоспермата натрия (фон); 2 – через сутки после первого введения нуклеоспермата натрия (2-е сут); 3 – после окончания введения препарата (6-е сут). В контрольной группе сроки точек исследования совпадали с основной группой.

На каждом этапе исследования определяли характер адаптационной реакции по сигнальным параметрам лейкограммы в соответствии с принципом индивидуализации, т.е. у каждого пациента без усреднения данных. После идентификации типа реакции на каждом этапе определяли частоту выявления однотипных реакций в каждой группе, что позволило установить кластеры доминирующих состояний и оценить действие препарата на интегральные процессы адаптации. Завершающим этапом оценки адаптационных реакций организма было определение коэффициента соотношения общего числа типов антистрессорных реакций и стресса ( $K^{AC}/\sigma$ ), величина которого отражала динамику переходов на всем периоде наблюдения [7]. Решение этих задач осуществлялось после анализа сигнальных показателей реакций, полученных при

микроскопировании мазков крови, окрашенных по Романовскому–Гимза, и подсчета форменных элементов крови у пациентов не менее чем на 200 клеток, что повышало прогностическую значимость показателей [9]. Согласно принятой классификации, при содержании в формуле у людей менее 20 % лимфоцитов идентифицировали реакцию стресс, при 21–27 % лимфоцитов – реакцию тренировки, при 28–33 % – спокойную активацию, при 34–40 % – повышенную активацию, а выше 40 % – переактивацию [3, 4]. Об уровне реактивности и напряженности реакций судили по числу лимфоцитов и выраженности элементов напряженности, в первую очередь, эозинофилов и моноцитов, а также абсолютному числу лейкоцитов.

Для определения степени стресса использовалась шкала оценки уровней реактивности по Л.Х. Гаркави с дифференцированным подходом, так как при стрессе относительное число лимфоцитов мало: до 10 % – стресс очень тяжелый (очень низкие уровни реактивности), 11–15 % – стресс менее тяжелый (низкие уровни реактивности), 16–17 % – стресс средней тяжести (средние уровни реактивности) и, наконец, 18–19 % – стресс высоких уровней реактивности.

### Результаты и обсуждение

Клиническая оценка показала, что основными осложнениями после обширных хирургических вмешательств по поводу местнораспространенных опухолей органов головы и шеи являлись: нагноения, формирование глоточных свищей (после рас-

ширенных ларинго-фарингэктомий), длительная эпителизация послеоперационных полостей (после резекций верхней челюсти).

При анализе показателей крови при введении нуклеоспермата натрия больным с опухолями органов головы и шеи, начиная с первого дня послеоперационной ПХТ, установлено, что до ее начала у всех больных обеих групп идентифицировались разные типы адаптационных реакций, структура которых в сравниваемых группах была сопоставима. При этом напряженные антистрессорные реакции составляли 80 % всей выборки (по группам – 38 и 42 %), преобладающим типом была реакция тренировки, которая в 2,5 раза встречалась чаще, чем реакция спокойной активации, и в 5 раз чаще, чем повышенная. Уровень лейкоцитов соответствовал норме (табл. 1, 2). Реакция «стресс» отмечена у 20 % пациентов только в острой форме с характерной для нее лимфопенией, нейтрофилезом, анэозинофилией, с повышением абсолютного числа лейкоцитов в 1,5–1,7 раза относительно антистрессорных адаптационных реакций.

На 2-е сут после начала лечения, т.е. после первого введения нуклеоспермата натрия, картина адаптивных состояний в основной группе значительно изменилась (табл. 1). Основным событием явилось то, что у всех пациентов было зарегистрировано развитие стресса в острой и хронической форме. В исходном состоянии хронический стресс отсутствовал. Общее число лейкоцитов достигло уровня  $14,0 \times 10^9/\text{л}$ , а относительное содержание

Таблица 1

### Клеточный состав крови и структура адаптационных реакций у больных со злокачественными опухолями органов головы и шеи при комбинированной терапии с использованием нуклеоспермата натрия (основная группа, n=20)

Тип адаптационной реакции	До начала лечения нуклеосперматом натрия				В ходе лечения с введением нуклеоспермата натрия							
					2-е сут				6-е сут			
	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %
Острый стресс	11,45	79,5	12,5	20,0	14,0	77,3	16,3	30,0	11,4	81,0	14,0	20,0
Хронический стресс	–	–	–	0	10,1	75,1	16,0	70,0**	7,6	72,0*	14,0	10,0
Тренировка	7,8*	66,0	24,0*	50,0	–	–	–	0	9,1	66,6*	23,8*	50,0
Спокойная активация	6,8*	58,0*	34,5*	20,0	–	–	–	0	10,1	57,0*	31,5*	20,0
Повышенная активация	7,74*	53,0*	38,0*	10,0	–	–	–	0	–	–	–	0
$K^{AC}/C$	–	–	–	4,0	–	–	–	0	–	–	–	2,3**

Примечания: \* – различия содержания элементов крови между острым стрессом и антистрессорными реакциями статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия частоты развития адаптационных реакций (AP) до и на этапах введения нуклеоспермата натрия статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

нейтрофилов увеличилось относительно исходного состояния в среднем до 76 %. Очевидно, в связи со спецификой действия Полидана (стимуляция нейтрофильного ростка и созревания нейтрофилов) закономерно проявился ожидаемый результат – значительное увеличение сегментоядерных нейтрофилов. Однако был выявлен новый аспект неспецифического влияния препарата: полное отсутствие в структуре адаптационных реакций физиологического типа, что подтверждало дискретный переход этих реакций в состояние стресса и свидетельствовало об очевидном напряжении адаптационных систем организма. Как оказалось, наблюдаемые изменения были кратковременны и обратимы.

На 6-е сут исследования наблюдалось восстановление утраченных ранее типов антистрессорных реакций, за исключением повышенной активации. Хотя оставшаяся небольшая доля острого стресса в 2 раза превышала долю хронического, их общая суммарная частота встречаемости была на 40 % ниже, чем частота выявления нормотипов адаптационных реакций (тренировки и активации).

В этот период важным фактором формирования физиологических типов неспецифических адаптационных реакций спокойной активации и, особенно, тренировки явилось стабильное поддержание высокого уровня общего содержания лейкоцитов в крови до  $9-10 \times 10^9/\text{л}$ , что обеспечивало двойственный защитный эффект при проведении комбинированного противоопухолевого лечения. Во-первых, количественный уровень лейкоци-

тарных клеток позволял осуществлять в полной мере адьювантную терапию больным с опухолями органов головы и шеи. Во-вторых, качественно иной характер симптомокомплекса изменений в организме, свойственный реакциям тренировки и активации, обеспечивал на уровне организма повышение неспецифической резистентности, что способствовало улучшению клинического эффекта и качества жизни.

При оценке клинического эффекта в результате применения нуклеоспермата натрия у всех больных основной группы, получавших адьювантную химиотерапию, не было отмечено рвоты, лейко- и тромбоцитопении, эпителиита, тошноты, снижение артериального давления проявлялось незначительно и не требовало медикаментозной коррекции. При проведении больным контрольной группы адьювантной ПХТ наблюдались общие и местные побочные реакции (тошнота и рвота – у 100 % больных, гемодинамические нарушения, лейкопения – у 95 %, тромбоцитопения – у 5 %, явления эпителиита – у 30 %). У больных основной группы в послеоперационном периоде глоточный свищ сформировался лишь в 2 случаях, это осложнение консервативно купировалось к 21-м сут, нагноения послеоперационных ран не наблюдалось. Однако при введении нуклеоспермата натрия у 1/3 больных отмечался кратковременный подъем температуры тела до 38 °С (что является побочным действием этого препарата) при отсутствии каких-либо воспалительных изменений со стороны послеоперационной раны. В контрольной группе глоточный

Таблица 2

**Клеточный состав крови и структура адаптационных реакций у больных со злокачественными опухолями органов головы и шеи при комбинированной терапии (контрольная группа, n=20)**

Тип адаптационной реакции	До начала лечения				В ходе комбинированного лечения							
					2-е сут				6-е сут			
	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %	Лейк., $\times 10^9/\text{л}$	Нейтр., %	Лимф., %	AP, %
Острый стресс	10,8	73,5	13,5	30,0	8,4	74,2	18,3	40,0	3,5	76,5	12,5	30,0
Хронический стресс	–	–	–	0	9,5	76,8	17,6	10,0	2,5	74,5	16,5	30,0
Тренировка	8,1	67,0	23,0*	40,0	7,2*	69,5	20,5	30,0	3,7	67,5*	21,3*	20,0**
Спокойная активация	5,9	59,0*	32,5*	30,0	5,4*	61,2*	27,0*	10,0	2,9	63,0*	26,0*	10,0**
Повышенная активация	7,5	56,0*	36,0*	00,0	–	–	–	10,0	–	–	–	0
$K^{AC}/C$	–	–	–	2,5	–	–	–	1,0	–	–	–	0,5**

Примечания: \* – различия содержания элементов крови между острым стрессом и антистрессорными реакциями статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия частоты развития адаптационных реакций (AP) в исходном состоянии и на этапах лечения статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

свищ сформировался у 5 пациентов, нагноения послеоперационных ран отмечались в 10 случаях.

Динамические переходы адаптивных состояний в процессе курсового применения нуклеоспермата натрия можно продемонстрировать кривой, образованной значениями коэффициента соотношения антистрессорных реакций и стресса (К АС/С). Величина этого коэффициента в исходном состоянии, соответствующая 4,0 ед., указывала на достаточно высокую позицию антистрессорного потенциала (4-кратное превышение уровня физиологических состояний над патологическими. Уже на 2-е сут К АС/С снижается до 0, демонстрируя, по словам Г. Селье, «защиту путем повреждения». Однако этот эффект кратковременный и обратимый – на 6-е сут у большинства пациентов структура реакций изменялась путем формирования антистрессорных реакций, что обуславливало увеличение К АС/С до 2,3 (табл. 1, рис. 1). Следовательно, структура адапционных реакций при использовании нуклеоспермата натрия, с одной стороны, указывала на начальный стрессогенный механизм возникающего лейкоцитоза, с другой – определяла причину иммуностимулирующего эффекта, свойственного реакциям тренировки и, особенно, активации.

С позиций теории адаптивного реагирования важным результатом влияния препарата явилась возможность перевода реакций организма с очень низких на более высокие уровни реактивности. Эти уровни, как известно, отличаются меньшими энерготратами, сбалансированностью иммунного и эндокринного статуса, что способствует повышению неспецифической, в том числе противоопухолевой резистентности. Нами были оценены уровни реактивности по балльной шкале, разработанной Л.Х. Гаркави, учитывающей значения общего числа лейкоцитов, относительного числа лимфоцитов (лф), а также степени напряжения по вспомогательным критериям – числу эозинофилов (э) и моноцитов (м).

До начала лечения в обеих группах больных у 40 % пациентов с опухолями органов головы и шеи формирование интегративных адапционных реакций происходило на очень низких уровнях реактивности (лф – 8–10 %, э – 0 %, м – 14–17 %). С такой же частотой отмечалось развитие реакций и на низких уровнях (лф – 13–15 %, э – 0,5–1 %, м – 11–13 %). Развитие адапционных реакций на средних уровнях реактивности (лф – 16–17 %,

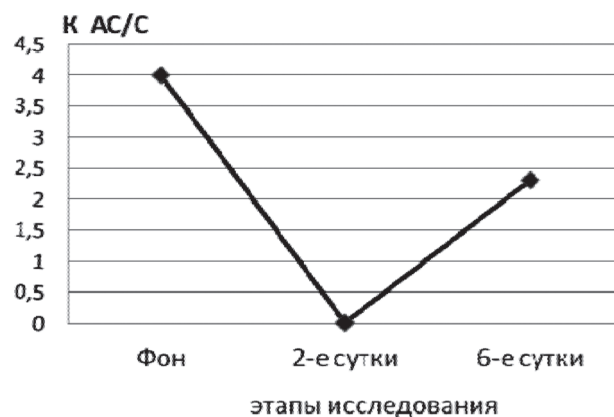


Рис. 1. Динамика соотношения антистрессорных реакций и стресса после введения нуклеоспермата натрия при комбинированном лечении больных с опухолями органов головы и шеи

э – 1–2 %, м – 8–10 %) было в 4 раза снижено, а на высоких уровнях (лф – 18–19 %, э – 1,5–3 %, м – 4–7 %) не наблюдалось. В основной группе на 2-е сут (после 1-го введения препарата) у 100 % пациентов отмечалось формирование стрессорных реакций на очень низких и низких уровнях реактивности. К 6-м сут ситуация в этой группе характеризовалась позитивной направленностью переходов не только к антистрессорным реакциям, но и переходов стресса с очень низких на низкие и даже средние уровни реактивности в 80 % случаев. Наблюдаемые переходы свидетельствовали о согласованности процессов адаптации как в отношении формирования интегральных реакций антистрессорного типа, так и в отношении их формирования на более энергетически выгодных уровнях реактивности, подтверждая роль абсолютной и относительной значимости величины воздействия на организм.

В контрольной группе у всех больных на фоне проведения адьювантной химиотерапии показатели адапционных реакций существенно ухудшились. Исходные реакции, тестированные до лечения как антистрессорные, напряженные и как реакции низких уровней реактивности, перешли в стрессорные еще более низких уровней реактивности и к 6-м сут в 100 % случаев тестировались как напряженные, а К АС/С снизился в 5 раз. Эти изменения соответствовали тяжести состояния больных, подвергшихся курсовому химиотерапевтическому лечению и расширенным операциям.

### Заключение

Проведенный анализ адаптационных реакций больных с опухолями головы и шеи III–IV стадий, тестируемых в обеих группах до начала лечения, свидетельствовал о формировании напряженных антистрессорных реакций на низких энергозатратных уровнях реактивности, что определило целесообразность терапевтического сопровождения противоопухолевого лечения. При комбинированном лечении онкологических больных впервые показан интегральный механизм влияния нуклеоспермата натрия, который демонстрирует количественно-качественный принцип адаптивного реагирования на фоне повышения числа лейкоцитов до уровня, позволяющего осуществлять полноценную противоопухолевую терапию на фоне развития гармоничных антистрессорных реакций высоких, метаболически выгодных уровней реактивности.

В результате проведенного исследования можно сделать вывод о целесообразности идентификации типов адаптационных реакций и уровней реактивности как объективного критерия состояния организма и достижения контролируемой физиологической нагрузки при использовании нуклеоспермата натрия в плане послеоперационной и сопроводительной терапии при хирургическом и химиотерапевтическом лечении злокачественных опухолей органов головы и шеи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б., Бодягин Д.А., Борисов В.И. и др. Нуклеоспермат натрия – новый стимулятор лейкопоэза у онкологических больных // Клинический вестник. 1997. № 1. С. 85–86.
2. Бычков М.Б., Горбунова В.А., Трецалина Е.М. Дозоинтенсивная химиотерапия мелкоклеточного рака легкого по схеме САМ с нуклеосперматом натрия // Тезисы докл. конф. «Актуальные вопросы онкологии». СПб., 1996. С. 47.
3. Гаркави Л.Х. Об общей неспецифической адаптационной «реакции активации», способствующей борьбе организма с опухолью // Вопросы клинической онкологии и нейроэндокринных нарушений при злокачественных новообразованиях. Ростов н/Д, 1968. С. 341–348.
4. Гаркави Л.Х. Адаптационная «реакция активации» и ее роль в механизме противоопухолевого влияния раздражений гипоталамуса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Донецк, 1969. 30 с.
5. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. Екатеринбург: РИА «Филантроп», 2002. Ч. 1. 196 с.
6. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. Екатеринбург: РИА «Филантроп», 2003. Ч. II. 336 с.
7. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д, 1990. 223 с.
8. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма // Открытия в СССР. М., 1975. № 3. С. 56–61.
9. Квакина Е.Б., Уколова М.А. О различных адаптационных реакциях в зависимости от силы воздействия магнитного поля // Материалы II Всесоюз. совещания по изучению влияния магнитных полей на биологические объекты. М., 1969. С. 107–110.
10. Масычева В.И., Даниленко Е.Д., Шимина Г.Г. и др. Изучение гемостимулирующей активности нуклеопротеидного комплекса, выделенного из плаценты человека // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 5 (53). С. 34–38.
11. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Наука, 1972. 118 с.
12. Шульга В.Я. Клиника и патогенез отставленной нейроэндокринной токсичности ФОС. Доклад на I съезде токсикологов России. М., 1998. С. 231.

Поступила 19.04.13