

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

პაატა ხორავა

ბაქტერიული ვაქცინების ანტიბლასტომური ეფექტის  
გავლენა ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე

14. 00. 14 - ონკოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის  
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი

2006 წელი

ნაშრომი შესრულებულია საქართველოს რესპუბლიკის პროფ. ა. ღვამიჩავას  
სახელობის ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრში

სამეცნიერო ხელმძღვანელები - რევაზ გაგუა, მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი.  
- ნათელა თურქია, მედიცინის მეცნიერებათა  
კანდიდატი .

ოფიციალური ოპონენტები - ვლადიმერ კუჭავა, მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი (14.00.14).  
- ზაზა ზარქუა, მედიცინის მეცნიერებათა  
კანდიდატი (14.00.14).

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის ----- სთ-ზე  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში სადისერტაციო  
საბჭოს m.14.10 № 5 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზ. 33)

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო  
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზ. 29)

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის -----

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი  
პროფესორი

თ. ჩიქოვანი

ТБИЛИССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

Паата Хорава

**ВЛИЯНИЕ АНТИБЛАСТОМНОГО ЭФФЕКТА БАКТЕРИАЛЬНЫХ  
ВАКЦИН НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ**

14.00.14 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Тбилиси

2006

Работа выполнена в Онкологическом Национальном Центре Грузии

Научные руководители - Реваз Гагуа, доктор медицинских наук,  
профессор.  
- Н. Туркия, кандидат медицинских наук,

Официальные оппоненты - Владимир Кучава, доктор медицинских наук,  
профессор (14.00.14).  
- Заза Заркуа, кандидат медицинских наук,  
(14.00.14).

Защита диссертации состоится ----- 2006 г.----- часа,  
на заседании диссертационного совета m.14.10 № 5 в Тбилиском  
государственном медицинском университете (0177, Тбилиси , пр.Важа  
Пшавела № 33).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тбилиского  
Государственного медицинского университета (0160, Тбилиси,  
пр.Важа Пшавела №29).

Автореферат разослан ----- 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Т. Чиковани

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

### პრობლემის აქტუალობა:

საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ ქირურგიული მკურნალობა და ქიმიო-რადიოთერაპია ონკოლოგიური პაციენტების ისედაც დაქვეითებულ იმუნურ სისტემას კიდევ უფრო თრგუნავენ. ეს პრობლემა განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს გავრცელებული სიმსივნეების მკურნალობისას, რომლის დროსაც ლეიკოპენიისა და აგრანულოციტოზის ფონზე განვითარებული ინტერკურენტული მიკრობული გართულებებით გამოწვეული სიკვდილიანობა ძირითადი დაავადების გენერალიზაციით განპირობებულ ლეტალობას უტოლდება. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ანტიბიოტიკების დიდი დოზების ხანგრძლივი გამოყენება თავის მხრივ ხელს უწყობს სიმსივნური პროცესის გენერალიზაციას. დოზის მალიმიტირებელი თვისებების გამო, ხშირად გაძნელებულია სხივური და მედიკამენტური მკურნალობის სრულიად ჩატარება (მიელოდეპრესია, კარდიო-, ნეფრო-, ჰეპატო-, ნეირო-, მუკოტოქსიურობა).

სამწუხაროდ, თანამედროვე იმუნური პრეპარატები ერთის მხრივ მათი სიმძირისა და ტოქსიკურობის, მეორე მხრივ სიმსივნეანი ავადმყოფების ორგანიზმის იმუნური რეაქციების უმართავობის გამო ძნელად ინერგება კლინიკურ პრაქტიკაში.

ძველი თაობის იმუნური პრეპარატებიდან BCG და B.corin-parvum ვაქცინების გამოყენება ონკოლოგიაში შეზღუდულია იმის გამო, რომ ისინი ცოცხალი მიკრობული პრეპარატებია, T-უჯრედოვანი სტიმულატორები და მათი ორგანიზმში შეყვანა ხშირად უმართავ პროცესებს იწვევს: ზოგჯერ სიმსივნისაწინააღმდეგო იმუნიტეტის ფაქტორები გამოვლინდება, ზოგჯერ კი სიმსივნური პროცესის პროგრესირება ხდება. რაც შეეხება პიროგენალს, პროდიგიოზანსა და ზიმოზანს, ისინი T-დამოუკიდებელი ანტიგენებია, რომლებიც ძირითადად იწვევენ მაკროფაგული სისტემისა და ჰუმორული იმუნიტეტის ფაქტორების გაძლიერებას, მაგრამ მაღალი ტოქსიკურობის გამო მათ ონკოლოგიურ პრაქტიკაში ფართო გამოყენება ვერ ჰპოვეს.

თანამედროვე პირობებში უპირატესობა ენიჭება ახალ ბაქტერიულ პრეპარატებს - სტაფილოკოკურ ანატოქსინს, ფსევდომონას, პროტეუსისა და კლებსიელას ვაქცინებსა და სხვა კომბინირებული პრეპარატებს, რომლებიც მოწოდებულია ჰოსპიტალური ინფექციების პროფილაქტიკისათვის. ისინი მაღალი ანტიმიკრობული ეფექტურობითა და ნაკლები ტოქსიკურობით გამოირჩევიან; ამავე დროს, კარგად გამოხატული ორგანიზმის არასპეციფიკური რეზისტენტობის მასტიმულირებელი ეფექტი აქვთ. მათი მოქმედების ხანგრძლივობა რამდენიმე თვით განისაზღვრება და უმართავი იმუნური პროცესები თავიდანაა აცილებული.

აქედან გამომდინარე, ნათლად ჩანს გასუფთავებული სტაფილოკოკური ანატოქსინის, ფსევდომონასა და პროტეუსის ვაქცინების, მათი შემადგენლობით

კონსტრუირებული კომპლექსური პრეპარატების პროფილაქტიკური და სამკურნალო მიზნით გამოყენების აუცილებლობა ონკოლოგიური ავადმყოფების მკურნალობის პროცესში ქირურგიულ, სხივურ და მედიკამენტურ მეთოდებთან ერთად, რადგან ერთის მხრივ ხდება ორგანიზმის ზოგადი იმუნომოდულაცია, მეორე მხრივ – სპეციფიკური ანტიმიკრობული გართულებების პროფილაქტიკა.

ჩვენს მიერ აპრობირებული პრეპარატები თავიანთი გასუფთავების ხარისხით ქიმიური ვაქცინების ჯგუფს განეკუთვნებიან, რომლებიც მაქსიმალურადაა გაწმენდილი ტოქსიკური კომპონენტებისაგან და უპირატესად სპეციფიკური ანტიინფექციური იმუნიტეტის სტიმულაციისათვისაა მოწოდებული. ამასთანავე, პრეპარატების პოლისაქარიდული ბუნებიდან გამომდინარე, მათი გამოყენება ორგანიზმის არასპეციფიკურ რეზისტენტობაზე ზემოქმედებისათვისაც შესაძლებელია, რაც ონკოლოგიაში ორმაგ დატვირთვას იძენს.

ამ მიმართულებით ახალი თაობის ნაკლებად ტოქსიკური ბაქტერიული პოლისაქარიდების გამოყენება, რომლებიც ერთდროულად მიმართულია სპეციფიკური და ანტიბაქტერიული იმუნიტეტის სტიმულაციისა და ორგანიზმის არასპეციფიკური რეზისტენტობის გაზრდისკენ, ონკოლოგიურ დაავადებათა მკურნალობის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ასპექტია.

**კვლევის მიზანი და ამოცანები.** კვლევის მიზანია ონკოლოგიური ავადმყოფების მკურნალობის უახლოესი და შორეული შედეგების გაუმჯობესება ბაქტერიული პოლისაქარიდების გამოყენებით .

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დასახული იყო შემდეგი ამოცანების გადაჭრა:

- 1) ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისაწინააღმდეგო პრევენციული და სამკურნალო ეფექტის შესწავლა.
- 2) ექსპერიმენტში მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისაწინააღმდეგო ადიუვანტური ეფექტის დადგენა მონო- და პოლიქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში.
- 3) იმუნიზაციის სხვადასხვა სქემებისა და მეთოდების ადიუვანტური ეფექტის გავლენის (ქიმიოპრეპარატებთან კომბინაციაში) შესწავლა მკურნალობის უშუალო და შორეულ შედეგებზე.

**მეცნიერული სიახლე.** ექსპერიმენტულ მასალაზე დაყრდნობით პირველად იქნა წარმოდგენილი ბაქტერიული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმების სიმსივნისაწინააღმდეგო პრევენციული და სამკურნალო ეფექტი და ადიუვანტური მოქმედება სიმსივნეთა მონო- და პოლიქიმიოთერაპიულ მკურნალობაში.

ამ მიზნით შემუშავებულია ვაქცინაციის რაციონალური სქემები.

**დისერტაციის დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები:**

- 1) მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისაწინააღმდეგო პრევენციული და სამკურნალო ეფექტის გავლენა ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე.
- 2) მონო- და პოლიქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისაწინააღმდეგო ადიუვანტური ეფექტის დადგენა.
- 3) მკურნალობის უშუალო და შორეულ შედეგებზე იმუნიზაციის სხვადასხვა სქემებისა და მეთოდების ადიუვანტური ეფექტის გავლენა.

**ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება.** მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის ზემოქმედების შედეგად განხორციელდა ადგილობრივი (ქსოვილოვანი) და სისტემური იმუნიტეტის ფაქტორთა რეაბილიტაცია.

**პრაქტიკაში დანერგვა.** დანერგილია ონკოლოგიურ კლინიკაში ავადმყოფთა ქირურგიული და მედიკამენტური მკურნალობის უშუალო და შერეული შედეგების გასაუმჯობესებლად.

**ნაშრომის აპრობაცია :** ნაშრომმა გაიარა აპრობაცია პროფ ა.ღვამიჩავას სახელობის ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრის, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის, სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის ონკოლოგიის კათედრის თანამშრომლების გაერთიანებულ კონფერენციაზე და რესპუბლიკის ონკოლოგთა საზოგადოების სამეცნიერო სხდომაზე. ნაშრომის ფრაგმენტები მოხსენებულია და პოსტერის სახით წარდგენილია :

- მედიკოსთა საერთაშორისო სამეცნიერო-პრაქტიკულ სკოლა-კონფერენციაზე (თბილისი-ქობულეთი 2004).
- International Seminar : Perspective of usage of bacteriophages preparations for prevention and treatment of infections caused by pathogenic and conditioned pathogenic microorganisms (Tbilisi 2005)

**პუბლიკაციები:** სადისერტაციო ნაშრომის ირგვლივ სსეს-ის მიერ დამტკიცებულ პერიოდულ ლიტერატურაში და სამეცნიერო კრებულებში გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო შრომა.

**დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა:** დისერტაცია წარმოდგენილია 102 ნაბეჭდ გვერდზე. შედგება შესავლის, ლიტერატურის მიმოხილვის, კვლევის მასალისა და მეთოდების, საკუთარი კვლევების, მასალის განსჯის, დასკვნებისა და პრაქტიკული რეკომენდაციებისაგან. ილუსტრირებულია 10 ცხრილითა და 16 დიაგრამით. ლიტერატურის სია მოიცავს 144 წყაროს.

## **შრომის შინაარსი**

**კვლევის მასალა და მეთოდები:** 1998 წლიდან აღვამიჩავას სახელობის ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრის ქიმიური კანცეროგენების ლაბორატორიასა და მასთან არსებულ ვივარიუმში მიმდინარეობდა ამ ვაქცინების ანტიბლასტომური თვისებების დადგენა. შესწავლილია T-დამოუკიდებელი პროტეუსის ვაქცინის, გასუფთავებული სტაფილოკოკური ანატოქსინის, კომპლექსური სტაფილოკოკ-პროტეუსის დივაქცინის, სტაფილოკოკ-პროტეუსი-ეშერიხია-კლებსიელა ტეტრავაქცინისა და მათი შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმების ანტიბლასტომური პრევენციული და სამკურნალო ეფექტი. ასევე, აღნიშნული მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმების სიმსივნისსაწინააღმდეგო ადიუვანტური ეფექტი მონო- და პოლიქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში.

ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ 3-3,5 თვის უჯიშო (არახაზოვანი) თეთრი თაგვები (18-20გრ. მასით) და ვირთაგვები (100-120გრ. მასით). ცხოველთა რაოდენობამ 300 ვირთაგვა და 150 თაგვი შეადგინა. ექსპერიმენტისთვის შერჩევის შემდეგ 10-14 დღის განმავლობაში ცხოველებს ვივარიუმში საკარანტინო რეჟიმში, სქესის მიხედვით ვათავსებდით. თითოეულ ცხოველზე ვადგენდით ინდივიდუალურ ოქმს. ცხოველები ერთნაირი კვებისა და მოვლის პირობებში იმყოფებოდნენ.

კვლევებს ვაწარმოებდით ერლიხის ადენოკარცინომის (EAT, ასციტური ვარიანტი), M-1 (პოლიმორფულუჯრედოვანი სარკომა) და S-45 (თითისტარაუჯრედოვანი სარკომა) სიმსივნური შტამების გამოყენებით. ერლიხის ადენოკარცინომის ინოკულაციას ვახდენდით თაგვებში ინტრაპერიტონულად, ხოლო M-1 და S-45-ს კი - ვირთაგვებში კანქვეშ, ბექქვეშა მიდამოში. ქიმიოპრეპარატებისა და ვაქცინების ინექცია კეთდებოდა ასევე მუცლის ღრუში.

ცდები ჩავატარეთ ექსპერიმენტულ ქიმიოთერაპიაში ფართოდ გამოყენებული მეთოდებით. ვაქცინების, ქიმიოპრეპარატებისა და მათი კომბინაციის სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტზე ვმსჯელობდით სიმსივნის წარმოქმნის სიხშირით, სიმსივნური ზრდის დამუხრუჭებით, ცხოველთა წონის ცვლილებით, ასციტური სითხის შემცირებითა და ცხოველთა სიცოცხლის გახანგრძლივების მაჩვენებლის ცვლილებით.

მიღებული შედეგები დამუშავებული იყო ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდებით, ხოლო ცალკეულ ჯგუფში მონაცემთა შორის სხვაობათა სარწმუნოობა განისაზღვრებოდა სტიუდენტის t-კრიტერიუმით.

## **მიღებული შედეგები და მათი განსჯა.**

**პროტეუსის ვაქცინის, სტაფილოკოკური ანატოქსინისა და მათი კომპლექსური დივაქცინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო მონოთერაპიული პრევენციული და სამკურნალო ეფექტი**



I სერიაში შევისწავლეთ პროტეუსის ვაქცინისა და სტაფილოკოკური ანატოქსინის სიმსივნისაწინააღმდეგო პრევენციული ეფექტი. პირველი ჯგუფი საკონტროლო იყო, ოთხი კი საკვლევი (ძირითადი). II-V საკვლევ ჯგუფებში, 5 დღის ინტერვალით ჩატარდა სამჯერადი ვაქცინაცია და ბოლო ინექციიდან მეოთხე დღეს მოხდა EAT-ის სიმსივნური შტამის ინტრაპერიტონული ინოკულაცია. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს, ასევე 5 დღის ინტერვალით, სამჯერადად, ფიზიოლოგიური ხსნარის (პლაცებო) ინექცია გაუკეთდათ. საცდელ ცხოველებად აყვანილი იყო უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები. ინოკულატში სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა 6 მილიონი იყო. ხუთივე ჯგუფში ორმოცდაათივე ცხოველს (100%) ინოკულაციის შემდეგ სიმსივნე განუვითარდა.

ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ ოთხივე საკვლევ ჯგუფში ინტოქსიკაციის მკვეთრად გამოხატული კლების ფონზე, ასციტური სითხის შემცირებისა და სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის მატების პროცენტული მაჩვენებელი გაიზარდა. II და III საკვლევ ჯგუფებში ასციტური სითხის შემცირების საერთო მაჩვენებელი 16%-ია, ხოლო სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 10,5%-ით მატულობს. IV და V საკვლევ ჯგუფებში კი შესაბამისად 9,3% და 5,5% დაფიქსირდა. V ჯგუფში 2 ( $p>0.2$ ) ცხოველში (20%) სიმსივნის სრული რეგრესი მივიღეთ.

საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, II-V საკვლევ ჯგუფებში სიცოცხლის გახანგრძლივება აღინიშნა –  $17,4\pm 1,2$  დღე (14.4%,  $t=1,38$ ,  $p>0,1$ );  $16,6\pm 0,4$  დღე (6,6%,  $t=0,97$ ,  $p>0,2$ );  $16,2\pm 0,36$  დღე (7.9%,  $t=0,76$ ,  $p>0,2$ ) და  $15,7\pm 0,2$  დღე ( $3.3\%t=0,28$ ,  $p>0,2$ ) შესაბამისად. საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი  $15,3\pm 0,94$  დღეა.

საკვლევ ჯგუფებში ექსპერიმენტის საწყის ეტაპზე დაფიქსირებული მასის ჭარბი მატება აღინიშნა, შესაბამისად 47,9% ( $t=7,06$ ;  $p<0,001$ ), 42,48% ( $t=8,63$ ,  $p<0,001$ ), 47% ( $t=6,95$ ,  $p<0,001$ ) და 47,4%-ით ( $t=6,72$ ,  $p<0,001$ ). საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი მხოლოდ 32,8%-ია ( $t=1,86$ ,  $p>0,05$ ), რაც, საკვლევ ჯგუფებში ბაქტერიული ვაქცინების დეზინტოქსიკაციურ ეფექტზე მიუთითებს.

აღსანიშნავია ისიც, რომ ინოკულატში სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა 6 მილიონი იყო და ამ ფაქტორმა ასციტური სითხის შემცირებისა და სიცოცხლის გახანგრძლივების შედარებით დაბალი მაჩვენებლის დაფიქსირებაში გადამწყვეტი როლი ითამაშა.

II სერიაში შესწავლილი იყო პროტეუსის ვაქცინის, სტაფილოკოკური ანატოქსინისა და სტაფილოკოკ-პროტეუსის დივაქცინის პრევენციული სიმსივნისაწინააღმდეგო მონოთერაპიული ეფექტი. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, სამი - საკვლევი (ძირითადი). საკვლევ ჯგუფებში 5 დღის ინტერვალით ჩატარდა სამჯერადი ვაქცინაცია და ბოლო ინექციიდან მეხუთე

დღეს EAT-ის სიმსივნური შტამის ინტრაპერიტონული ინოკულაცია. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში, ასევე 5 დღის ინტერვალით, სამჯერადად, გაკეთდა ფიზიოლოგიური ხსნარის (პლაცებო) ინექცია. ჩღები ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვანი) თავგებზე. ოთხივე ჯგუფში ორმოცივე ცხოველს (100%) ინოკულაციის შემდეგ სიმსივნე განუვითარდა. წინა სერიისგან განსხვავებით, სადაც სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა 6 მილიონი იყო, ინოკულატში სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა ამჯერად 3 მილიონი იყო. ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ სამივე საკვლევ ჯგუფში ინტოქსიკაციის კლების ფონზე სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის მატების პროცენტული მაჩვენებელი გაიზარდა და მან შესაბამისად  $14,2 \pm 1,2$  (18%,  $t=0,48$ ,  $p>0,2$ );  $16,3 \pm 0,3$  (31,7%,  $t=3,81$ ,  $p<0,005$ ) და  $15,5 \pm 1,29$  დღე (27%,  $t=1,38$ ,  $p>0,1$ ) შეადგინა.

საკვლევ ჯგუფებში აღინიშნა ექსპერიმენტის საწყის ეტაპზე დაფიქსირებული მასის ჭარბი მატება, შესაბამისად 41,5% ( $t=4,89$ ,  $p<0,001$ ), 47,4% ( $t=10,59$ ,  $p<0,001$ ) და 40,2%-ით ( $t=2,47$ ,  $p<0,05$ ). საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი 31,3%-ია ( $t=5,23$ ,  $p<0,001$ ). ცდის დასასრულისთვის, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, საკვლევ ჯგუფებში წონის მატებამ შესაბამისად 12,2%, 12,2% და 11,2% შეადგინა, რაც საკვლევ ჯგუფებში ბაქტერიული ვაქცინების დეზინტოქსიკაციურ ეფექტზე მიუთითებს.

III სერიაში შესწავლილია პროტეუსის ვაქცინის, სტაფილოკოკური ანატოქსინისა და დივაქცინის (პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსი) პრევენციული სიმსივნისაწინააღმდეგო მონოთერაპიული ეფექტი. ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვანი) ვირთავებზე, სიმსივნური შტამის სახით Sa-45 იყო გამოყენებული, რომლის ინოკულაციაც კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში ხდებოდა. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, სამი - საკვლევ (ძირითადი). სამჯერადი ვაქცინაციის შემდეგ ბოლო ინექციიდან 31-ე დღეს განხორციელდა Sa-45 -ის სიმსივნური შტამის ინოკულაცია. ორმოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა სიმსივნე.

II და III საკვლევ ჯგუფში ვაქცინაციის სიმსივნისაწინააღმდეგო პრევენციული დადებითი ეფექტი დადასტურდა - შესაბამისად აღინიშნა სიმსივნის ზრდის 34,4%-ითა ( $t=3,17$ ,  $p<0,01$ ) და 25,8%-ით ( $t=1,86$ ,  $p>0,05$ ) დამუხრუჭება და სიცოცხლის 60%-ითა ( $t=8,66$ ,  $p<0,001$ ) და 44%-ით ( $t=6,35$ ,  $p<0,001$ ) გახანგრძლივება. IV საკვლევ ჯგუფში ათივე ცხოველს განუვითარდა მცირე ზომის (<1სმ<sup>3</sup>) სიმსივნეები და ინოკულაციიდან მე-60 დღისთვის 90% შემთხვევაში რეზორბცია დაფიქსირდა .

დაკვირვების 36-ე დღისთვის II და III საკვლევ ჯგუფში სიმსივნური ზრდა შესაბამისად 21,4% ( $t=1,28$ ,  $p>0,2$ ) და 45,2% ( $t=3,09$ ,  $p<0,005$ ) დაფიქსირდა, ხოლო დაკვირვების 54-ე დღისთვის კი - 34,4% ( $t=3,17$ ,  $p<0,01$ ) და 25,8% ( $t=1,86$ ,  $p>0,05$ ).

საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, II და III საკვლევ ჯგუფებში სიცოცხლის გახანგრძლივება აღინიშნა  $-77,8 \pm 2,74$  (63.2%,  $t=8,66$ ,  $p<0,001$ ) და

69,2±2,6 დღე (22.4%  $t=6,35$ ,  $p<0,001$ ) შესაბამისად. საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი 48,67±1,98 დღეა.

პროტეუსის ვაქცინის, სტაფილოკოკური ანატოქსინისა და დივაქცინის (პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსი) მკვეთრად გამოხატული პრევენციული სიმსივნისაწინააღმდეგო მონოთერაპიული დადებითი შედეგები მათ აშკარა ეფექტურობაზე მიუთითებს. განსაკუთრებით აღსანიშნავია კომპლექსური დივაქცინის პრევენციული ეფექტი, სადაც აბსოლუტურ უმრავლეს შემთხვევაში სიმსივნეთა უკუგანვითარება დაფიქსირდა.

IV სერიაში შესწავლილი იყო ბივაქცინის (პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსი) პრევენციული სიმსივნისაწინააღმდეგო ეფექტი.

პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, ხოლო მეორე - საკვლევი (ძირითადი). ჩავატარეთ სამჯერადი ვაქცინაცია და ბოლო ინექციიდან მეორმოცე დღეს Sa-45-ის სიმსივნური შტამის ინოკულაცია მოვახდინეთ. სიმსივნე საკონტროლო ჯგუფის ათივე ცხოველს (100%) განუვითარდა. საკვლევი ჯგუფის 30 ვირთავიდან 7-ს (23%) სიმსივნე აეცრათ, ხოლო 23-ს (77%;  $p<0,001$ ) სიმსივნე არ განუვითარდა. ეს კიდევ ერთხელ მიუთითებს კომპლექსური ვაქცინის (პროტეუსის ვაქცინისა და სტაფილოკოკური ანატოქსინის კომპლექსი) მკვეთრად გამოხატულ ანტიბლასტომურ პრევენციულ ეფექტზე.

V სერიაში შესწავლილი იყო პროტეუსის ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული ეფექტი. სერია ორი ჯგუფისგან შედგებოდა: პირველი იყო საკონტროლო, მეორე - საკვლევი (ძირითადი). სიმსივნური შტამის სახით გამოყენებული იყო ერლიხის ასციტური კარცინომა, რომლის ინოკულაციასაც ინტრაპერიტონულად ვახდენდით. საცდელ ცხოველებად გამოყენებული იყო უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები. ინოკულაციის შემდეგ ორივე ჯგუფში სიმსივნე ოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა. თაგვების მუცლის ღრუში ჰიპერიმუნური პლაზმა სიმსივნის ინოკულაციიდან რამოდენიმე წუთში შეგვყავდა. ინოკულატი და ჰიპერიმუნური პლაზმა 0,4-0,4 მლ იყო, ხოლო სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა კი 3 მილიონი. ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ პროტეუსის ჰიპერიმუნური პლაზმას მცირედ გამოხატული ანტიბლასტომური ეფექტი გააჩნია და იგი სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობას 9,4 %-ით აუმჯობესებს: კერძოდ, საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 11,7±0,68 დღე იყო, საკვლევ ჯგუფში - 12,8±0,56 დღე ( $t=1,25$   $p>0,2$ ).

VI სერიაში შევისწავლეთ პროტეუსის, სტაფილოკოკისა და მათი კომპლექსური ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, სამი კი საკვლევი (ძირითადი). საცდელ ცხოველებად ავიყვანეთ უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები. სიმსივნური შტამის სახით გამოყენებული იყო ერლიხის ასციტური კარცინომა, რომლის ინოკულაციაც ინტრაპერიტონულად

ხდებოდა. ინოკულაციის შემდეგ ოთხივე ჯგუფში ორმოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა სიმსივნე. მუცლის ღრუში სიმსივნის ინოკულაციის შემდეგ რამოდენიმე წუთში ჰიპერემუნური პლაზმა შეგვყავდა. ინოკულატი და ჰიპერემუნური პლაზმა შესაბამისად 1.0 და 0,5 მლ იყო, ხოლო სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა - 3 მილიონი.

საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა  $16,7 \pm 0,58$  დღე იყო, II, III და IV საკვლევ ჯგუფებში სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობამ შესაბამისად  $20,3 \pm 0,7$  დღე ( $t=3,96$   $p<0,01$ );  $20,2 \pm 0,84$  ( $t=2,46$   $p<0,01$ ) და  $20,5 \pm 0,35$  ( $t=2,71$   $p<0,01$ ) შეადგინა და საკონტროლოსთან შედარებით ამ მაჩვენებლის 18,2%, 18,2% და 21,1%-ით გაზრდა დაფიქსირდა.

მიუხედავად იმისა, რომ ჰიპერემუნური პლაზმა ინტრაპერიტონულად ერთჯერადად იყო შეყვანილი, ეს მაჩვენებელი თითქმის ორჯერ აჭარბებს წინა სერიაში მიღებულ შედეგს, გამომდინარე იქიდან, რომ ჰიპერემუნური პლაზმის დოზა 25%-ით იქნა გაზრდილი (0,4 მლ-დან 0,5 მლ-მდე); შესაბამისად გაიზარდა მათი სიმსივნის საწინააღმდეგო მონოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი.

VII სერიაში შევისწავლეთ პროტეუსის ჰიპერემუნური პლაზმის სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული ეფექტი და იგი ციკლოფოსფანის მონოქიმიოთერაპიულ ანტიბლასტომურ ეფექტს შევადარეთ. სამი გჯუფიდან პირველი იყო საკონტროლო, ორი საკვლევი (ძირითადი). საცდელ ცხოველებად უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები ავიყვანეთ. სიმსივნური შტამის სახით ერლიხის ასციტური კარცინომა გამოვიყენეთ, რომლის ინოკულაციაც ინტრაპერიტონულად ხდებოდა. ინოკულაციის შემდეგ სამივე ჯგუფში სამოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა სიმსივნე. ჰიპერემუნური პლაზმა (0,5 მლ) თაგვების მუცლის ღრუში სიმსივნის ინოკულაციიდან მე-7 და მე-14 დღეს შეგვყავდა. ციკლოფოსფანის ინექცია კეთდებოდა ასევე ინტრაპერიტონულად 7-დან მე-14 დღის ჩათვლით (დღეში ერთხელ, 20 მგ/კგ დოზით).

ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ ორივე საკვლევ ჯგუფში, ინტოქსიკაციის შემცირების ფონზე, სიმსივნის ზრდის შეკავებისა და სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის პროცენტული მაჩვენებელი მატულობს. მეორე ჯგუფში სიმსივნის ზრდის შეკავება 29,1 %-ია ( $t=3,32$ ,  $p<0,02$ ) და სიცოცხლე 14,3%-ით ( $t=2,5$ ,  $p<0,05$ ) გახანგრძლივდა, ხოლო მესამე ჯგუფში, შესაბამისად 31,6% ( $t=6,52$ ,  $p<0,001$ ) და 15,6%-ით ( $t=2,5$ ,  $p<0,05$ ). ორივე საკვლევ ჯგუფში 3-3 ( $p>0,05$ ) შემთხვევაში სიმსივნის სრული რეზორბცია აღინიშნა. აღსანიშნავია ისიც, რომ ჰიპერემუნური პლაზმის ინტრაპერიტონული შეყვანა სიმსივნის ინოკულაციიდან VII და XIV დღეს მოვახდინეთ, ე.ი. მაშინ, როცა თაგვებს მკვეთრად გამოხატული ასციტი აღენიშნებოდათ.

ყოველივე ეს მიუთითებს პროტეუსის ჰიპერემუნური პლაზმის სიმსივნის საწინააღმდეგო მონოთერაპიულ სამკურნალო ეფექტურობაზე.

VIII სერიაში შვეისწავლეთ პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსური ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული და მის ფონზე ჩატარებული ციკლოფოსფანის მონოქიმიოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, ხოლო ორი - საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე Sa-45-ის შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულაციაც კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში ხდებოდა. ორივე საკვლევ ჯგუფში ჰიპერიმუნური პლაზმის ინტრაპერიტონული შეყვანა ხდებოდა ერთჯერადად, ინოკულაციიდან 31-ე დღეს ; ხოლო III ჯგუფში, 31-ე დღიდან 36-ე დღის ჩათვლით შეგვყავდა ციკლოფოსფანი (დღეში ერთხელ, 20 მგ/კგ დოზით). აღსანიშნავია, რომ 31-ე დღისათვის საკვლევ ჯგუფებში სიმსივნის სიდიდემ შესაბამისად 15,4 მმ<sup>3</sup> (II ჯგუფი) და 11,2 მმ<sup>3</sup> (III ჯგუფი) შეადგინა, ე.ი. მოცემულ ჯგუფებში, სიმსივნისსაწინააღმდეგო მკურნალობის დაწყებამდე, ეს მაჩვენებელი მაღალი იყო.

საკვლევ ჯგუფებში დადასტურდა კომპლექსური ჰიპერიმუნური პლაზმისა და მის ფონზე ჩატარებული ციკლოფოსფანის მონოქიმიოთერაპიული სიმსივნისსაწინააღმდეგო დადებითი სამკურნალო ეფექტი. II და III ჯგუფებში დაფიქსირდა სიმსივნის რეზორბციის 2-2 შემთხვევა ( $p>0,2$ ), ხოლო სიმსივნის ინტრატუმორული ჰემორაგია და დაწყულეობა შესაბამისად 2 ( $p>0,2$ ) და 6 ( $p<0,02$ ) შემთხვევაში. II ჯგუფის ცხოველში ექსპერიმენტის ბოლოსთვის აღინიშნა წონის მატება I და III ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, რაც ჰიპერიმუნური პლაზმის დეზინტოქსიკაციური მოქმედების შედეგია. II და III საკვლევ ჯგუფებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სიცოხლის გახანგრძლივება აღინიშნა შესაბამისად 12,9% ( $t=1,3$ ,  $p>0,2$ ) და 17,7%-ით ( $t=1,95$ ,  $p>0,05$ ). საკვლევი ჯგუფის ცხოველთა სიმსივნეთა ზრდის დამუხრუჭების მაჩვენებელმა საკონტროლოსთან შედარებით შესაბამისად 34,7% და 50,5% შეადგინა. II საკვლევ ჯგუფში ექსპერიმენტის საწყის ეტაპზე დაფიქსირებული წონის 4,6%-ით, ხოლო საკონტროლო და III საკვლევ ჯგუფის ცხოველთა ექსპერიმენტის საბოლოო ეტაპზე დაფიქსირებული წონასთან შედარებით 28,8% და 16,8% მატება აღინიშნა. ცდის დასასრულისთვის, საკონტროლო და III საკვლევ ჯგუფის ცხოველთა წონამ შესაბამისად 17,5% და 12,2%-ით იკლო. ყველაფერი ეს, II საკვლევ ჯგუფებში კომპლექსური ჰიპერიმუნური პლაზმის ზემოქმედების შედეგად ინტოქსიკაციის კლებაზე მიუთითებს, რაც III საკვლევ ჯგუფის ცხოველთან მიმართებაში არ დაფიქსირდა.

IX სერიაში შვეისწავლეთ დივაქცინის (პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსი) სიმსივნისსაწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, ხოლო მეორე - საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე Sa-45 შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულაციაც ხდებოდა კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში. ჩატარდა სამჯერადი ვაქცინაცია სიმსივნის ინოკულაციიდან III, VII და X დღეს. ინოკულაციის შემდეგ ორივე ჯგუფში ორმოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდათ სიმსივნე.

საკვლევ (ძირითად) ჯგუფში დივაქცინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო დადებითი სამკურნალო ეფექტი დადასტურდა – სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება 39% ( $t=3,66$ ,  $p<0,02$ ) და სიცოცხლის გახანგრძლივება 42,9%-ით ( $t=3,39$ ,  $p<0,005$ ). ამ ეფექტის მისაღწევად სამჯერადი ვაქცინაცია საკმარისი აღმოჩნდა. იმუნიზაციამ გავლენა იქონია ინტოქსიკაციის მოხსნაზე, რაც საკონტროლო ჯგუფში ექსპერიმენტის საწყის ეტაპზე დაფიქსირებულ წონასთან შედარებით კლებით (12,1%) გამოიხატა (დიაგრამა).

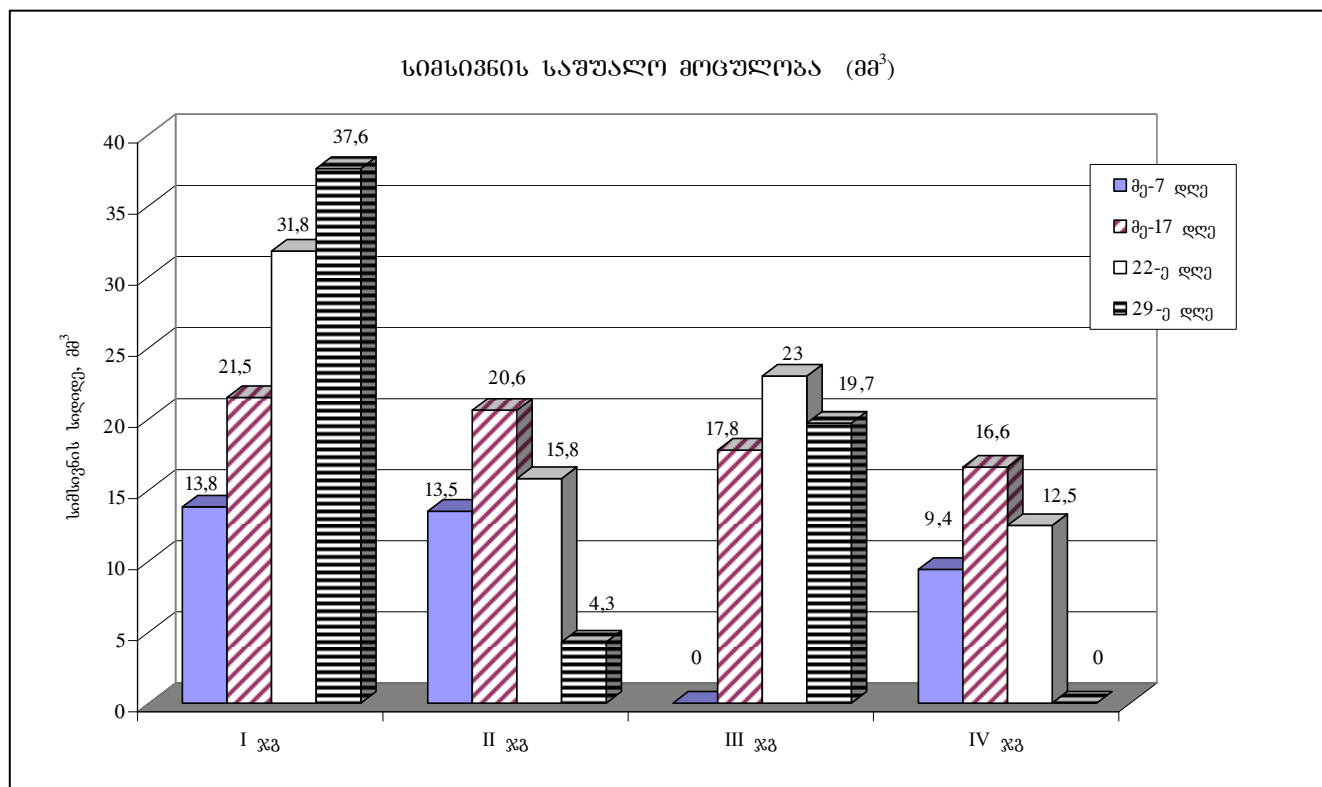
სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭებისა და სიცოცხლის გახანგრძლივების მაღალი პროცენტული მაჩვენებელი დივაქცინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო დადებით სამკურნალო ეფექტზე მიუთითებს.

### **ტეტრავაქცინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული და ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ადიუვანტური სამკურნალო ეფექტი**

X სერიაში შესწავლილი იყო ტეტრავაქცინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული და ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ადიუვანტური სამკურნალო ეფექტი. ოთხი ჯგუფიდან პირველი იყო საკონტროლო, სამი – საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე Sa-45 შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულაცია ხდებოდა კანქვეშ, ბექქვეშა მიდამოში. ოთხივე ჯგუფში ინოკულაციის შემდეგ ოთხმოცივე ცხოველს (100%) სიმსივნე განუვითარდა. ჩატარდა ქიმიოთერაპიის ორი კურსი (დოქსორუბიცინი 1,4 მგ/კგ, ვინკრისტინი 0,04 მგ/კგ, ციკლოფოსფანი 20 მგ/კგ) სიმსივნის ინოკულაციიდან მე-17 და 25-ე დღეს (II და IV ჯგ.). პრეპარატები კილოგრამ – წონაზე გადაანგარიშებით შეგვყავდა პერიტონეუმში. ვაქცინაციას ასევე მუცლის ღრუში სიმსივნის ინოკულაციიდან II, V, VII და XI დღეებში ვატარებდით (II და IV ჯგ.).

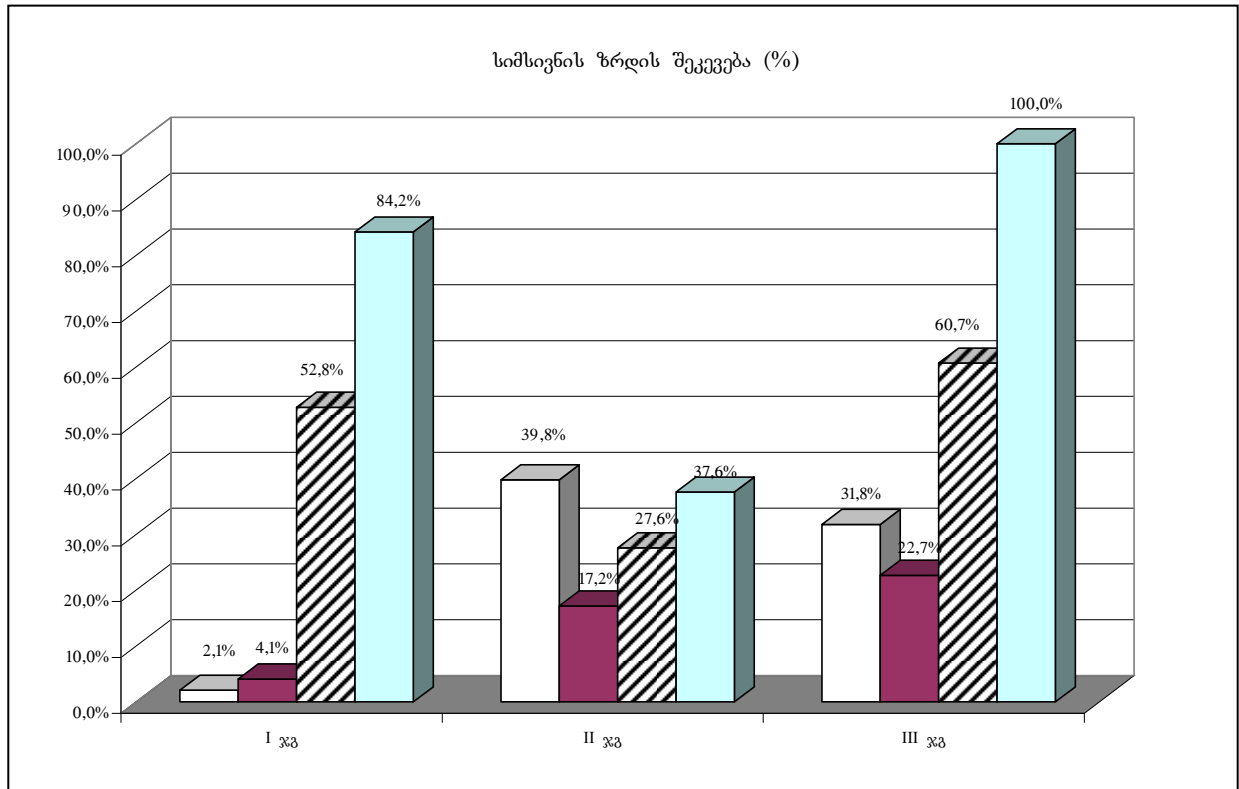
სამივე საკვლევი ჯგუფში ტეტრავაქცინის, ქიმიოპრეპარატებისა და მათი კომბინაციის მკვეთრად გამოხატული სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტი დადასტურდა, განსაკუთრებით IV ჯგუფში, სადაც სიმსივნის სრული ელიმინაცია დაფიქსირდა.

პირველ დიაგრამაზე მოცემულია სიმსივნის საშუალო მოცულობის ცვლილება დინამიკაში. საუკეთესო შედეგია მე-4 ჯგუფში, სადაც 29-ე დღისთვის ყველა ცხოველის სიმსივნეთა რეზორბცია დაფიქსირდა.



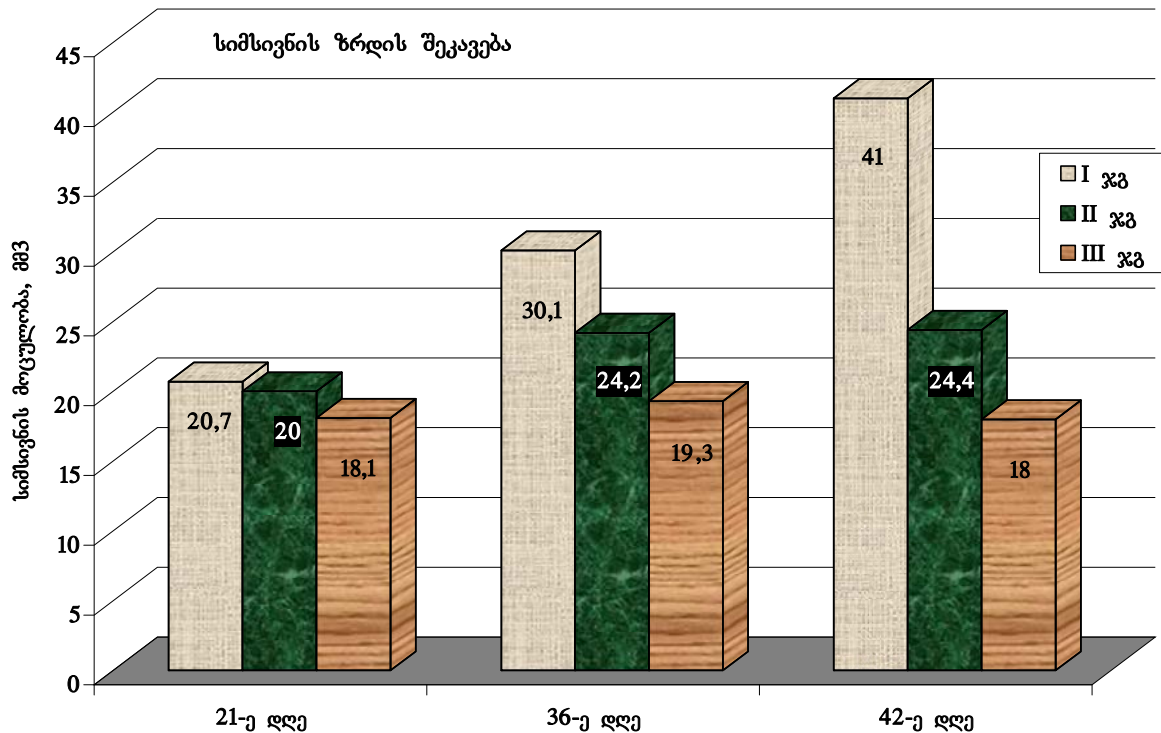
მე-2 დიაგრამაზე სიმსივნის ზრდის შეკავების პროცენტული მაჩვენებელია ასახული. IV ჯგუფში, სადაც ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ტეტრავაქცინა გამოყენებულია როგორც ადიუვანტური იმუნოლოგიური პრეპარატი, ყველა ცხოველის სიმსივნეთა რეზორბცია დაფიქსირდა და შესაბამისად სიმსივნეთა ზრდის შეკავებამ 100% შეადგინა.

აღსანიშნავია, რომ III და IV ჯგუფში 40 ცხოველიდან 7-ს (17,5%;  $p < 0,05$ ) ინოკულაციის შემდეგ ვაქცინაციის ფონზე სიმსივნე არ განუვითარდათ. II ჯგუფში 6 (30%;  $p < 0,002$ ) შემთხვევაში სიმსივნეთა რეზორბცია დაფიქსირდა, III ჯგუფში 20 ცხოველიდან 7 (35%;  $p < 0,01$ ) შემთხვევაში მცირე ზომის სიმსივნეებმა (<1 სმ) სრული უკუგანვითარება განიცადეს, ხოლო IV ჯგუფში 20 ცხოველიდან 10 (50%;  $p < 0,005$ ) შემთხვევაში ასევე სიმსივნეთა სრული რეზორბცია დაფიქსირდა.



XI სერიაში შესწავლილი იყო ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ტეტრავაქცინის ადიუვანტური სამკურნალო ეფექტი და იგი პოლიქიმიოთერაპიულ ანტიბლასტომურ ეფექტთან იყო შედარებული. სამი ჯგუფიდან პირველი იყო საკონტროლო, ხოლო ორი – საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე Sa-45 შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულაციაც ხდებოდა კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში. სამივე ჯგუფში სამოცივე ცხოველს (100%) ინოკულაციის შემდეგ განუვითარდათ სიმსივნე. ინოკულაციიდან მე-17, 24-ე და 31-ე დღეს ინტრაპერიტონულად შეყვანილი იყო ქიმიოპრეპარატები (დოქსორუბიცინი 1,4 მგ/კგ, ვინკრისტინი 0,04 მგ/კგ , ციკლოფოსფანი 20 მგ/კგ). ქიმიოპრეპარატების შეყვანამდე 2 დღით ადრე ტარდებოდა ვაქცინაცია. ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ ინტოქსიკაციის კლების ფონზე საკვლევ ჯგუფებში სიმსივნის ზრდის შეკავებისა და სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის პროცენტული მაჩვენებელი მატულობს. კერძოდ, სიმსივნის ზრდის საგრძნობი დამუხრუჭება დაფიქსირდა შესაბამისად 40% და 56%-ით.





მე-3 დიაგრამაზე სიმსივნის საშუალო მოცულობის დინამიკაში ცვლილებაა მოცემული. უკეთესი შედეგი III ჯგუფშია, სადაც ტეტრავექცინა, პოლიქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, როგორც ადიუვანტური იმუნოთერაპიული საშუალება გამოყენებული

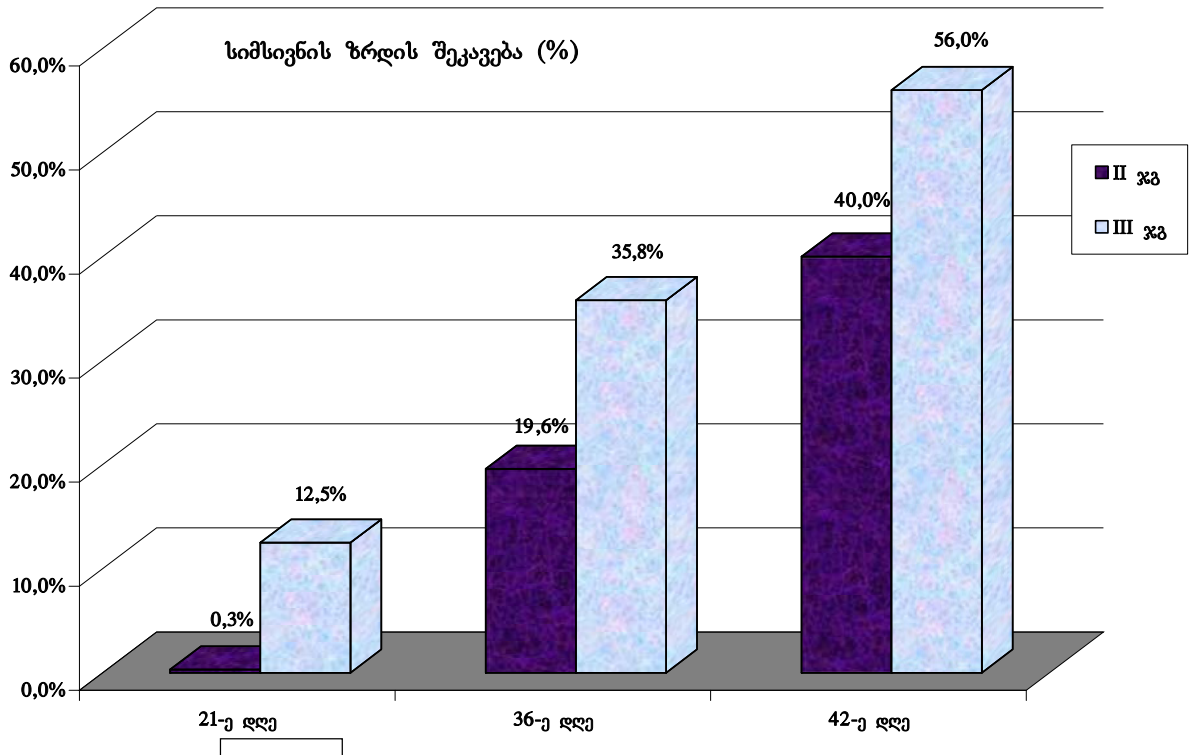
საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა  $37,9 \pm 2,1$  დღე იყო, II-III საკვლევ ჯგუფებში –  $51,2 \pm 3,7$  დღე ( $t=3,05$ ,  $p<0,01$ ) და  $62,4 \pm 0,74$  დღე ( $t=11,13$ ,  $p<0,001$ ) შესაბამისად.

დაკვირვების 42-ე დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა საშუალო წონა  $113,57 \pm 2,61$  გრ. იყო, II-III საკვლევ ჯგუფებში –  $125,7 \pm 9,4$  ( $t=1,24$ ,  $p>0,2$ ) და  $131,25 \pm 5,88$  გრ. ( $t=2,78$ ,  $p<0,02$ ) შესაბამისად;

აღსანიშნავია, რომ მესამე ჯგუფის (ტეტრავექცინისა და პოლიქიმიოთერაპიის კომბინაცია) 6 ცხოველში (33,3%;  $p<0,02$ ) მიღებულია სიმსივნეების რეზორბცია.

მე-4 დიაგრამაზე სიმსივნის ზრდის შეკავების პროცენტული მაჩვენებელია ასახული. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, საუკეთესო შედეგი აქაც III ჯგუფში დაფიქსირდა: ინტოქსიკაციის შემცირების ფონზე, სიმსივნის ზრდის შეკავებამ 56% შეადგინა.

დიაგრამა 4



ამრიგად, ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ ჰოსპიტალური ინფექციების საწინააღმდეგო ვაქცინებისა და მათი შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმების გამოყენება ონკოლოგიურ პრაქტიკაში უსაფრთხოა და არ იწვევს სიმსივნის ზრდის სტიმულაციას. მათი ზემოქმედება სიმსივნის ორგანიზმზე პოზიტიურად აისახება და ვლინდება დეზინტოქსიკაციური და ანტიბლასტომური ეფექტით. ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე ვაქცინებისა და მათი შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმების ანტიბლასტომური ზემოქმედება მონოქიმიოთერაპიის ციტოტოქსიურ ეფექტს უახლოვდება. მათი სიმსივნეზე ზემოქმედების მექანიზმი სიმსივნური უჯრედების იმუნური კომპლექსებისგან დებლოკირებასა და უჯრედის მემბრანების განვლადობის გაძლიერებას უკავშირდება. ამიტომ, მათ არ ახასიათებთ მაკროორგანიზმზე ქიმიოთერაპიის მსგავსი ტოქსიკური ზემოქმედება (მიელოდეპრესია, კარდიო-, ნეფრო-, ჰეპატო-, ნეიროტოქსიურობა).

ბაქტერიული ვაქცინები და მათი შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმები არ შეიძლება აღქმული იყოს ქიმიოთერაპიის ალტერნატივად. სიმსივნურ უჯრედზე ზემოქმედების მექანიზმების გათვალისწინებით, მათი ქიმიოპრეპარატებთან კომპლექსში გამოყენება მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ამ უკანასკნელის შესაძლებლობებს, ხსნის მაკროორგანიზმის ინტოქსიკაციას და ქიმიოთერაპიას უფრო ეფექტურს ხდის.

## დასკვნები

1. ბაქტერიული ვაქცინებით იმუნიზაციისას პრევენციული ანტიბლასტომური ეფექტი დამოკიდებულია ინოკულირებულ სიმსივნურ უჯრედთა რაოდენობაზე. 3 მილიონი სიმსივნური უჯრედის ინოკულაციის შემთხვევაში გამოვლინდა პოზიტიური ანტიბლასტომური ეფექტი, ხოლო ორჯერ მეტი სიმსივნური უჯრედის შეყვანისას ვაქცინაციის ეფექტი განახევრდა.

2. პრევენციული ანტიმიკრობული ტიტრის მქონე ჰიპერიმუნური პლაზმის ანტიბლასტომური ეფექტი მატულობს შეყვანილი პლაზმის რაოდენობის მატებასთან ერთად და მისი მინიმალური დოზა სხეულის წონის 2,5%-ს შეადგენს. ორგანიზმში ჰიპერიმუნური პლაზმის სამკურნალო დოზის 25%-ით მეტის შეყვანის შემთხვევაში სიმსივნეიანი ცხოველების სიცოცხლის ხანგრძლივობა ორმაგდება.

3. ბაქტერიული პოლისაქარიდების პრევენციული მიზნით გამოყენება, S-45-ის შემთხვევაში (სოლიდური სიმსივნე), გაცილებით ეფექტურია, ვიდრე ასციტური ფორმის სიმსივნეების დროს. ცხოველების პროტეუსის ვაქცინით აცრისას სიცოცხლის ხანგრძლივობა 60%-ით გაიზარდა, სტაფილოკოკური ანატოქსინით აცრისას – 44%-ით, ხოლო კომპლექსური დივაქცინის გამოყენებისას აღინიშნა სიმსივნეების სრული რეზორბცია 32-დან 60 დღის განმავლობაში.

ექსპერიმენტული სიმსივნეების განვითარებაში ანტიმიკრობული ვაქცინების სახეობის გარდა, მნიშვნელობა აქვს ვაქცინაციის დამთავრებიდან სიმსივნის ინოკულაციის ვადებს: სიმსივნური უჯრედის მე-40 დღისთვის ინოკულაციისას, ავთვისებიანი სიმსივნე არ განვითარდა 77% შემთხვევაში, ხოლო 23%-ში ჩამოყალიბდა მინიმალური ზომის (<1სმ<sup>3</sup>) სიმსივნეები და ასეთი ცხოველების სიცოცხლის ხანგრძლივობა 2,5-ჯერ აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების შესაბამის მაჩვენებელს.

4. სოლიდური სიმსივნეების დროს (S-45-ის შემთხვევაში) სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება და სიცოცხლის გახანგრძლივება დივაქცინის სამკურნალო

მიზნით გამოყენებისას მიიღწევა შესაბამისად 39%-სა და 42,9%-ში. პროტეუსის ვაქცინის შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის ერთჯერადი ინექციისას სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება აღინიშნა 34.7%-ში, 20%-ში დაფიქსირდა სიმსივნის რეზორბცია, 20%-ში კი ინტრატუმორული ჰემორაგია და ნეკროზი. დარჩენილ ცხოველებში კი მოხდა 13.3%-ით სიცოცხლის გახანგრძლივება.

ამასთან ერთად, ჰიპერიმუნური პლაზმა ხასიათდება კარგი დეტოქსიკაციური ეფექტით, რაც გამოვლინდა ცხოველთა სხეულის მასის 28%-იანი მატებით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

5. ტეტრავაქცინის გამოყენება სამკურნალო მიზნით, კომპლექსურ დივაქცინასთან შედარებით უკეთეს ანტიბლასტომურ ეფექტს იძლევა: 15%-ში სიმსივნე არ განვითარდა, 30%-ში დაფიქსირდა სიმსივნის სრული რეზორბცია, ხოლო დანარჩენ 55% შემთხვევაში აღინიშნა სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება 37,6%-ით და სიცოცხლის გახანგრძლივება 43.4%-ით.

6. სიმსივნის ასციტური ფორმის დროს პროტეუსის ვაქცინით იმუნიზაციის ანტიბლასტომური ეფექტი უახლოვდება ციკლოფოსფანის სიმსივნისაწინააღმდეგო მოქმედებას: სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება შეადგენს შესაბამისად 29,1%-სა და 31,6%-ს, ხოლო სიცოცხლის ხანგრძლივობა კი 14,3%-სა და 15,6%-ს.

7. პროტეუსის ჰიპერიმუნური პლაზმით პასიური იმუნიზაციის ფონზე სოლიდური სიმსივნეების მონოქიმიოთერაპია უკეთესი ეფექტურობით გამოირჩევა, ვიდრე მხოლოდ ქიმიოთერაპია და პასიური იმუნიზაცია: აღნიშნულ ჯგუფების ცხოველებში სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭებამ შესაბამისად 50,5%, 46,4% და 34,7% შეადგინა, ხოლო სიცოცხლის ხანგრძლივობამ - 17,7%, 15,9% და 12,9% შესაბამისად.

8. ტეტრავაქცინის გამოყენების ფონზე პოლიქიმიოთერაპიის ეფექტურობა გაცილებით მაღალია, ვიდრე მხოლოდ ქიმიოთერაპიისა და აქტიური იმუნიზაციის დროს. აღნიშნული ჯგუფის (ტეტრავაქცინა + პოლიქიმიოთერაპია) ცხოველებში სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭებამ 100%-ს მიაღწია (სრული რეზორბცია), მაშინ, როცა დანარჩენ ორ ჯგუფში ამ მაჩვენებელმა შესაბამისად 59,3% და 37,6% შეადგინა.

### **პრაქტიკული რეკომენდაციები:**

1. ონკოლოგიური პაციენტები წარმოადგენენ კომპრომენტირებული იმუნური სისტემის მქონე კონტინგენტს – დაქვეითებული აქვთ როგორც ანტიინფექციური, ისე ანტიბლასტომური დაცვა. შედეგად, ძალიან მაღალია მათში ოპერაციისა და ქიმიოთერაპიის შემდგომი ინფექციური გართულებები, რომლებიც ხშირად ლეტალური გამოსავლით მთავრდება. ამიტომ, მიზანშეწონილია ონკოლოგიურ

ავადმყოფთა მკურნალობის კომპლექსში უფრო ფართოდ იყოს გამოყენებული იმუნომოდულაცია (იმუნოთერაპია და იმუნორეაბილიტაცია), როგორც ორგანიზმის არასპეციფიკური რეზისტენტობის ასამაღლებელი, ისე სპეციფიკური სელექტიური პრეპარატებით.

2. ჰოსპიტალური ინფექციების გამომწვევ მიკრობთა საწინააღმდეგო აქტიური და პასიური იმუნიზაცია (ვაქცინები და მათი შესაბამისი კრიოპლაზმა) სიმსივნეანი ორგანიზმისთვის საზიანო არაა: მათ მიერ გამომუშავებული ანტიბაქტერიული იმუნიტეტი მართვადია, ახასიათებს გამოხატული ანტიბლასტომური ეფექტი და არ არის დაფიქსირებული სიმსივნის მასტიმულირებელი მოქმედება (აღნიშნული ვაქცინები T-დამოუკიდებელ ვაქცინებს წარმოადგენენ).

3. იმუნიზაციის ფონზე ჩატარებული ქიმიოთერაპია უფრო მეტი ეფექტურობით გამოირჩევა ვიდრე მის გარეშე ჩატარებული მკურნალობა. სელექტიური მოქმედების ძვირადღირებული იმუნომოდულატორებისა და იმუნიტეტის მედიატორების (ინტერფერონები, ინტერლეიკინები) ხელმიუწვდომლობის შემთხვევაში შესაძლებელია უსაფრთხო და იაფი პრეპარატების - T-დამოუკიდებელი ბაქტერიული პოლისაქარიდების პროფილაქტიკური მიზნით ფართოდ გამოყენება.

რაც შეეხება ჰიპერიმუნურ პლაზმას, სიმვირის გამო მათი გამოყენება ლიმიტირებულია, მაგრამ შეუცვლელ პრეპარატს წარმოადგენს უკვე არსებული გართულებების სამკურნალოდ.

### **დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია**

1. P. Khorava . Evaluation of anti-blastoma effects of some bacterial vaccine in combination with chemotherapy .Annals of Biomedical Research and Education. Tbilisi, Georgia. 2004. Volume 4, Issue 3, p 147-149.
2. P. Khorava.. Investigation of anti-blastoma effects of bacterial vaccine. Annals of Biomedical Research and Education. Tbilisi, Georgia. 2005. Volume 5, Issue 1, p 28-30.
3. P. Khorava . Influence of Some Bacterial Vaccines' Preventive Anti-blastoma Effects on Experimental Malignant Tumor Growth. Annals of Biomedical Research and Education. Tbilisi, Georgia. 2005. Volume 5, Issue 4. P 251-252.
4. პ.ხორავა, რ.გაგუა, ნ.თურქია, რ.ღვამიჩავა. ტეტრავაქცინის ანტიბლასტომური ეფექტის შესწავლა ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში. თსსუ-ის შრომათა კრებული. თბილისი, 2006წ. ტ. XLI, გვ. 310-312.

## Общая характеристика работы

### Актуальность темы.

Общепринято, что хирургическое лечение, радио- и химиотерапия снижают иммунный статус онкологических больных. Во время генерализации опухолевого процесса эта проблема приобретает особую важность; когда смертность, вызванная осложнениями интеркуррентными бактериями (на фоне лейкопении и агранулоцитоза) приравнивается к летальности после генерализации основного заболевания. В тоже время, надо отметить, что длительное лечение антибиотиками стимулирует опухолевый процесс. Из-за лимитирующих доз, часто затруднено полноценное радио- и медикаментозное лечение (миелодепрессия, кардио-, нефро-, гепато-, нейро- и мукотоксичность).

К сожалению, современные иммунные препараты трудно внедряются в онкологическую практику что вызвано, с одной стороны дороговизной, а с другой – неуправляемостью иммунной системы опухоленосителя.

Использование старых иммунных препаратов (BCG и вакцина B.cogin-pagvum) в онкологии ограничено, ибо это препараты живых микробов, Т-клеточные стимуляторы и при введении в организм больного, наблюдаются неконтролируемые процессы: как противоопухолевый эффект, так и прогрессия опухолевого процесса. Что касается пирогенала, продигиозана и зимозана, которые в основном стимулируют макрофаги и факторы гуморального иммунитета, из-за токсичности их применение в онкологии также ограничено.

В современных условиях, предпочтение отдается новым бактериальным препаратам: стафилококковым, протеусным, псевдомонным, клебсиеловым вакцинам и их комбинированным препаратам, которые предназначены для профилактики госпитальных инфекций. Они отличаются большой антибактериальной эффективностью и малой токсичностью. В тоже время обладают явно выраженным стимуляционным эффектом неспецифической резистентности организма.

Исходя из вышеуказанного, необходимость использования этих вакцин при лечении онкологических больных очевидна, так как, с одной стороны происходит иммуномодуляция организма, а с другой – профилактика специфических антимикробных осложнений.

Апробированные нами препараты максимально очищены от токсичных компонентов и предназначены преимущественно для стимуляции специфического антимикробного иммунитета. Исходя из природы полисахаридных препаратов, возможно их воздействие и на неспецифическую резистентность организма, что в онкологии принимает особую нагрузку.

Использование малотоксичных бактериальных полисахаридов, которые одновременно направлены на стимуляцию специфического антимикробного иммунитета и на повышение неспецифической резистентности организма - один из значимых вопросов лечения онкологических заболеваний.

Всвязи с этим, изучение антибластомного эффекта бактериальных полисахаридов представляет большой интерес.

## **Цель и задачи исследования**

Целью работы является улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения онкологических больных с применением бактериальных полисахаридов.

Всвязи с этим было намечено решение следующих задач:

1. Изучение антибластомного превентивного и лечебного эффекта микробных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм на экспериментальные опухоли.
2. Установление противоопухолевого адьювантного эффекта микробных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм в комбинации с моно- и полихимиотерапией.
3. Изучение влияния адьювантного эффекта различных режимов иммунизации на результаты лечения онкологических больных.

## **Научная новизна**

На основе экспериментального материала, впервые был представлен антибластомный превентивный и лечебный эффект микробных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм и адьювантное влияние на лечение моно- и полихимиопрепаратами.

С этой целью разработаны рациональные режимы иммунизации.

## **Основные положения, выносимые на публичную защиту**

1. Влияние противоопухолевого превентивного и лечебного эффекта микробных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм на экспериментальные опухоли.
2. Установление противоопухолевого адьювантного эффекта микробных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм в комбинации с моно- и полихимиотерапией.
3. Влияние адьювантного эффекта различных режимов иммунизации на результаты лечения онкологических больных.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате воздействия микробных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм на экспериментальных животных осуществилась реабилитация факторов местного и системного иммунитета.

## **Внедрение в практику.**

Для улучшения ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения раковых больных, внедрена иммунизация бактериальными полисахаридами в онкологической клинике.

## **Апробация работы.**

Апробация работы состоялась на совместной конференции ОНЦ им. А.Р.Гвамичава, объединенном заседании онкологов Грузии, онкологических кафедр Тбилисского

государственного медицинского университета и Тбилисской государственной медицинской академии.

Основные положения работы доложены и представлены в виде постера:

- на международной научно-практической конференции медиков (Тбилиси – Кобулет, 2004).
- International Seminar : Perspective of usage of bacteriophages preparations for prevention and treatment of infections caused by pathogenic and conditioned pathogenic microorganisms (Tbilisi 2005)

### **Публикации.**

На тему диссертации опубликованы 4 научные работы.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация представлена на 102 страницах, состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения собственных данных, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 10 таблицами и 16 диаграммами. Список использованной литературы содержит 144 наименований.

## **Содержание работы**

### **Материал и методика исследований.**

С 1998г. в лаборатории химического канцерогенеза Онкологического Национального Центра Грузии, проводились работы с целью установления противоопухолевого эффекта микробных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм. Изучен антибластомный превентивный и лечебный эффект микробных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм на экспериментальные опухоли и адьювантный эффект этих микробных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм в комбинации с моно- и полихимиотерапией.

Эксперименты проводились на 3-3,5-месячных разнополых беспородных белых крысах (с массой 100–120 г) и мышах (с массой 18–20 г) на примере асцитной опухоли Эрлиха (ЕАТ) и S–45. Аденокарциному Эрлиха вводили мышам в брюшную полость, а S–45 - крысам под кожу в подлопаточную область. Химиопрепараты, вакцины и соответствующие им гипериммунные плазмы вводили также интраперитонеально.

После подбора для эксперимента, животные в течении 10-14 дней находились на карантинном режиме в вивариуме, самки и самцы рассаживались по разным клеткам. Всех животных содержали в одинаковых условиях и на однотипном пищевом рационе, их регулярно осматривали, взвешивали.

Динамику роста опухолей контролировали по их объему. О противоопухолевом эффекте микробных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм, тетравакцины, химиопрепаратов и их комбинаций рассуждали по показателям частоты возникновения опухоли, торможения опухолевого роста, изменения массы тела животных, уменьшения количества асцитной жидкости и увеличения продолжительности жизни.

Исследования проводились методами, широко используемыми в экспериментальной химиотерапии опухолей. В качестве химиопрепаратов использовались адриабластин



1,4мг/кг, винкристин 0,04мг/кг, циклофосфан 20мг/кг. Вакцина, гипериммунная плазма и химиопрепараты применялись как в отдельности (контроль), так и в сочетании.

Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики, а достоверность разницы между отдельными группами определяли по t-критерию Стьюдента.

### **Собственные данные и их обсуждение**

#### **Противоопухолевый превентивный и лечебный эффект протейной вакцины, стафилококкового анатоксина и их комплексной дивакцины.**

В I серии был изучен противоопухолевый превентивный эффект протейной вакцины и стафилококкового анатоксина. Из пяти групп, первая была контрольной, а четыре – опытные (основные). В II–V группах, с интервалом 5-ти дней, провели трехкратную иммунизацию и на четвертый день после последней инъекции – интраперитонеальную иннокуляцию асцитной опухоли Эрлиха. В контрольной группе также, с интервалом 5-ти дней, провели трехкратную инъекцию физиологического раствора (плацебо). Эксперименты проводились на разнополых беспородных (нелинейных) белых мышах. В иннокуляте количество опухолевых клеток составляло 6 миллионов и во всех пяти группах после иннокуляции у экспериментальных животных (100 %) развились опухоли.

В результате опытов выяснилось, что в четырех опытных группах, на фоне уменьшения интоксикации, зафиксировано значительное снижение продукции асцитной жидкости и возрос процентный показатель продолжительности жизни экспериментальных животных. В II и III группах общий показатель снижения продукции асцитной жидкости составил 16%, а продолжительность жизни увеличилась на 10,5 %. В IV и V группах – соответственно на 9,3 % и 5,5 %. В V группе у двух (20 %) животных зафиксирована полная резорбция опухоли ( $p > 0,2$ ). По сравнению с контрольной (продолжительность жизни экспериментальных животных  $15,3 \pm 0,94$  день), во всех опытных группах отмечено увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных – на  $17,4 \pm 1,2$  день (+14,4 %,  $t=1,38$ ,  $p > 0,1$ ),  $16,6 \pm 0,4$  день (+6,6 %,  $t=0,97$ ,  $p > 0,2$ ),  $16,2 \pm 0,36$  день (+7,9 %,  $t=0,76$ ,  $p > 0,2$ ) и  $15,7 \pm 0,2$  день (+3,3 %,  $t=0,28$ ,  $p > 0,2$ ) соответственно.

В опытных группах, на ранней стадии эксперимента, зафиксировано увеличение массы тела животных соответственно на 47,9% ( $t=7,06$ ;  $p < 0,001$ ), 42,48% ( $t=8,63$ ,  $p < 0,001$ ), 47% ( $t=6,95$ ,  $p < 0,001$ ) и 47,4% ( $t=6,72$ ,  $p < 0,001$ ). В контрольной группе этот показатель составил 32,8 % ( $t=1,86$ ,  $p > 0,05$ ). Последние данные позволяют нам говорить о дезинтоксикационных свойствах бактериальных вакцин.

Надо отметить, что в иннокуляте количество опухолевых клеток составляло 6 миллионов и этот факт сыграл решающую роль на низкие показатели уменьшения асцитной жидкости и интоксикации, а также на продолжительность жизни экспериментальных животных.

Во II серии был изучен противоопухолевый превентивный эффект протейной вакцины, стафилококкового анатоксина и комплексной дивакцины (протейная вакцина и очищенный стафилококковый анатоксин). Из четырех групп, первая была контрольной, а три – опытные (основные). Во II–IV группах, с интервалом 5-ти дней, провели трехкратную иммунизацию и на пятый день после последней инъекции – интраперитонеальную иннокуляцию асцитной опухоли Эрлиха. В контрольной группе также, с интервалом 5-ти дней, провели трехкратную инъекцию физиологического

раствора (плацебо). Эксперименты проводились на разнополых беспородных (нелинейных) белых мышах. В инокуляте количество опухолевых клеток составляло 3 миллиона и во всех четырех группах у экспериментальных животных (100 %) после инокуляции развились опухоли.

В результате опытов выяснилось, что во всех опытных группах на фоне уменьшения интоксикации, зафиксировано (по сравнению с контрольной) увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных, что соответственно составило  $14,2 \pm 1,2$  (18%,  $t=0,48$ ,  $p>0,2$ );  $16,3 \pm 0,3$  (31.7%,  $t=3,81$ ,  $p<0,005$ ) и  $15,5 \pm 1,29$  дня (27%,  $t=1,38$ ,  $p>0,1$ ).

В опытных группах зафиксировано увеличение массы тела животных соответственно на 41.5% ( $t=4,89$ ,  $p<0,001$ ), 47.4% ( $t=10,59$ ,  $p<0,001$ ) и 40.2% ( $t=2,47$ ,  $p<0,05$ ), по сравнению с их массой на ранней стадии эксперимента. В контрольной группе этот показатель составлял 31,3 % ( $t=5,23$ ,  $p<0,001$ ). К концу опыта, по сравнению с контрольной группой, в основных группах отмечено увеличение массы тела животных соответственно на 12,2 %, 12,2 %, и 11,2 %, что указывает на дезинтоксикационные свойства бактериальных вакцин.

В III серии был изучен противоопухолевый превентивный эффект протейной вакцины, стафилококкового анатоксина и комплексной дивакцины (протейная вакцина и очищенный стафилококковый анатоксин). Эксперименты проводились на разнополых беспородных (нелинейных) белых крысах на модели опухолевого штамма Sa-45. Из четырех групп, первая была контрольной, а три – опытные (основные). После трехкратной иммунизации, на 31-ый день после последней инъекции провели инокуляцию опухоли. Во всех четырех группах у экспериментальных животных (100 %) после инокуляции развились опухоли.

Во II и III группах зафиксирован положительный противоопухолевый превентивный эффект протейной вакцины и стафилококкового анатоксина - отмечено торможение роста опухоли соответственно на 34,4% ( $t=3,17$ ,  $p<0,01$ ) и 25,8 % ( $t=1,86$ ,  $p>0,05$ ), а увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных на 60 % ( $t=8,66$ ,  $p<0,001$ ; 80-й день) и 44 % ( $t=6,35$ ,  $p<0,001$ ; 60-й день). В контрольной группе этот показатель составил 49 дней. При использовании комплексной дивакцины (протейная вакцина и очищенный стафилококковый анатоксин) наблюдается полная резорбция 90% опухолей с 32-ой по 60-ый день после инокуляции.

На 36-ой день после инокуляции во II и III группах отмечено торможение роста опухоли соответственно на 21,4% ( $t=1,28$ ,  $p>0,2$ ) и 45,2 % ( $t=3,09$ ,  $p<0,005$ ), а на 54-ый день – на 34,4 % ( $t=3,17$ ,  $p<0,01$ ) и 25,8 % ( $t=1,86$ ,  $p>0,05$ ).

При рассмотрении представленных данных видно, что протейная вакцина, стафилококковый анатоксин и комплексная дивакцина (протейная вакцина и очищенный стафилококковый анатоксин) имеют положительный противоопухолевый превентивный эффект в эксперименте на модели опухолевого штамма Sa-45. Особенно надо отметить превентивный эффект комплексной дивакцины - полная резорбция 90% опухолей.

В IV серии был изучен противоопухолевый превентивный эффект комплексной дивакцины (протейная вакцина и очищенный стафилококковый анатоксин). Эксперименты проводились на разнополых беспородных (нелинейных) белых крысах на модели опухолевого штамма Sa-45. Из двух групп, первая была контрольной, а вторая – опытная (основная). После трехкратной иммунизации, на 40-й день после последней инъекции, провели инокуляцию опухоли.

В контрольной группе у всех животных (100 %) после инокуляции развились опухоли. В опытной группе, из 30 экспериментальных животных, у 7 (23 %) после инокуляции, также развились опухоли; а у 23-х (77 % ;  $p < 0,001$ ) – прививка не удалась. Полученный результат явно указывает на положительный противоопухолевый превентивный эффект комплексной дивакцины.

В V серии был изучен противоопухолевый иммунотерапевтический эффект протейной гипериммунной плазмы. Из двух групп, первая была контрольной, а вторая – опытными (основная). Эксперименты проводились на разнополых беспородных (нелинейных) белых мышах на модели асцитной опухоли Эрлиха. В обеих группах, у всех экспериментальных животных (100 %) после инокуляции развились опухоли. Гипериммунную плазму вводили внутрибрюшинно, сразу после инокуляции опухоли. В инокуляте количество опухолевых клеток составило 3 миллиона, а объем инокулята и плазмы - 0,4-0,4 мл.

В ходе эксперимента установили, что протейная гипериммунная плазма имеет маловыраженный противоопухолевый иммунотерапевтический эффект - увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных только на 9,4% ( $t=1,25$   $p > 0,2$ ).

В VI серии был изучен противоопухолевый иммунотерапевтический лечебный эффект протейной, стафилококковой и комплексной гипериммунной плазмы. Из четырех групп, первая была контрольной, а три – опытными (основные). Эксперименты проводились на разнополых беспородных (нелинейных) белых мышах на модели асцитной опухоли Эрлиха. У всех экспериментальных животных (100 %) после инокуляции развились опухоли. Гипериммунную плазму вводили внутрибрюшинно, сразу после инокуляции опухоли. В инокуляте количество опухолевых клеток составило 3 миллионов, а объем инокулята и плазмы – 1.0 и 0,5 мл.

Во II, III и IV группах продолжительность жизни экспериментальных животных составила  $20,3 \pm 0,7$  ( $t=3,96$   $p < 0,01$ );  $20,2 \pm 0,84$  ( $t=2,46$   $p < 0,01$ ) и  $20,5 \pm 0,35$  ( $t=2,71$   $p < 0,01$ ) дней и по сравнению с контрольной группой ( $16,7 \pm 0,58$  дней), этот показатель увеличился на 18.2%, 18.2% и 21.1%.

Несмотря на то, что гипериммунная плазма была введена внутрибрюшинно однократно, противоопухолевый иммунотерапевтический лечебный эффект почти удвоился по сравнению с предыдущей серией, исходя из того, что доза гипериммунной плазмы увеличилась на 25 % (с 0,4 мл до 0,5 мл).

В VII серии был изучен противоопухолевый иммунотерапевтический эффект протейной гипериммунной плазмы и сравнили его с монокимотерапевтическим антибластомным лечебным эффектом циклофосфана. Из трех групп, первая была контрольной, а две – опытными (основные). Эксперименты проводились на разнополых беспородных (нелинейных) белых мышах на модели асцитной опухоли Эрлиха. Во всех группах у экспериментальных животных (100%) после инокуляции развились опухоли. Гипериммунную плазму (0,5 мл) вводили внутрибрюшинно на 7-й и 14-й день после инокуляции. Инъекцию циклофосфана (раз в день, 20 мг/кг) проводили также интраперитонеально с 7-й по 11-й день.

В ходе эксперимента установили, что в контрольных группах, на фоне уменьшения интоксикации, зафиксировано значительное увеличение торможения роста опухоли и возрос процентный показатель продолжительности жизни экспериментальных животных. Во второй группе отмечено торможение роста опухоли на 19,1% ( $t=3,32$ ,  $p < 0,02$ ) и увеличение продолжительности жизни на 14,3% ( $t=2,5$ ,  $p < 0,05$ ); в третьей группе - соответственно на 31,6% ( $t=6,52$ ,  $p < 0,001$ ) и 15,6 % ( $t=2,5$ ,  $p < 0,05$ ). В обеих

опытных группах у 6-ти (по 3 в каждой) ( $p > 0.05$ ) животных зафиксирована полная резорбция опухоли. Надо отметить, что гипериммунную плазму вводили внутрибрюшинно на 7-й и 14-й день после инокуляции, когда у мышей был явно выраженный асцит.

Все это указывает на выраженный противоопухолевый иммунотерапевтический лечебный эффект протейной гипериммунной плазмы, сходный с результатом антибластного лечебного эффекта циклофосфана.

В VIII серии эксперимента был изучен противоопухолевый иммунотерапевтический лечебный эффект протейной и стафилококковой гипериммунной плазмы и проведенный на этом фоне монокимиотерапевтический антибластный лечебный эффект циклофосфана. Эксперименты проводились на разнополых беспородных (нелинейных) белых крысах на модели опухолевого штамма Sa-45. Из трех групп, первая была контрольной, а две – опытные (основные). У всех экспериментальных животных (100 %) после инокуляции развились опухоли. В обеих опытных группах гипериммунную плазму вводили внутрибрюшинно однократно, на 31-ый день после инокуляции; а в III группе, с 31-ый по 36-ой день, производили инъекцию циклофосфана (раз в день, 20 мг/кг). Надо отметить, что на 31-ый день после инокуляции в опытных группах объем опухоли составлял 15.4 мм<sup>3</sup> и 11.2 мм<sup>3</sup> соответственно.

В опытных группах установлен противоопухолевый иммунотерапевтический лечебный эффект гипериммунной плазмы и проведенный на этом фоне монокимиотерапевтический антибластный лечебный эффект циклофосфана. В II и III группах в 4-х случаях (по 2 в каждой,  $p > 0.2$ ) зафиксирована полная резорбция опухоли, интратуморальный некроз и геморрагия соответственно в 2-х ( $p > 0.2$ ) и 6-ти ( $p < 0.02$ ) случаях. Во II группе, к концу эксперимента, отмечено увеличение массы тела животных по сравнению с I и III группами (соответственно на 28,8 % и 16,8 %), что указывает на дезинтоксикационные свойства гипериммунной плазмы. В опытных группах, по сравнению с контрольной, зафиксировано увеличение продолжительности жизни на 12,9 % ( $t = 1,3$ ,  $p > 0,2$ ) и 17,7 % ( $t = 1,95$ ,  $p > 0,05$ ) и торможение роста опухоли – на 34,7 % и 50,5 % соответственно.

В IX серии эксперимента был изучен противоопухолевый лечебный эффект комплексной дивакцины (протейная вакцина и очищенный стафилококковый анатоксин). Эксперименты проводились на разнополых беспородных (нелинейных) белых крысах на модели опухолевого штамма Sa-45. Из двух групп, первая была контрольной, а вторая – опытная (основная). У всех экспериментальных животных (100 %) после инокуляции развились опухоли.

Провели трехкратную иммунизацию на 3-й, 7-й и 10-й день после инокуляции. В опытных группах, на фоне уменьшения интоксикации, установлен противоопухолевый иммунотерапевтический лечебный эффект комплексной дивакцины - торможение роста опухоли на 39% ( $t = 3,66$ ,  $p < 0,02$ ) и увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных на 42,9% ( $t = 3,39$ ,  $p < 0,005$ ).

### **Противоопухолевый иммунотерапевтический и в комплексе с полихимиотерапией адьювантный лечебный эффект тетравакцины.**

В X серии было изучено противоопухолевое действие тетравакцины, химиопрепаратов и их комбинаций. Эксперименты проводились на разнополых беспородных (нелинейных) белых крысах на модели опухолевого штамма Sa-45. Из

четырёх групп, первая была контрольной, а три – опытные (основные). У всех экспериментальных животных (100%) после инокуляции развились опухоли. Провели два курса полихимиотерапии (адриабластин 1,4мг/кг, винкристин 0,04мг/кг, циклофосфан 20мг/кг) на 17-ый и 25-ый день после инокуляции (II и IV гр.). Иммунизацию проводили интраперитонеально на 2-й, 5-й, 7-й и 11-й день после инокуляции (II и IV гр.).

Из полученных данных следует, что в опытных группах, во всех случаях имело место достоверная задержка роста опухолей. Наилучший эффект получен в IV группе – полная элиминация опухоли. Для достижения такого эффекта, на фоне предварительной иммунизации тетравакциной, хватило только одного курса химиотерапии (адриабластин 1,4мг/кг, винкристин 0,04мг/кг, циклофосфан 20мг/кг), тогда как во II группе понадобилось два курса химиотерапии для получения торможения роста опухоли на 84,2%. Достигнуто также увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных во всех основных группах на 28%, 42,4% и 54,6 % соответственно.

На первой диаграмме показана динамика изменения общего объема опухолей. Наилучший эффект получен в IV группе – полная элиминация опухоли на 29-ый день после инокуляции.

Диаграмма 1

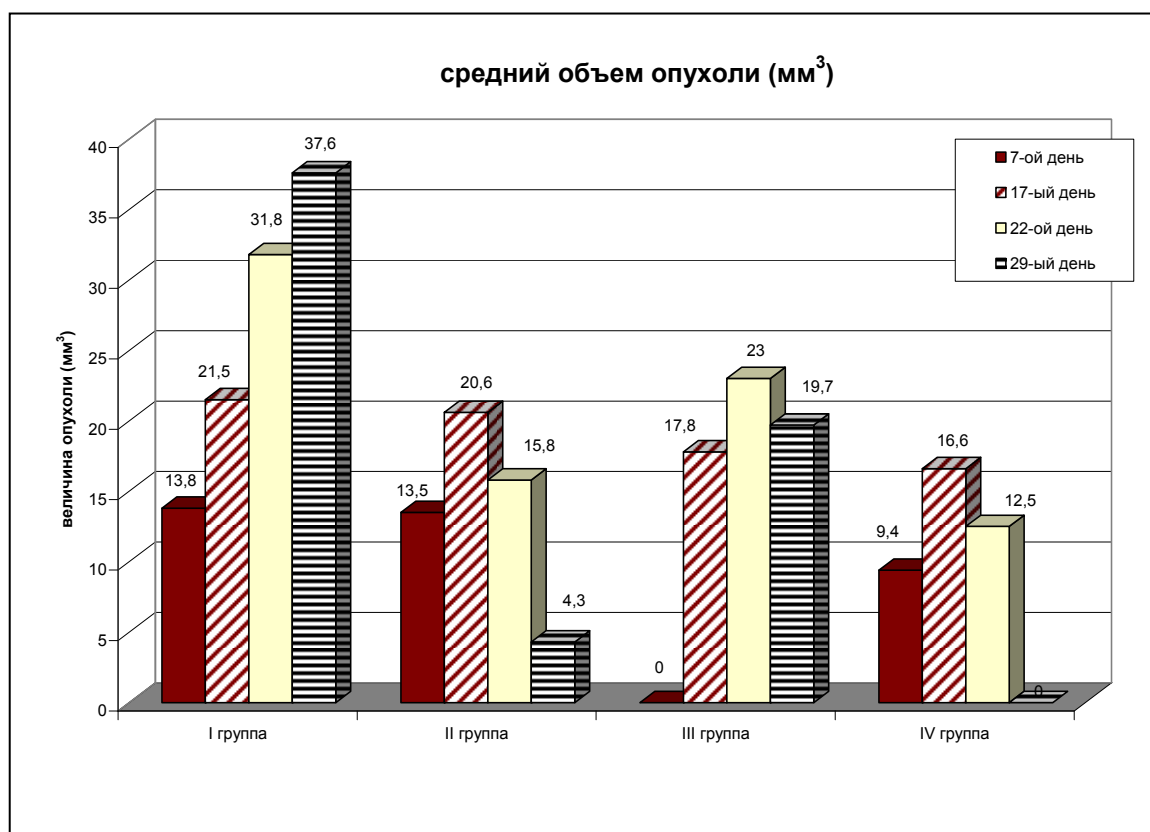
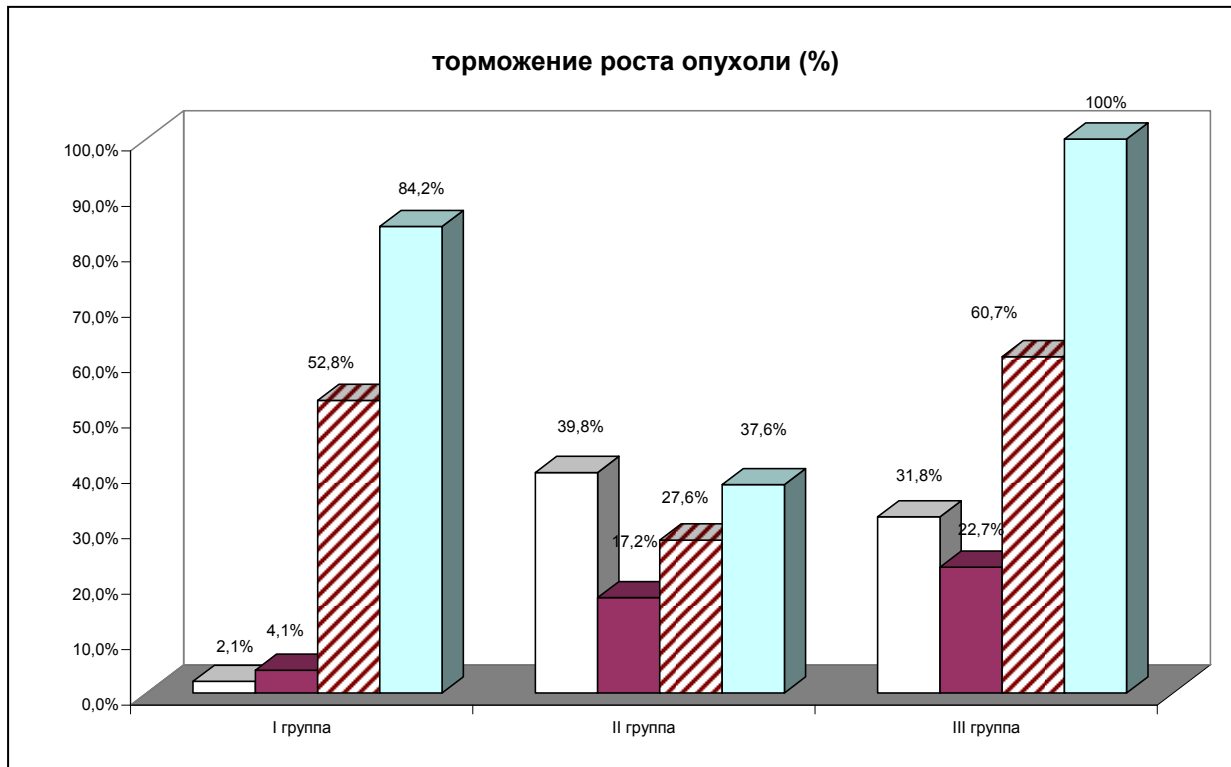


Диаграмма 2

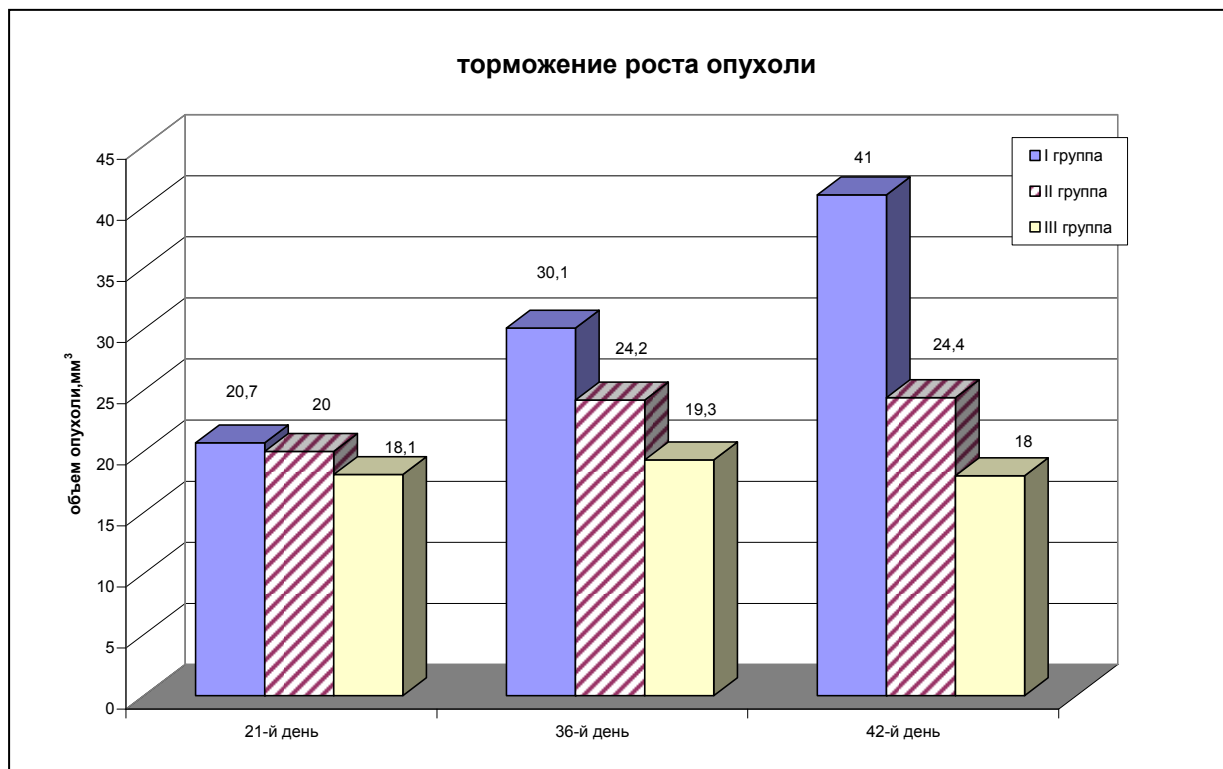


На второй диаграмме видна динамика изменения процентного показателя торможения роста опухоли. В IV группе на фоне предварительной иммунизации тетравакциной, хватило одного курса химиотерапии для получения 100%-ого результата - зафиксирована полная резорбция опухолей. Следует отметить, что в III и IV группах из 40 животных у 7 (17,5% ;  $p < 0.05$ ) после инокуляции на фоне вакцинации опухоль не развилась, а в III группе из 20 животных у 7 (35%;  $p < 0.01$ ) опухоли, развившиеся до небольших размеров, полностью регрессировали. Во II группе в 6 (30%;  $p < 0.002$ ) и в IV группе в 10 (50%;  $p < 0.005$ ) случаях зафиксирована полная резорбция опухолей. Результаты наших исследований показали, что бактериальные полисахариды имеют как монотерапевтический, так и противоопухолевый эффект в комплексе с химиопрепаратами.

В XI серии был изучен адьювантный противоопухолевый лечебный эффект тетравакцины в комплексе с химиопрепаратами и антибластомное действие полихимиотерапии. Эксперименты проводились на разнополых беспородных

(нелинейных) белых крысах на модели опухолевого штамма Sa-45. Из трех групп, первая была контрольной, а две – опытные (основные). У всех экспериментальных животных (100 %) после иннокуляции развились опухоли. Провели три курса химиотерапии (адриабластин, винкристин, циклофосфан) на 17-ый, 24-й и 31-й день с начала иннокуляции (II и III группа.). Химиорепапараты вводили в брюшную полость. Вакцинацию проводили также интраперитонеально на 15-й, 22-й и 29-й день с начала иннокуляции (III группа). В ходе эксперимента установили, что в обеих опытных группах имеет место задержка роста опухолей, соответственно на 40% ( $t=3,05$ ,  $p<0,01$ ) и 56% ( $t=11,13$ ,  $p<0,001$ ). Следует отметить, что в III группе у 6-ти из 20-ти животных (33,3%,  $p<0,02$ ) опухоли полностью регрессировали. В той же группе, по сравнению с контрольной, отмечено увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных на 22,4 %.

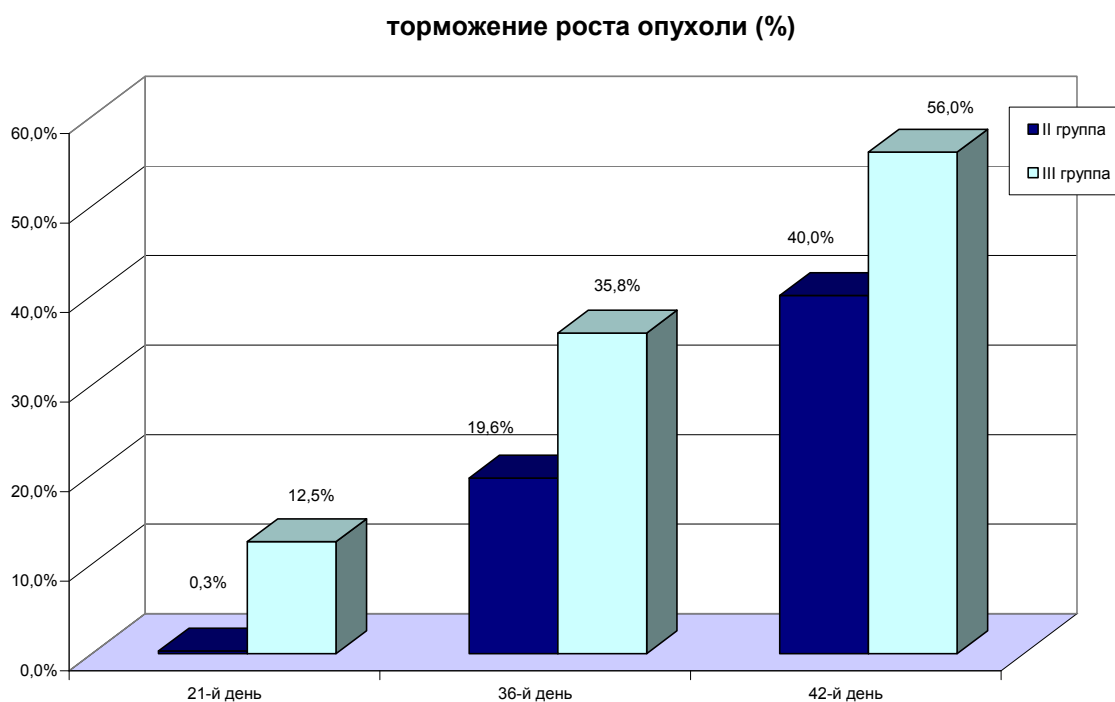
Диаграмма 3



На третьей диаграмме показана динамика изменения общего объема опухолей. Наибольший эффект зафиксирован в III группе, где тетравакцина была использована как адъювант в комплексе с химиопрепаратами.

На четвертой диаграмме видна динамика изменения процентного показателя торможения роста опухоли. По сравнению с контрольной группой, наилучший противоопухолевый лечебный эффект зафиксирован в III группе, где на фоне уменьшения интоксикации, имеет место задержка роста опухолей на 56% ( $t=11,13$   $p<0,001$ ).

Диаграмма 4



Результаты наших исследований показали, что тетравакцина имеет как монотерапевтический, так и противоопухолевый эффект в комплексе с химиопрепаратами.

Таким образом, полученные в ходе проведенного эксперимента данные дают основание заключить, что использование противомикробных вакцин (Т-независимых антигенных комплексов) и соответствующих им гипериммунных плазм в онкологической практике безвредно и не вызывает стимуляцию опухолевого процесса. Их действие на раковых больных позитивно и выявляется в детоксикации и противоопухолевом иммунотерапевтическом эффекте.

Антибластомное действие бактериальных вакцин и соответствующих им гипериммунных плазм на экспериментальные опухоли сходно с цитотоксическим эффектом монокимиотерапии.

Из литературных данных известно, что антибластомный эффект микробных вакцин выявляется в деблокировании иммунных комплексов и увеличении проницаемости



мембран опухолевых клеток. Поэтому им, в отличие от химиопрепаратов, не свойственно токсическое влияние на макроорганизм.

Бактериальные вакцины и соответствующие им гипериммунные плазмы не являются альтернативой полихимиотерапии. С учетом механизмов действия на опухолевые клетки, их использование в комплексе с химиопрепаратами увеличивает антибластомный эффект и снимает интоксикацию макроорганизма.

## Выводы

1. При иммунизации бактериальными вакцинами антибластомный превентивный эффект зависит от количества инокулированных опухолевых клеток. В случае инокуляции 3-х миллионов опухолевых клеток, после иммунизации бактериальными вакцинами, выявлен противоопухолевый эффект. При введении 6 миллионов опухолевых клеток, антибластомный превентивный эффект уменьшается на 50 %.

2. Антибластомный эффект гипериммунной плазмы (с превентивным антимикробным титром) повышается с увеличением количества введенной плазмы и его минимальная доза составляет 2,5 % от веса тела. При введении на 25% больше лечебной дозы гипериммунной плазмы, продолжительность жизни экспериментальных животных удваивается.

3. Использование с превентивной целью бактериальных полисахаридов, на примере S-45 гораздо эффективнее, чем при асцитной опухоли Эрлиха. После иммунизации протейной вакциной, продолжительность жизни экспериментальных животных увеличилась на 60%, при иммунизации очищенным стафилококковым анатоксином – на 44%. При использовании комплексной дивакцины (протейная вакцина и очищенный стафилококковый анатоксин) наблюдается полная резорбция опухолей (S-45) с 32 по 60 день после инокуляции.

Кроме антимикробных вакцин, развитие экспериментальных опухолей зависит от периода между иммунизацией и инокуляцией: на 40 день после иммунизации злокачественные опухоли (S-45) не развились в 77 % случаях, а 23 % – развились минимальные (<1cm<sup>3</sup>) опухоли и продолжительность жизни таких животных увеличилась в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой.

4. При солидных опухолях (S-45), применяя комплексную дивакцину (протейная вакцина и очищенный стафилококковый анатоксин), торможение опухолевого роста и продолжительность жизни экспериментальных животных увеличились соответственно на 39% и 42,9%. При однократном введении гипериммунной плазмы протейной вакцины наблюдалось торможение опухолевого роста в 34,7 % случаев, резорбция опухоли - 20 %, интратуморальный некроз и геморрагия - 20 %, продолжительность жизни экспериментальных животных увеличилась на 13,3%. Вместе с тем, гипериммунная плазма характеризуется детоксикационным свойством, что проявляется прибавлением массы тела животных на 28 % по сравнению с контрольной группой.

5. Использование с лечебной целью тетравакцины, по сравнению с комплексной дивакциной, дает лучший антибластомный эффект: опухоли не развились 15 % случаев, 30% – зафиксирована полная резорбция опухоли, а в остальных 55 % случаев имело

место торможение опухолевого роста на 37,6% и продолжительность жизни экспериментальных животных увеличилась на 43,4 %.

6. При асцитных формах опухолей, антибластомный эффект протейной вакцины приближается к такому же эффекту циклофосфана: торможение опухолевого роста наблюдалось соответственно на 29,1% и 31,9%; а продолжительность жизни экспериментальных животных увеличилась на 14,3 % и 15,6 %.

7. На фоне пассивной иммунизации гипериммунной плазмой протейной вакцины, монокимиотерапия (циклофосфан 20мг/кг) солидных опухолей отличается лучшим антибластомным эффектом, чем только монокимиотерапия и пассивная иммунизация: в вышеуказанных группах наблюдалось торможение опухолевого роста на 50,5 %, 46,4 % и 34,7 %, а продолжительность жизни увеличилась на 17,7 %, 15,9 % и 12,9 %.

8. Полихимиотерапия (адриабластин 1,4мг/кг, винкристин 0,04мг/кг, циклофосфан 20мг/кг) на фоне иммунизации тетравакциной гораздо эффективнее, чем только полихимиотерапия и активная иммунизация. В этой группе (тетравакцина + полихимиотерапия) животных торможение роста опухоли отмечено в 100% случаев (полная резорбция), тогда как в остальных двух группах этот показатель составил соответственно 59,3 % (полихимиотерапия) и 37,6 % (тетравакцина).

### **Практические рекомендации**

1. Онкологические больные представляют собой контингент с компроментированной иммунной системой – понижена как антиинфекционная, так и антибластомная защита организма. В результате этого высок показатель послеоперационных инфекционных осложнений, которые часто заканчиваются летальным исходом. Исходя из вышеуказанного, в комплексе лечебных мероприятий онкологических больных, целесообразно более широко использовать иммуномодуляцию (иммунокоррекцию и иммунореабилитацию), как стимуляторами неспецифической резистентности организма, так и специфическими селективными препаратами.

2. Активная и пассивная иммунизация (микробные вакцины и соответствующие им гипериммунные плазмы) направленная на лечение госпитальных инфекций, безвредна для организма: вырабатываемый ими антиинфекционный иммунитет управляем, выражен антибластомный эффект и незафиксирована стимуляция опухолевого процесса.

3. Полихимиотерапия на фоне иммунизации бактериальными вакцинами более эффективна. При недоступности дорогостоящих иммуномодуляторов и иммунных медиаторов (интерфероны, интерлейкины) селективного действия, возможно широкое использование в профилактических целях безвредных препаратов - Т-независимых бактериальных полисахаридов.

Что касается гипериммунных плазм, из-за дороговизны их использование лимитированно, но они являются незаменимыми при лечении уже существующих осложнений.

### **Список опубликованных работ**

1. P. Khorava . Evaluation of anti-blastoma effects of some bacterial vaccine in combination with chemotherapy .Annals of Biomedical Research and Education. Tbilisi, Georgia. 2004. Volume 4, Issue 3, p. 147-149.
2. P. Khorava.. Investigation of anti-blastoma effects of bacterial vaccine. Annals of Biomedical Research and Education. Tbilisi, Georgia. 2005. Volume 5, Issue 1, p. 28-30.
3. P. Khorava . Influence of Some Bacterial Vaccines' Preventive Anti-blastoma Effects on Experimental Malignant Tumor Growth. Annals of Biomedical Research and Education. Tbilisi, Georgia. 2005. Volume 5, Issue 4. p. 251-252.
4. П. Хорава, Р. Гагуа, Н. Туркия, Р. Гвамичава. Изучение противоопухолевых свойств тетравакцины в комплексе с химиотерапией. Сборник работ ТГМИ. Тбилиси, 2006. т.XLI, г. ст. 310-312.