

УДК 616-092.18:616-006.04:616-08

ОПТИМУМ И ПЕССИМУМ СИЛЫ РАЗДРАЖЕНИЯ В ЯВЛЕНИЯХ МОДУЛЯЦИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИИ

**Орловский А.А., Шляховенко В.А., Мосиенко В.С., Карнаушенко Е.В., Вербиненко А.В.,
Милюнская В.А., Залеток С.П.**

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины
e-mail: orlovaleks@rambler.ru*

Надійшла до редакції 13.02.2010

Исследовали модуляцию неспецифической противоопухолевой резистентности организма (НПРО) у мышей с перевивными опухолями (карциномой легких Льюис или меланомой В16, метастазирующими в легкие) при различных вариантах терапии с использованием сингенных противоопухолевых гликопептидных вакцин. Показано, что число метастатических поражений легких характеризуется практически абсолютной обратной корреляцией ($\rho = -0,98$) с канцеролитической активностью сыворотки, которая, в свою очередь, является высоко эффективным интегральным критерием НПРО. Фазовая динамика парабиотического процесса в системе НПРО оказалась зависимой от дозы вакцины и штамма опухоли, т.е. от силы антигенного раздражения. Таким образом, продемонстрирована сильная связь между специфическим антигенным раздражением и НПРО.

Ключевые слова: неспецифическая противоопухолевая резистентность организма, перевиваемые опухоли, канцеролитическая активность.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема физиологической взаимосвязи между формированием специфического иммунитета и модуляцией неспецифической резистентности при вакцинации, насколько нам известно, не только не решена, но даже никем не поставлена в полном объеме. Имеющееся состояние этого вопроса можно схематически очертить следующим образом.

Закономерности формирования специфического (как клеточного, так и гуморального) иммунитета при вакцинации на сегодняшний день изучены довольно полно, им посвящены целые библиотеки статей, монографий и учебников. Однако почти все они посвящены сугубо иммунологическим аспектам проблемы, тогда как традиционно-физиологические аспекты рассмотрены лишь в очень немногих, причем старых источниках. Пожалуй, наиболее полные данные по этому вопросу можно найти в серии монографий П.Ф.Здродовского [1 – 4]. С общепфизиологической точки зрения, наибольший интерес в них представляют данные о модуляции иммунного ответа в зависимости от дозы вводимого антигена, а также при одновременном введении нескольких антигенов. Независимо от конкретных механизмов таких модуляций (а таких механизмов, на уровне современных иммунологических знаний, можно представить несколько), их феноменология может быть интерпретирована как проявление закона оптимума и пессимума Н.Е.Введенского, а отсюда

лежит прямой путь к физиологически обоснованному конструированию вакцин.

Еще более скудны сведения о физиологических закономерностях модуляции клеточных реакций неспецифической резистентности (фагоцитоза, ЕК-активности) при вакцинации. То есть работ, в которых так или иначе исследовались эти параметры, очень много, но практически все они выполнены по стандартам доклинических или клинических испытаний вакцинных препаратов. Так что количественные зависимости результатов соответствующих реакций от дозы вводимого антигена и тем более от параметров реакционной смеси изучены совершенно недостаточно для серьезных физиологических выводов.

Наконец, в отношении модуляции гуморальных факторов неспецифической противоопухолевой, а равно и противовирусной резистентности при вакцинации и вовсе отсутствуют какие-либо сведения. Причина такого положения вещей состоит в несовершенстве существовавшего до недавнего времени методического арсенала.

Так, в отношении противоопухолевых факторов, на первый взгляд, подобные исследования должны были быть выполнены еще в 30-х, в крайнем случае, в 50-х годах прошлого столетия. Ведь именно тогда (и вплоть до середины 70-х годов, когда эти работы были прекращены из-за противоречивости данных, полученных с помощью традиционной методики) школой А.А.Богомольца и Р.Е.Кавецкого велись

весьма активные исследования гуморальной составляющей неспецифической противоопухолевой резистентности и в первую очередь реакции канцеролитической (РКЛ) как важнейшего ее критерия. Наиболее полный обзор этих исследований представлен в монографии Г.Ф.Дядюши и З.П.Булкиной [5]. Однако в те годы подобное исследование, к сожалению, было невозможно из-за недостатков существовавшего тогда методического подхода к исследованию канцеролитической активности. Эти недостатки были впервые преодолены лишь в последнее время, после того как методика постановки РКЛ была усовершенствована [6], благодаря чему были установлены ранее неизвестные закономерности реакции [7, 8].

Канцеролит – свойство сыворотки или плазмы крови, а также интерстициальной жидкости человека и животных лизировать клетки как ксеногенных или аллогенных, так и сингенных опухолей, к которым у донора сыворотки (плазмы) нет и не может быть специфического иммунитета, поскольку он никогда не контактировал с антигенами, отличающими клетки этой опухоли от собственных клеток донора сыворотки. Это явление впервые обнаружено австрийскими исследователями еще в 1910 году [9]. РКЛ может происходить даже в том случае, когда сыворотка донора специально истощена антигенами нормальных тканей донора опухоли. Нами было обнаружено [7, 8], что РКЛ определяется не столько прямым разрушением плазмалеммы (например, перфорином), сколько индукцией аутофагии, контролируемой через сигнальные пути, опосредованные протеинкиназами С и А. Установлено также, что канцеролитический индекс (КЛИ) есть «равнодействующая» собственно цитолиза и митотического деления клеток пролиферативного пула, в результате чего РКЛ протекает волнообразно, квазипериодически. В соответствии с этими данными, нами была усовершенствована методика постановки РКЛ [6], в результате чего впервые стало возможно использовать КЛИ как адекватный интегральный критерий неспецифической противоопухолевой резистентности организма донора сыворотки. Усовершенствованная методика РКЛ успешно применяется нами на протяжении 5 лет не только для научных исследований, но и для скрининга противоопухолевой активности разнообразных пищевых продуктов и нецитотоксических лекарственных препаратов [10, 11].

Совершенно аналогичная ситуация имела место и в отношении исследования неспецифических противовирусных ингибиторов, открытых практически одновременно в СССР и США в конце 40-х годов [12, 13] и подвергавшихся интенсивным исследованиям до середины 70-х [14]. Их исследование также было прекращено из-за несовершенства методических и методологических подходов, обусловившего противоречивость

результатов, и возобновлено лишь через много лет на новой основе [15, 16].

Таким образом, вопрос о физиологических закономерностях модуляции гуморальной компоненты неспецифической резистентности организма при вакцинации совершенно не разработан ни в отношении противоопухолевых, ни в отношении противовирусных вакцин. Поэтому целью настоящей работы было исследование закономерностей модуляции неспецифической противоопухолевой резистентности организма животных с перевивными опухолями при противоопухолевой вакцинотерапии. Полученные данные интерпретировали в рамках парадигмы, порождаемой одним из «первых принципов» физиологии – законом оптимума и пессимума силы раздражения Н.Е.Введенского.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные модели и схема опытов.

Определяли влияние различных вариантов полипептидных вакцин на уровень неспецифической противоопухолевой резистентности организма мышей с перевиваемой карциномой легких Льюис (синонимы - 3LL, LLC) или меланомой В16. Оба опухолевых штамма являются эталонными экспериментальными моделями метастазирующих (в легкие) опухолей и постоянно поддерживаются пассажами *in vivo* на мышцах линии С57В1/6 разводки вивария ИЭПОР им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины. Эксперименты на обеих моделях проводили по одной и той же схеме. Опухоли перевивали в мышцу правой голени, вводя по $2,5 \times 10^5$ опухолевых клеток на животное в объеме 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Суспензию клеток получали механическим способом, без трипсинизации опухолевой ткани. Подопытных животных разделяли на следующие группы: «И» – интактные животные; «1» – «6» – группы животных, подвергавшихся перевивке опухолей: «1» – контроль (мышцы, подвергавшиеся лишь перевивке опухолей, но не лечебным воздействиям); «2» – мыши, вакцинированные эквивалентом $1,0 \times 10^5$ опухолевых клеток на 1 инъекцию; «3» – то же, $5,0 \times 10^5$ опухолевых клеток; «4» – мыши, получавшие иммобилизованную на наночастицах двуокиси кремния вакцину, эквивалент $1,0 \times 10^5$ клеток; «5» – то же, $5,0 \times 10^5$ клеток; «6» – мыши, получавшие препарат Ферран (коллоидную взвесь наночастиц органического комплекса железа). Ферран обладает широким спектром биологических активностей, в том числе и противоопухолевой [17]. Группа 6 введена в исследование для оценки степени антигенной специфичности наблюдаемых эффектов. Ферран вводили животным таким же способом и в те же дни, что и вакцины. Мышей забивали путем декапитации через 27 суток после перевивки опухолей, т.е. через 6 суток после последней инъекции вакцины.

В некоторых группах у определенной части животных не были выявлены ни первичные опухоли,

ни метастазы. Такие подгруппы животных обозначены номером группы с индексом А (например, подгруппа 3А – мыши из группы 3, у которых первичные опухоли и метастазы не обнаружены), тогда как подгруппы животных с опухолями и метастазами – номером без индекса.

Вакцинация. Вакцинацию животных проводили по терапевтической схеме, т.е. только после перевивки опухолей. Использовали гомологичную (т.е. приготовленную из опухолей того же штамма, взятых от других особей той же линии) гликопептидную вакцину, приготовленную по оригинальной методике [18]. Вакцины вводили животным в объеме 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия подкожно, контралатерально по отношению к перевитой опухоли, 1 раз в неделю, начиная со следующих суток после перевивки опухоли (всего 3 инъекции).

Оценка результатов. Оценку эффекта модуляции гуморальной компоненты неспецифической противоопухолевой резистентности проводили с помощью РКЛ в нашей оригинальной модификации, проводимой в соответствии с нашим патентом [6]. Значение КЛИ при этом вычисляли по формуле

$$КЛИ = \frac{\sum_{i=1}^n C_{n,контроля} - \sum_{i=1}^n C_{n,опыта}}{\sum_{i=1}^n C_{n,контроля}},$$

где n – число учетных точек на протяжении срока инкубации. При этом КЛИ положителен, если соотношение «лизис/деление» возрастает в опытном образце по сравнению с контрольным, и отрицателен в обратной ситуации. Параллельно определяли массу первичных опухолей и количество макроскопических метастазов в легких.

Для статистической обработки результатов использовали непараметрические ранговые критерии (критерий Вилкоксона – Манн-Уитни и коэффициент корреляции Спирмена), поскольку определяемые в данном исследовании величины, как известно, обычно не подчиняются закону нормального распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически значимых различий между контрольной («1») и опытными группами животных по средней массе первичных опухолей у тех животных, у которых таковые возникли, не было выявлено, однако по величине КЛИ сыворотки и по среднему количеству метастазов на животное (вычисленному также лишь для животных с метастазами) эти группы существенно различались.

Величины КЛИ сыворотки у животных с карциномой Льюис приведены на рис. 1.

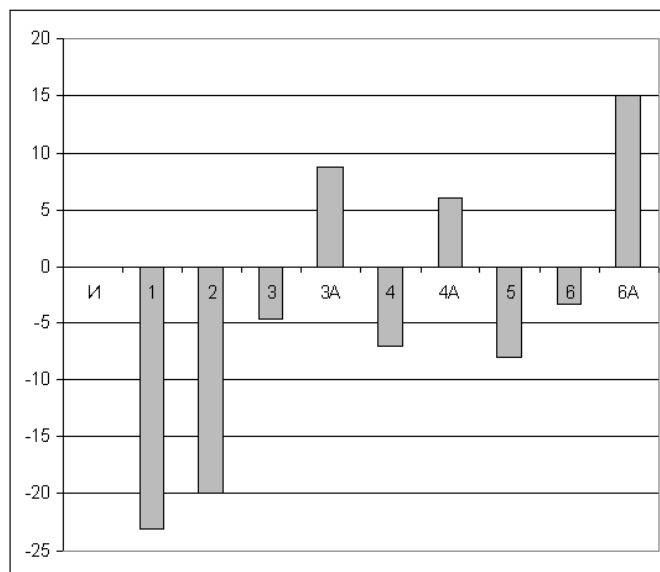


Рис. 1. Зависимость канцеролитического индекса сыворотки крови мышей с карциномой Льюис от варианта вакцинации. Данные (по оси ординат) приведены в % от уровня интактных животных, который соответствует нулевой линии.

Уровни статистической достоверности попарных различий между группами животных приведены в Таблице 1.

Видно, что у всех животных с опухолями КЛИ снижен по сравнению с интактными животными, т.е. скорость реакции канцеролиза у них меньше, что полностью соответствует классическим данным об этой реакции. Во всех группах мышей, подвергавшихся вакцинотерапии или введению препарата Ферроцен, снижение КЛИ было менее выраженным, чем в контроле, т.е. наблюдалась стимуляция канцеролитической активности. Наиболее выраженная стимуляция была получена в группах 3 (3А) и 6 (6А). В этих группах у мышей с опухолями КЛИ мало отличался от такового у интактных животных, а у тех мышей, у которых опухоли и метастазы не возникли благодаря терапии (т.е. во всех подгруппах с индексом А), даже существенно превышал уровень интактных животных.

На рис. 2 данные этих опытов представлены в ранжированном виде и в сопоставлении с ранжированными данными о количестве метастазов, как они были использованы для вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Видно, что между средним по группе количеством метастазов на животное и КЛИ существует ярко выраженная обратная корреляция. Коэффициент корреляции Спирмена для этих величин составил (-0,98), т.е. корреляция близка к абсолютной.

Таблица 1

Рассчитанные по критерию Вилкоксона-Манн-Уитни уровни достоверности (%) попарных различий между группами мышей, подвергнутых перевивке карциномы легких Льюис, по числу метастатических поражений легких и канцеролитическому индексу

Число метастазов на мышшь										
Группы животных	0 (И)	1	2	3	4	5	6	3А	4А	6А
0 (И)	---	>99	>99	>99	>99	>99	>99	50	50	50
1	>99	---	>70	>95	>90	>90	>95	>99	>99	>99
2	>99	>70	---	>80	>70	>70	>80	>99	>99	>99
3	>99	>95	>80	---	>60	>60	>60	>99	>99	>99
4	>99	>90	>70	>60	---	>60	>70	>99	>99	>99
5	>99	>90	>70	>60	>60	---	>70	>99	>99	>99
6	>99	>95	>80	>60	>70	>70	---	>99	>99	>99
3А	50	>99	>99	>99	>99	>99	>99	---	50	50
4А	50	>99	>99	>99	>99	>99	>99	50	---	50
6А	50	>99	>99	>99	>99	>99	>99	50	50	---

Канцеролитический индекс										
Группы животных	0 (И)	1	2	3	4	5	6	3А	4А	6А
0 (И)	---	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
1	>99	---	>70	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
2	>99	>70	---	>95	>95	>95	>95	>99	>99	>99
3	>99	>99	>95	---	>70	>60	>60	>95	>95	>99
4	>99	>99	>95	>70	---	>60	>80	>95	>95	>99
5	>99	>99	>95	>60	>60	---	>70	>95	>95	>99
6	>99	>99	>95	>60	>80	>70	---	>99	>95	>99
3А	>99	>99	>99	>95	>95	>95	>99	---	>70	>90
4А	>99	>99	>99	>95	>95	>95	>95	>70	---	>95
6А	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>90	>95	---

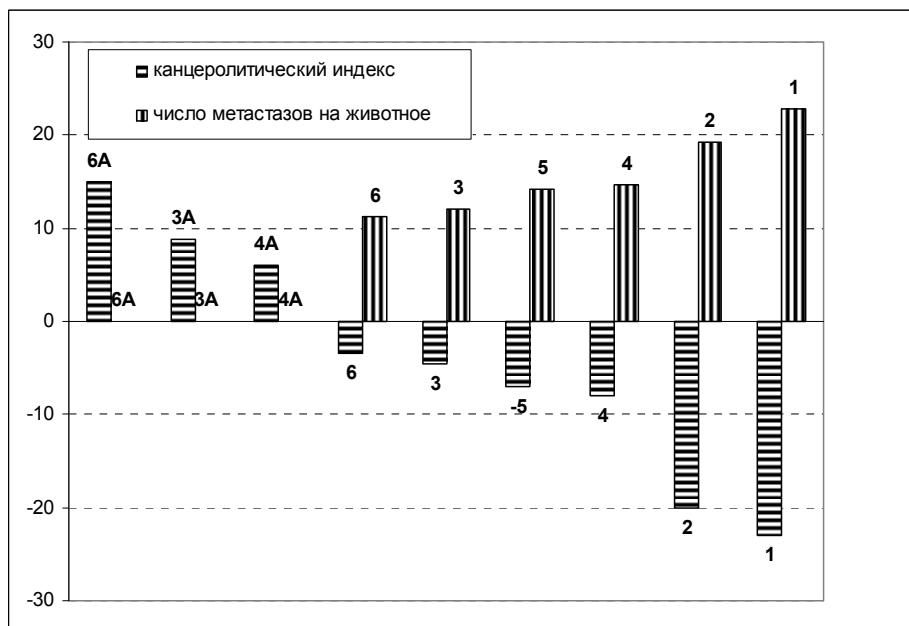


Рис. 2. Ранжированные данные о зависимости канцеролитического индекса сыворотки крови и среднего числа легочных метастазов на животное у мышей с карциномой Льюис от варианта вакцинации.

Совершенно аналогичные опыты были поставлены на другой метастазирующей модели – меланоме В16, результаты которых представлены на рис. 3.

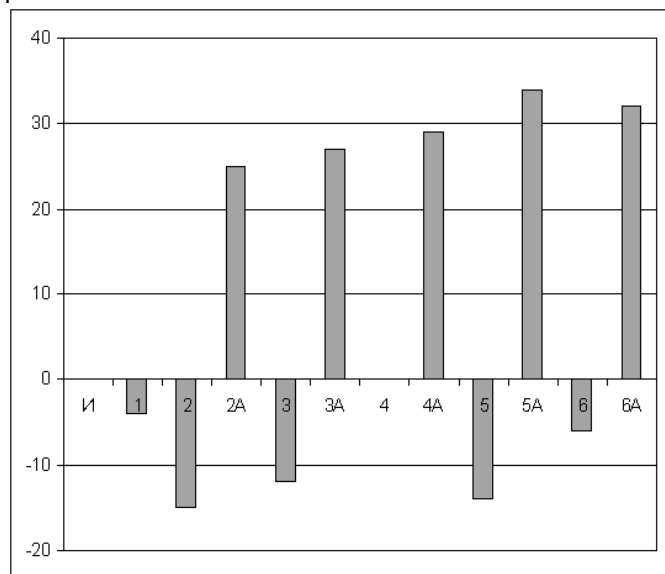


Рис. 3. Зависимость канцеролитического индекса сыворотки крови мышей с меланомой В16 от варианта вакцинации. Данные (по оси ординат) приведены в % от уровня интактных животных, который соответствует нулевой линии.

Как и в опытах с карциномой Льюис, при нескольких вариантах вакцинации животные, подвергшиеся перевивке опухолей, разделились на 2 подгруппы, в одной из которых опухоли и метастазы не развивались. КЛИ сыворотки крови таких мышей значительно превышал средние значения по группе интактных животных, причем такое превышение было значительно большим, нежели в аналогичных подгруппах животных с карциномой Льюис. Вместе с тем, имело место и существенное различие между этими двумя сериями опытов. На диаграмме видно, что в случае меланомы В16 снижение КЛИ в контрольной группе было весьма незначительным и находилось на пределе чувствительности метода. В тех подгруппах вакцинированных животных, где опухоли и метастазы все же развились, за исключением группы 4, в отличие от мышей с карциномой Льюис, не только не происходило индукции канцеролитической активности, но и наблюдалось значительное углубление ее супрессии по сравнению с контролем.

Таким образом, в опытах на обеих моделях отмечен резко гетерогенный эффект каждого из вариантов вакцины. Группы вакцинированных животных разделялись на подгруппы, в которых эффект вакцинации был принципиально различным. В подгруппах, обозначенных индексом А, наблюдался радикально позитивный эффект вакцинации: у этих мышей не развивались ни первичные опухоли, ни метастазы, а уровень неспецифической противоопухолевой резистентности организма возрастал до

значений, намного превышающих характеристики интактных животных. В то же время в подгруппах, обозначенных номером без индекса, терапевтический эффект вакцин на развитие опухолей и метастазов был невелик или вовсе отсутствовал, а неспецифическая противоопухолевая резистентность при одних комбинациях опухолевой модели и варианта вакцины возрастала, при других же, наоборот, снижалась по сравнению с контролем.

Вполне очевидно, что такое разнообразие реакций требует интерпретации на основе первых принципов физиологии и, прежде всего, закона оптимума и пессимума силы раздражения Н.Е.Введенского. Без такой интерпретации оно представляется совершенным хаосом и не дает никакой возможности для рационального выбора оптимального режима вакцинации. В свою очередь, для применения закона Введенского к анализу какого-либо экспериментального материала необходимо составить представление о закономерностях развития самого раздражающего воздействия. Учитывая схему наших экспериментов и пользуясь общеизвестными данными о кинетике роста перевиваемых опухолей, это представление можно сформулировать следующим образом.

Трансплантированные опухолевые клетки на протяжении лаг-периода находятся в покоящемся состоянии и создают антигенное раздражение небольшой, но приблизительно постоянной силы, которая обеспечивает некоторый уровень экзальтации. В этот же период происходит формирование иммунного ответа на вакцину – как минимум, вплоть до стадии презентации антигена. Дальнейшее введение вакцины привносит дополнительное раздражение, сила которого зависит от дозы вакцины и ее антигенности (в частности, наличия или отсутствия иммунизации).

Карцинома Льюис. Свободная вакцина в малой дозе (эквивалент $1,0 \times 10^5$ клеток) дает очень слабый эффект, который можно идентифицировать с началом экзальтационной фазы парабактериального процесса. Этот эффект, скорее всего, подпороговый, поскольку не наблюдается гетерогенизации группы по индивидуальной реактивности. Увеличенная доза свободной вакцины (эквивалент $5,0 \times 10^5$ клеток) вызывает гетерогенизацию группы по индивидуальной реактивности, так что эффект в подгруппе 3 можно рассматривать как близкую к «середине», а эффект в подгруппе 3А – как близкую к вершине экзальтационной фазы.

Иммунизирующая вакцина в малой дозе (эквивалент $1,0 \times 10^5$ клеток) вызывает эффект, который в подгруппе 4 может быть расценен как середина экзальтационной фазы (чуть ниже, чем у подгруппы 3), а в подгруппе 4А – как конец уравнительной – начало парадоксальной фазы. Наконец, иммунизирующая вакцина в высокой дозе (эквивалент $5,0 \times 10^5$ клеток) приводит к началу тормозной стадии во всей группе 5, без гетерогенизации.

Меланома В16. Свободная вакцина в малой дозе (эквивалент $1,0 \times 10^5$ клеток) действует примерно так же, как в опыте с Льюисом действовала свободная вакцина в дозе, эквивалентной $5,0 \times 10^5$ клеток); свободная вакцина в высокой дозе (эквивалент $5,0 \times 10^5$ клеток) – качественно так же, но несколько сильнее. **Иммобилизованная вакцина** в малой дозе (эквивалент $1,0 \times 10^5$ клеток) дает еще немного больший эффект того же типа. Иммобилизованная вакцина в высокой дозе (эквивалент $5,0 \times 10^5$ клеток) дает в подгруппе 5А дальнейшее увеличение эффекта экзальтации, а подгруппу 5 переводит в парадоксальную или тормозную стадию. **Вывод:** подгруппы с индексом А имеют реактивность, сниженную в результате «флегматизации», т.е. снижения базового уровня реактивности.

В группах (6+6А) обоих опытов эффект подобен группам (3+3А) и (4+4А) в Льюисе и (2+2А) – (5+5А) в В16, отличаясь от него лишь количественно, да и то незначительно. Следовательно, модуляция канцеролитической активности при вакцинации не является антигенно-специфичной.

Таким образом, «преломление» полученных данных через «призму» закона оптимума и пессимума Н.Е.Введенского дает возможность сделать из этих данных нижеследующие выводы, которые были бы совершенно недостижимы (выводы 1 – 4) или искажены (вывод 5) без применения этого закона.

ВЫВОДЫ

1. *Истинная* величина модуляции гуморальной компоненты неспецифической противно-опухолевой резистентности организма возрастает вместе с ростом силы антигенного раздражения. При этом, однако, *эффективная* величина модуляции может снижаться в случае превышения оптимальных доз антигенного раздражителя.
2. Эффект модуляции неспецифической противоопухолевой резистентности, в свою очередь, антигенно неспецифичен и обусловлен адсорбцией раздражителя (в практически равной степени – презентуемого опухолевого антигена или искусственных наночастиц) на поверхностных структурах эффекторных клеток.
3. Антигенность вакцины, иммобилизованной на наночастицах двуокиси кремния, значительно выше, чем антигенность свободной вакцины.
4. Антигенность клеток меланомы В16 выше, чем антигенность клеток карциномы Льюис.
5. Из использованных в наших экспериментах вариантов вакцины, оптимальный эффект обеспечивали: в отношении карциномы Льюис – свободная вакцина в высокой дозе (эквивалент $5,0 \times 10^5$ клеток), что соответствует группе 3 подопытных животных, а в отношении меланомы В16 – иммобилизованная вакцина в малой дозе (эквивалент $1,0 \times 10^5$ клеток), что соответствует группе 4 подопытных животных.

Литература

1. *Здоровский П.Ф.* Проблема реактивности в учении об иммунитете.- Москва: Медгиз, 1950. - 220 с.
2. *Здоровский П.Ф.* Современное состояние экспериментальной иммунологии и ее ближайшие задачи.- Москва: Медгиз, 1956. - 44 с.
3. *Здоровский П.Ф.* Проблемы инфекции и иммунитета.- Москва: Медгиз, 1961.- 368 с.
4. *Здоровский П.Ф.* Физиологические основы иммуногенеза и его регуляция.- Москва: Медицина, 1972.- 88 с.
5. *Дядюша Г.Ф., Булкина З.П.* Система соединительной ткани и злокачественные опухоли.- Киев: Наукова думка, 1978. - 256с.
6. *Орловський О.А., Чехун В.Ф.* Спосіб інтегральної оцінки неспецифічної резистентності організму щодо злоякісних пухлин за допомогою реакції канцеролізу.- Патент України № 45210.- (Опис).- Бюл. № 20, 26.10.2009.
7. *Орловский А.А., Бидный В.Г., Коляденко В.Г., Цепенко В.Ф.* Системная энзимотерапия в регуляции неспецифической резистентности организма // Актуальные проблемы медицины и биологии.- 2002.- Вып. 2. - С. 355 – 449.
8. *Столяров З.Е., Орловский А.А., Федорчук А.Г., Чорная Н.Е.* Реакция канцеролізу обусловлена аутофагальной дегенерацией // Актуальные проблемы медицины и биологии.- 2004.- Вып. 1. - С. 150 – 158.
9. *Freund E., Kaminer G.* Uber die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum // Wien. klin. Wochenschr.- 1910.- Vol. 23, N 34. - P. 148-155.
10. *Орловський О.А., Залеток С.П., Кленов О.О. та ін.* Спосіб тестування харчових продуктів на протипухлинну активність / Патент України № 49686.- Бюл. № 9, 11.05.2010 (опис).
11. *Орловський О.А., Залеток С.П., Чехун В.Ф.* Спосіб тестування нецитотоксичних лікарських препаратів на протипухлинну активність / Патент України № 51141.- Бюл. № 13, 12.07.2010 (опис).
12. *Смородинцев А.А., Жуматов Х.Ж.* Механизм разрушения вирусов в естественно-невосприимчивом и иммунном организме // Журн. микробиол.- 1949.- № 1.- С. 14 – 18.
13. *Ginsberg H.S., Horsfall F.L.* A labile component of normal serum which combines with various viruses // J. Exp. Med.- 1949.- Vol. 90.- N. 2.- P. 475 – 495.
14. *Смородинцев А.А., Лузянина Т.Я., Смородинцев А.А.* Основы противовирусного иммунитета.- Москва: Медицина, 1975.- 290 с.
15. *Орловский А.А.* О количественной оценке роли неспецифических сывороточных ингибиторов в видовой противогриппозной резистентности // Доп. НАН України.- 1995.- № 10.- С. 141 – 143.
16. *Орловский А.А., Федорчук А.Г., Терзов А.И., Бердинских Н.К., Гамалея Н.Ф.* Феномен активации системы противовирусных ингибиторов неспецифическими протеиназами // Доп. НАН України.- 1999.- № 11.- С. 183 – 186.
17. *Антипов Б.Г., Ким В.А., Лисица В.С., Надысев Ю.Ф.* Способ лечения онкологических заболеваний и иммунодефицитных состояний магнитоактивными органическими соединениями железа и иммуностимулирующее и противоопухолевое средство на их основе / патент РФ на изобретение № 2131249, регистр. В Госресурсе изобр. РФ 10 июля 1999 г.
18. *Шляховенко В.О., Потєбня Г.П., Мосієнко В.С. та ін.* Спосіб одержання протипухлинної автовакцини / Патент України № 57608.- Бюл. № 6/2003 (опис).

ОПТИМУМ ТА ПЕСИМУМ СИЛИ ПОДРАЗНЕННЯ В ЯВИЩАХ МОДУЛЯЦІЇ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ ПРИ ПРОТИПУХЛИННІЙ ВАКЦИНОТЕРАПІЇ

Орловський О.А., Шляховенко В.О., Мосієнко В.С., Карнаушенко О.В., Вербіненко А.В., Міліневська В.О., Залєток С.П.

Досліджували модуляції неспецифічної протипухлинної резистентності організму (НПРО) у мишей з перщеплюваними пухлинами (карциномой легких Льюїс або меланою В16, які метастазують у легені) при різних варіантах терапії з використанням сингенних протипухлинних глікопептидних вакцин. Виявлено, що число метастатичних уражень легенів характеризується практично абсолютною зворотною кореляцією ($\rho = -0,98$) з канцеролітичною активністю сироватки, яка, в свою чергу, є високо ефективним інтегральним критерієм НПРО. Фазова динаміка парабіотичного процесу в системі НПРО виявилася залежною від дози вакцини і штаму пухлини, тобто від сили антигенного подразнення. Таким чином, продемонстровано сильний зв'язок між специфічним антигенним подразненням і НПРО.

Ключові слова: неспецифічна протипухлинна резистентність організму, перещеплювані пухлини, канцеролітична активність.

OPTIMUM AND PESSIMUM OF IRRITATION INTENSITY IN MODULATIONS OF NONSPECIFIC ORGANISM'S RESISTANCE UNDER ANTITUMOR VACCINOTHERAPY

Orlovsky A.A., Shlyakhovenko V.A., Mosyjenko V.S., Karnaushenko E.V., Verinenko A.V., Mylynevskya V.A., Zaletok S.P.

Modulations of organism's nonspecific antitumor resistance (ONAR) were studied in mice with grafted tumors (Lewis lung carcinoma or B16 melanoma, both forming lung metastasis) under different kinds of therapy been provided by using of syngeneic antitumor glycopeptide vaccines. Number of lung metastatic lesions was shown to have almost absolute inverse correlation ($\rho = -0.98$) with cancerolysis activity of blood serum being, for one's turn, a highly effective integrative ONAR criterion. Phase dynamics of parabolic process in the ONAR system was shown to be dependent on dose of a vaccine and on a tumor strain, that is on intensity of antigenic irritation. So, a strong correlation was found between a specific antigenic irritation and ONAR.

Key words: nonspecific antitumor resistance, transplantable tumors, cancerolitic activity.
