

З.Г.КАДАГИДЗЕ  
О.В.КОРТКОВА  
Т.Н.ЗАБОТИНА  
ЛИ ДАПЕНГ

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН,  
ЧЖЭЦЗЯН Канглайт,  
КНР

# Влияние Канглайта на иммунологические показатели онкологических больных

*Канглайт (эмульсия для инфузий) является новым типом противоопухолевых препаратов, изготовленным методом экстракции противоопухолевых компонентов из сырья семян лекарственного растения *Seten Coicis* по современной технологии и сформированным в липидную эмульсию для внутривенных и артериальных инъекций.*

**К**англайт (КЛТ) изучен экспериментально и клинически в Китае, где разрешен для практического применения как противоопухолевый препарат с 1997 года. Опыт клинического применения в Китае наглядно показывает, что КЛТ обладает существенной эффективностью при лечении различных видов опухолей, таких как карциномы легких, печени, желудка и молочной железы. В то же время он стимулирует иммунный ответ и улучшает качество жизни: в комбинации с лучевой, химиотерапией и вспомогательной терапией КЛТ демонстрирует значительное увеличение терапевтического эффекта и уменьшение его токсического действия и вреда для организма.

Исследования, проведенные в Шанхайском институте фармацев-

тической промышленности, показали, что КЛТ стимулирует пролиферацию лимфоцитов селезенки у мышей с лейкемией L1210 *in vivo*, при этом эффект возрастает с увеличением дозы. В экспериментах по определению действия КЛТ на активность естественных киллеров (NK-клеток) *in vivo* у мышей с лейкемией L1210 также показано увеличение функциональной активности этих клеток. Активация интерлейкина-2 (IL-2) у мышей с перевитыми опухолями при введении КЛТ (10 мг/кг) оказалась почти в 2,5 раза выше, чем под действием лентинана. В дозах 6,25 мг/кг и 12,5 мг/кг КЛТ сильно активирует фагоцитоз у макрофагов. В то же время КЛТ способен стимулировать у макрофагов секрецию интерлейкина-1 (IL-1).

В эксперименте по определению воздействия КЛТ на терапевтический эффект лимфокинактивированных киллеров (ЛАК-клетки) исследователи обнаружили, что активность ЛАК-клеток по отношению к опухолевым клеткам денди, обработанным КЛТ, была намного выше, чем у необработанных. Одновременно возрастала активность NK-клеток.

При изучении механизма действия выяснилось, что КЛТ задерживает клеточный цикл в фазе G2, индуцирует апоптоз опухолевых клеток, усиливая генетическую экспрессию гена FAS-APO-1, стимулирующего апоптоз и уменьшая экспрессию гена Bcl-2 тормозящего клеточный апоптоз (1). КЛТ активно тормозит ангиогенез опухолей, реверсирует ген мно-

жественной лекарственной устойчивости, оказывает выраженное иммуномодулирующее действие (2, 3).

Эти данные послужили основанием для проведения исследования по изучению иммуномодулирующего действия КЛТ при применении у больных распространенным раком легкого и раком желудка. С этой целью в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН проводились клинические исследования второй фазы препарата Канглайт: КЛТ применялся в монорежиме, последовательной комбинации КЛТ с химиотерапией, одновременной комплексной терапией КЛТ и химиотерапией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Иммунологическое обследование проведено у 11 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на фоне монотерапии канглайтом (2 курса с интервалом 7 дней по 200 мл ежедневно в течение 21 дня); у 5 больных НМРЛ, получавших последовательную терапию КЛТ и химиотерапию; у 6 больных НМРЛ и у 18 больных раком желудка, получавших одновременную комплексную терапию КЛТ и химиотерапию. Состояние клеточного иммунитета оценивали по экспрессии поверхностных антигенов на лимфоцитах периферической крови методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD20, CD16, HLA-DR, CD38, CD11b, CD25, CD71,

**Таблица 1. Динамика Т-лимфоцитов больных НМРЛ при монотерапии Канглайтом**

Маркер	До лечения	После лечения
CD3	54,5 ± 4,2	63,7 ± 4,5
CD5	64,3 ± 2,6	75,3 ± 2,5
CD7	64,2 ± 6,4	77,0 ± 2,5
CD4	32,9 ± 2,6	39,7 ± 4,2
CD8	20,3 ± 4,0	32,4 ± 6,4
CD4/CD8	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,2

CD95, CD50. Кровь для иммунологических анализов брали из локтевой вены утром натощак до и после лечения. Для оценки цитотоксического действия NK-клеток применяли колориметрический метод с использованием МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолиум бромид). В качестве клеток-мишеней использовали клетки эритромиелоидной лейкемической линии человека K-562, чувствительной к воздействию NK-клеток. Продукцию сывороточных иммуноглобулинов G,A,M определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До лечения изменения в основных показателях клеточного иммунитета у больных с НМРЛ выявлялись в 54% случаев и выражались в снижении относительного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+ клетки) и их субпопуляций CD4+ и CD8+. Кроме того, у 5 из 11 больных было снижено количество HLA-DR+ лимфоцитов, у 3 пациентов снижено число В-лимфоцитов, и у 4 из 11 пациентов было понижено содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии CD50. Функциональная активность NK-клеток была подавлена у 6 из 11 больных. После проведения монотерапии КЛТ отмечено повышение количества CD3+ клеток у больных до  $63,7 \pm 4,55\%$ ; CD4+ – до  $39,78 \pm 2,27\%$ ; CD8+ – до  $26,63 \pm 3,18\%$  (таблица 1). Увеличение маркеров CD3, CD5, CD4 наблюдалось у 7 из 11 больных (63,6%), CD7 – у 6 из 11 больных (54,5%), CD8 – у 4 из 11 больных (36,3%). Однако показатели субпопуляционного состава лимфоцитов неоднозначны. Так, у 3-х больных обнаружено уменьшение содержания CD3+, CD4+ и CD20+ лимфоцитов. Особо следует подчеркнуть, что увеличение активационных маркеров CD38 наблюдалось у 9 из 11 больных (81,8%), HLA-Dr – у 10 из 11 больных (90,0%), CD25, CD71, CD95- у 6 из 11 больных (54,5%) (таблица 2). От-

носительное количество NK-клеток увеличилось у 5 из 11 больных и составило  $20,3 \pm 2,8\%$ , а у 4 человек имело место падение числа CD16+ клеток. Повышение функциональной активности NK-клеток наблюдалось у 6 из 11 больных (54,5%) (таблица 3). Увеличение маркера CD50 с  $85,8 \pm 3,2\%$  до  $95,4 \pm 2,3\%$  отмечено у 8 из 11 больных (72,7%). По окончании лечения для 72 % больных характерно значительное увеличение синтеза IgG, IgA, IgM.

Для оценки значимости иммунологических показателей больные были разделены на 2 группы: прожившие менее 150 дней и прожив-

Маркер	До лечения	После лечения
CD38	$31,4 \pm 3,4$	$42,2 \pm 3,1$
HLA-DR	$6,2 \pm 0,7$	$11,8 \pm 0,6$
CD25	$1,3 \pm 0,3$	$3,8 \pm 1,3$
CD71	$3,1 \pm 0,9$	$6,9 \pm 1,5$
CD95	$32,4 \pm 6,3$	$39,2 \pm 5,8$

шие более 300 дней. Следует подчеркнуть, что у больных с НМРЛ, проживших менее 150 дней, возросла экспрессия CD8 антигена, и уменьшалось число CD4+ лимфоцитов, в то время как у больных, проживших более 300 дней, возросло число CD4+ лимфоцитов, ➔

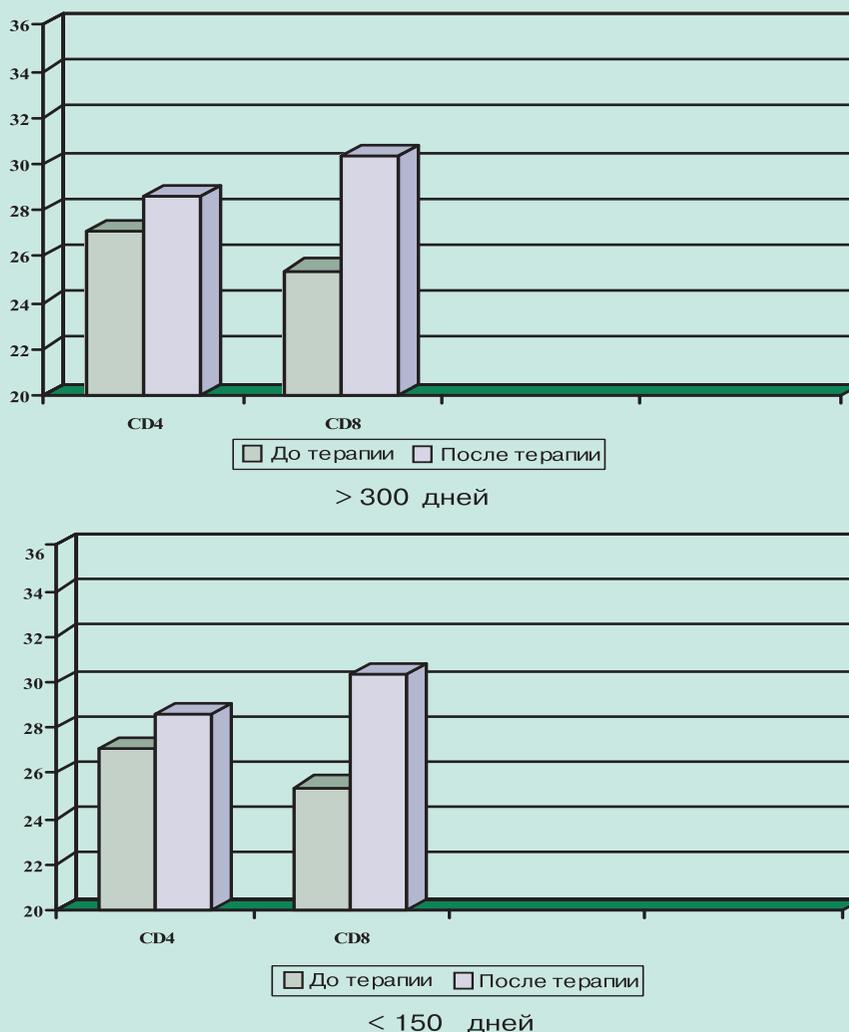
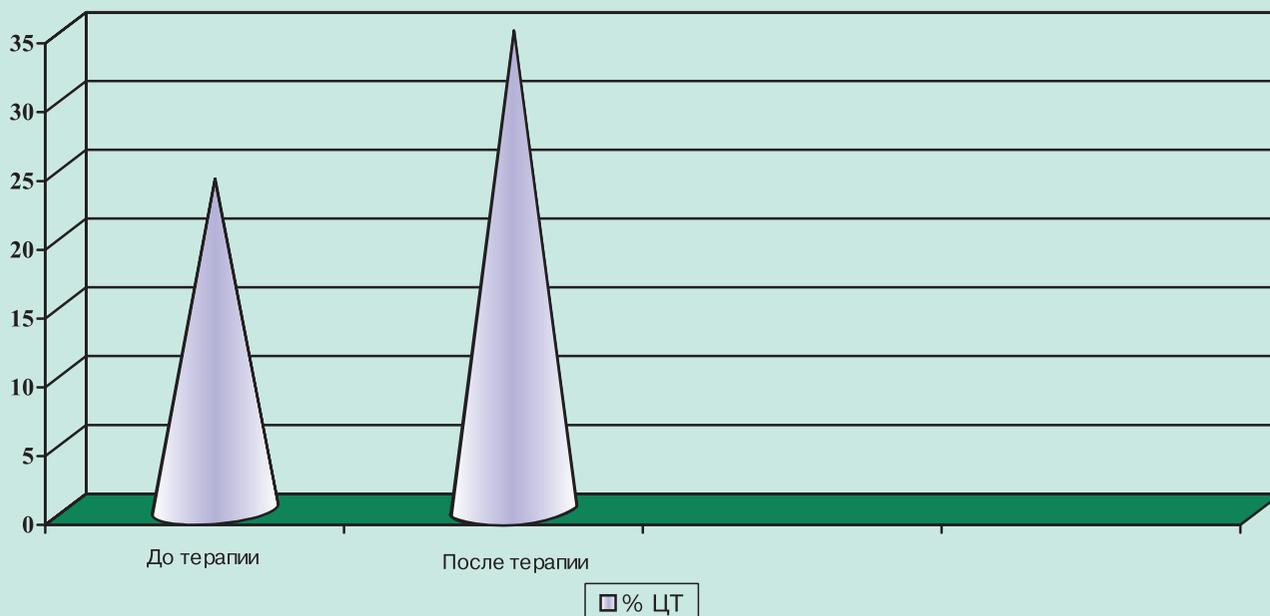


Рисунок 1. Динамика субпопуляций Т-лимфоцитов при монотерапии Канглайтом. (Медиана выживаемости – 316 дней)



**Рисунок 2.** Функциональная активность NK-клеток больных НМРЛ при одновременном применении Канглайта и химиотерапии.

**Таблица 3.** Динамика NK-клеток (количество и функциональная активность) больных НМРЛ при монотерапии Канглайтом

CD16 (NK-клетки)		NK-клеточная активность (МТТ-тест)	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
18,3 ± 2,4	20,3 ± 2,8	19,6 ± 3,5	32,3 ± 6,9

а количество CD8+ клеток оставалось на исходном низком уровне (рисунок 1).

Следующее иммунологическое обследование проведено у 5

больных НМРЛ, получивших 2 курса КЛТ по 200 мл ежедневно с 1 по 21 день с интервалом 7 дней и химиотерапии. Химиотерапия началась на 9-10 неделе. В качестве последовательно назначаемой химиотерапии был избран режим: этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-3 дни, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1. Химиотерапия осуществлялась в виде 2 трехнедельных циклов до прогрессирования. Динамика показателей иммунного статуса представлена в таблице 4.

Несмотря на проводимое агрессивное лечение у данной категории пациентов не отмечено ухудшение показателей Т-клеточного звена иммунитета. К наиболее характерным изменениям в показателях иммунного статуса после терапии КЛТ следует отнести повышение содержания лимфоцитов, экспрессирующих Т-клеточные маркеры CD3, CD4, CD8, а как следствие нормализацию соотношения CD4+ и CD8+ лимфоцитов, то есть иммунорегуляторного индекса.

В другую группу были включены 6 больных НМРЛ, получившие одновременную терапию КЛТ, гемци-

**Таблица 4.** Динамика показателей иммунного статуса больных НМРЛ при последовательном применении Канглайта и химиотерапии

Маркер	До лечения (n=5)	После лечения (n=5)
CD3	60,2 ± 2,9	66,6 ± 3,1
CD5	68,1 ± 1,8	71,9 ± 2,2
CD7	71,0 ± 3,0	70,2 ± 4,0
CD4	32,5 ± 2,6	42,8 ± 2,4
CD8	21,0 ± 4,3	22,8 ± 4,6
CD4/CD8	1,6 ± 0,2	2,3 ± 0,6
CD20	7,9 ± 1,4	10,3 ± 3,0
HLA-DR	6,0 ± 1,5	11,6 ± 2,2
CD38	26,1 ± 4,1	23,7 ± 1,5
CD25	1,5 ± 0,6	3,4 ± 1,0
CD71	6,9 ± 2,6	1,7 ± 0,3
CD95	39,1 ± 5,2	43,0 ± 1,3
CD50	90,1 ± 3,3	95,5 ± 0,9
CD16	16,1 ± 3,5	17,9 ± 6,0
CD11b	29,9 ± 5,7	16,2 ± 3,0
CD45RA	55,1 ± 4,1	49,4 ± 2,6
NK-клеточная активность	28,0 ± 4,6	29,7 ± 4,3
IgG г/л	22,9 ± 8,2	17,5 ± 4,5
IgA г/л	4,8 ± 1,6	3,3 ± 1,5
IgM г/л	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,0

# КАНГЛАЙТ — уникальный противоопухолевый препарат

- 🌿 синергия эффективности и снижение токсичности химиотерапии при комбинированном лечении
- 🌿 достоверное увеличение выживаемости
- 🌿 активация иммунной системы
- 🌿 коррекция кахексии



ООО «Канглайт (Элоэ)»  
113639 Москва, Балаклавский пр-т., д. 2, к. 2  
Тел./факс (495) 967-0334 [www.kanglaite.com](http://www.kanglaite.com)  
Рег. уд. П №015334/01 от 05.12.2003

**Kanglaite**

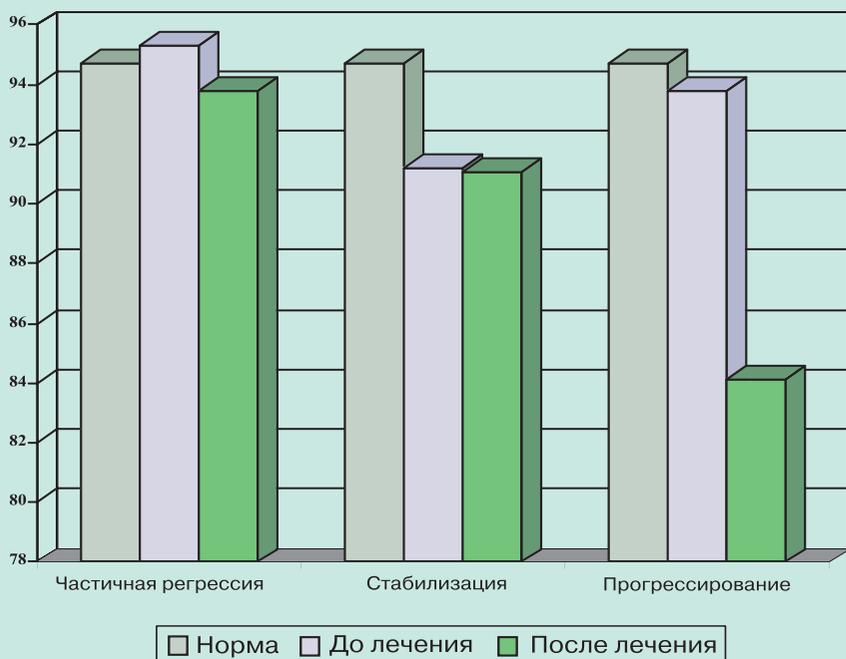


Рисунок 3. Динамика антигена CD50 у больных раком желудка

табином и цисплатином. Гемцитабин и цисплатин вводились на 8-й день после начала инъекций канглайта (гемцитабин назначали еще в 15 день). Доза канглайта была увеличена до 300 мл (инфузия 2,5 часа выполнялась 5 раз в неделю в течение 3 недель). Доза гемцитабина составляла 1250 мг/м<sup>2</sup> в 8 и 15 дни, а цисплатина 75 мг/м<sup>2</sup> в 8 день.

Хотя при химиотерапии на фоне лечения КЛТ динамика иммунологических показателей не так выражена, как при последовательном употреблении КЛТ и химиотерапии, все же более чем у 66% больных отмечена стимуляция Т-лимфоцитов (CD3, CD5, CD7), HLA-DR, NK-клеток (CD-16). Число лимфоцитов, экспрессиру-

ющих антигены CD50 и CD95 были в пределах нормы после лечения. Применение КЛТ способствовало возрастанию функциональной активности NK-клеток (рисунок 2).

Таким образом, применение канглайта и комбинации гемцитабина с цисплатином по непосредственным результатам приводило к стимуляции большинства параметров, характеризующих иммунологический статус.

В следующем исследовании представлены данные по изучению иммунологического статуса 18 больных раком желудка, получивших 2 курса КЛТ в режиме ELF (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> 19-21 день, этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> 19-21 день, лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup> 19-21 день) с интервалом 7 дней, показано, что у больных с частичной регрессией опухоли или стабилизацией процесса по окончании лечения возрастало до нормальных значений или оставалось на нормальном уровне число Т-лимфоцитов (CD3, CD5, CD7, CD4), в то время как у больных с прогрессированием заболевания их количество значительно снижалось. Следует подчеркнуть, что экспрессия антигена CD50 у больных с частичной регрессией опухоли или стабилизацией оставалась в пределах нормы, а у больных с прогрессированием резко снижалась (рисунок 3).

Таким образом, Канглайт при монотерапии способствует стимуляции Т-клеточного звена иммунитета, функциональной активности NK-клеток, активационных антигенов. У больных НМРЛ, переживших 300 дней, при монотерапии Канглайтом отмечалось повышение CD4+ клеток, в то время как у больных, проживших менее 150 дней, количество CD4+ клеток снижалось и резко повышалось количество CD8+ клеток. Последовательное и/или одновременное применение Канглайта и химиотерапии предотвращает иммуносупрессию и стимулирует активность NK-клеток.

Применение Канглайта препятствует развитию иммунодепрессии на фоне агрессивной химиотерапии.

**Опыт клинического применения в Китае наглядно показывает, что КЛТ обладает существенной эффективностью при лечении различных видов опухолей, таких как карциномы легких, печени, желудка и молочной железы. В то же время он стимулирует иммунный ответ и улучшает качество жизни: в комбинации с лучевой и химиотерапией и вспомогательной терапией КЛТ демонстрирует значительное увеличение терапевтического эффекта и уменьшение токсического действия химиотерапии.**

**Список литературы:**

1. Yang Hua et al. Collection of the Studies Kanглаite Injection Against Tumor. Zhejiang University Press, Zhejiang, 1998, 110-114.
2. Zheng Shu et al. Collection of the Studies Kanглаite Injection Against Tumor Zhejiang University Press, Zhejiang, 1998, 115-118.
3. Zhang Liang et al. Effect of Kanглаite Injection on Angiogenesis. Journal of Oncology, 2000, 20 (4):313-314.