

З.Д. Савцова
 С.І. Шпильова
 В.І. Тарутінов
 В.П. Рогацька
 Т.А. Меньок
 І.С. Нікольський
 В.С. Мосієнко
 Л.М. Шинкаренко
 В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Інститут онкології АМН України, МЦ клінічної імунології, Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, комплексне лікування, імунокорекція, імуномодулятор мікробного походження.

ІМУНОКОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ІМУНОМОДУЛЯТОРА З *LAKTOBACILLUS DELBRUECKII* В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ II–IV СТАДІЇ

Резюме. Встановлено, що використання імуномодулятора — продукту *Laktobacillus Delbrueckii* в комплексному лікуванні пацієнток з II–IV стадіями раку молочної залози (РМЗ) справляє коригуючий вплив на клітинний склад периферичної крові; підвищує природну кілерну та фагоцитарну активність, а також спонтанну продукцію мононуклеарними клітинами периферичної крові ІЛ-1, ІЛ-2, фактора некроза пухлин (ФНП); нормалізує вміст ІgА та циркулюючих імунних комплексів. Одержано попередні результати щодо підвищення ефективності комплексного лікування хворих на РМЗ при включенні до схеми лікування досліджуваного імуномодулятора.

ВСТУП

Важливою складовою сучасного комбінованого лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами є імунореабілітація — відновлення кількісних характеристик і функціональної активності клітин — ефektorів імунної системи на рівні, достатньому для забезпечення протипухлинної стійкості організму та профілактики виникнення рецидивів і метастазів [1–4]. Порухення імунних реакцій у пацієнтів зі злоякісними пухлинами виникає не тільки внаслідок росту пухлини, але й є результатом проведення протипухлинної хіміо- та/або променевої терапії. Переважна більшість препаратів, які використовують для підтримувальної терапії при комбінованому лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями, справляють одночасно і імунореабілітуючий вплив [3, 5]. Раніше було встановлено, що новий вітчизняний імуномодулятор мікробного походження (ІМП), створений на основі оригінального штаму *Laktobacillus Delbrueckii*, є ефективним засобом підтримувальної терапії при лікуванні пацієнтів зі злоякісними пухлинами, зокрема, хворих раком молочної залози (РМЗ) або раком легені [6, 7]. Питання про імунореабілітуючі можливості ІМП та про його вплив на тривалість життя хворих залишалось відкритим. Враховуючи викладене, метою даного дослідження було вивчення впливу ІМП на стан імунної системи пацієнток з РМЗ при комбінованому лікуванні та перебіг захворювання. В дослідженні були залучені пацієнтки саме з РМЗ, оскільки імунологія цих злоякісних пухлин вивчена досить детально. Виявлено, що РМЗ розвивається на тлі виражених порушень в імунній системі, які виникають вже при передпухлинних захворюваннях молочної залози, залежать від поширення пухлинного процесу та поглиблюються при протипухлинному лікуванні; є також відомості про більш спри-

ятливий перебіг РМЗ при збереженні імунітету або при ефективній імунокорекції [8–10].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Курс терапії ІМП було проведено у 26 пацієнток з РМЗ II–IV стадії. В середньому вік хворих становив $46,0 \pm 2,3$ року. У віці до 56 років було 17 (65%) хворих, старше 56 років — 9 (35%). У 22 хворих (II–III стадія РМЗ) терапія ІМП була складовою комплексного лікування (хіміотерапія, променева терапія та операція), у 4 (IV стадія РМЗ) ІМП застосовували під час проведення паліативної хіміотерапії. Хворих розділили на 2 групи. До контрольної увійшли 15 пацієнток, до основної — 11.

Хіміотерапію (1–2 курси) проводили за загальноприйнятими схемами CMF, CAF, CMAF [11] у складі неоад'ювантної або паліативної терапії та 3–6 курсів — у складі ад'ювантної терапії. Двом пацієнткам під час проведення паліативної терапії додатково вводили цисплатин (сумарна доза 60–110 мг). Променеву терапію (ПТ) виконували дистанційним методом на установці «Агат В» (джерело опромінення Co_{60}) у режимі дрібного фракціонування по 2–2,5 Гр щоденно на 2–4 поля, які включали в себе молочну залозу та шляхи лімфовідтоку. Сумарна вогнищева доза (СВД) — 40–50 Гр протягом 3–4 тиж при неоад'ювантному та $39,24 \pm 0,2$ Гр — при ад'ювантному лікуванні. У пацієнток віком до 56 років проводили також андрогенотерапію (тестостерон по 1 мл в/м 1 раз на тиждень), старше 56 років — протиестрогенну терапію (тамоксифен по 20 мг на добу протягом 2–5 років). Через 1–3 дні після закінчення неоад'ювантної хіміотерапії та/або через 20–21 день після завершення ПТ виконували радикальну операцію за Петі або Холстедом. ІМП (бластен) вводили в дозі 0,002 г підшкірно за добу

до початку хіміо- та/або променевого лікування, а надалі — 1 раз на 3–5 або 7 днів (3–5 ін'єкцій на курс).

Імунологічне обстеження пацієнток проводили до початку протипухлинної терапії та введення ІМП, а також через 5–7 днів після закінчення курсу лікування. Загальноприйняті показники клітинного та гуморального імунітету визначали за допомогою стандартних імунологічних методів [8, 12]. Крім того, у всіх пацієнток контрольної та основної груп визначали природну цитотоксичну активність, концентрацію фактора некрозу пухлин (ФНП) у плазмі крові, а також спонтанну продукцію ФНП, ІЛ-1 і ІЛ-2 мононуклеарними клітинами, виділеними з периферичної крові (МКПК). МКПК одержували з гепаринізованої крові центрифугуванням на градієнті щільності верографін-фіколу ($\rho = 1,077$) протягом 20 хв при 1500 об/хв. Зібрані лімфоцити культивували в середовищі RPMI 1640 («Sigma», США) з 10% ТЕС, яке містило 100 мкг/мл гентаміцину сульфату, 20 ммоль/л НЕРЕС («Sigma», США), рН 7,2. Для всіх досліджень використовували клітини, життєздатність яких перевищувала 80%. Для оцінки спонтанної продукції цитокінів клітини ($5 \cdot 10^5$ /мл) інкубували протягом 24 год в атмосфері CO_2 при температурі 37 °С. Після інкубації клітини осаджували центрифугуванням, збирали супернатанти і зберігали до тестування (як і плазму крові) при температурі –20 °С. Наявність ФНП в плазмі крові та в супернатантах визначали за допомогою біологічного методу з використанням чутливої до цитотоксичної дії ФНП культури клітин L_{929} [13]. Концентрацію ФНП визначали за допомогою калібрувальної кривої, побудованої за результатами титрування на клітинах L_{929} рекомбінантного ФНП людини («Sigma», США), ЛД₅₀ дорівнює 0,07 нг/мл. Вміст у супернатантах ІЛ-1 та ІЛ-2 визначали за допомогою імуоферментного методу, використовуючи відповід-

но тест-системи ТОВ «Протеиновый контур» (Росія) та «IMMUNOTECH» (Франція). Природну кілерну активність визначали радіометричним методом в тесті цитолізу *in vitro* чутливих клітин-мішеней K562, мічених за стандартною методикою H^3 -сумішшю амінокислот («Amersham», Великобританія) [14].

Хворих спостерігали протягом 6–37 міс.

Статистичну обробку матеріалу проводили методом визначення середніх, відношення їх оціночних ознак, коефіцієнта кореляції та вірогідності різниці за критерієм Стьюдента [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку хіміотерапії або ПТ імунний статус пацієнток з РМЗ II–III стадії характеризувався значущими змінами в клітинному складі периферичної крові (зниження вмісту В-лімфоцитів та ВГЛ, підвищення — О-лімфоцитів); підвищенням концентрації IgA, IgM, рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та вмісту ФНП в плазмі крові; зниженням природної кілерної активності МКПК, фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, а також суттєвими змінами спонтанної продукції МКПК цитокінів (збільшенням продукції ІЛ-1 і ФНП, зменшенням — ІЛ-2) (табл. 1).

Порівняння стану імунної системи пацієнток, які одержували протипухлинну терапію в неoad'ювантному або ад'ювантному режимах, виявило відмінності окремих показників лише в осіб, яким були проведені високотравматичні операції. Зокрема, на момент обстеження (через 10–17 днів після операції) у пацієнток, які були прооперовані за Холстедом, визначали зниження вмісту В-лімфоцитів та великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ) (на 12–20%), зниження природної кілерної активності МКПК (на 15–25%) та спонтанної продукції ІЛ-2 (на 9–17%). Нижчими, ніж у нео-

Таблиця 1

Показники стану імунної системи пацієнток з РМЗ II–III стадії до та після комплексного лікування

Показник	Практично здорові (n=30)	Результати обстеження пацієнток				
		до лікування (n=26)	після лікування з ІМП (n=11)	p (достовірність порівняно з показником до лікування)	після лікування без імунокорекції (n=15)	p (достовірність порівняно з показником до лікування)
Лімфоцити, Г/л	1,95 ± 0,15	2,11 ± 0,17	1,58 ± 0,06 ³	< 0,02	0,99 ± 0,04	< 0,0002
Т-лімфоцити, %	50,30 ± 1,22	49,75 ± 3,12	52,55 ± 5,57	> 0,05	43,1 ± 4,28	> 0,05
Г/л	0,98 ± 0,13	1,05 ± 0,10	0,72 ± 0,11 ²	< 0,005	0,44 ± 0,04	< 0,0002
В-лімфоцити, %	12,22 ± 0,90	6,59 ± 0,73 ¹	7,45 ± 1,55	> 0,05	5,13 ± 1,26	> 0,05
Г/л	0,24 ± 0,03	0,16 ± 0,01 ¹	0,06 ± 0,01	< 0,0001	0,06 ± 0,004	< 0,0001
О-лімфоцити, %	37,48 ± 0,91	43,67 ± 2,88 ¹	40,00 ± 6,44	> 0,05	52,77 ± 5,28	> 0,05
Г/л	0,73 ± 0,04	0,93 ± 0,06 ¹	0,79 ± 0,10 ²	> 0,05	0,52 ± 0,03	< 0,0001
ВГЛ, %	3,82 ± 0,2	0,67 ± 0,19 ¹	1,80 ± 0,65	> 0,05	0,30 ± 0,02	> 0,05
Г/л	0,08 ± 0,02	0,031 ± 0,012 ¹	0,09 ± 0,04 ²	> 0,05	0,0003 ± 0,001	< 0,05
Чутливість до спленіну, %	не досл.	41,00 ± 4,53	38,00 ± 7,44	> 0,05	Не досл.	
Чутливість до тимогену, %	не досл.	34,00 ± 1,37	40,00 ± 6,69	> 0,05	Не досл.	
Природна кілерна активність, %	33,36 ± 1,50	20,04 ± 3,68 ¹	23,12 ± 2,31 ²	> 0,05	7,67 ± 2,27	< 0,05
Фагоцитарна активність, %	85,30 ± 2,70	66,57 ± 3,28 ¹	79,00 ± 5,34 ²	> 0,05	62,8 ± 3,76	> 0,05
Фагоцитарний індекс	12,60 ± 0,61	4,65 ± 0,68 ¹	6,91 ± 0,46	< 0,05	4,53 ± 0,81	> 0,05
Ig, г/л А	2,34 ± 0,32	3,36 ± 0,36 ¹	2,69 ± 0,50	> 0,05	2,57 ± 0,52	> 0,05
М	1,07 ± 0,03	1,44 ± 0,12	1,59 ± 0,17	> 0,05	1,52 ± 0,11	> 0,05
Г	11,75 ± 1,23	13,52 ± 0,89	10,99 ± 1,01	> 0,05	10,96 ± 1,57	> 0,05
ЦІК, опт. од.	74,58 ± 8,19	116,05 ± 16,11 ¹	71,91 ± 9,99 ³	< 0,05	126,94 ± 8,98	> 0,05
ІЛ-1, пкг/мл	143,20 ± 10,22	181,50 ± 8,37 ¹	230,50 ± 19,32	< 0,05	199,32 ± 10,4	
ІЛ-2, пкг/мл	328,70 ± 22,61	249,50 ± 18,64 ¹	361,33 ± 46,52 ²	> 0,05	207,53 ± 21,6	> 0,05
ФНП у плазмі крові, нг/мл	0,091 ± 0,027	0,23 ± 0,04 ¹	0,17 ± 0,03	> 0,05	0,16 ± 0,02	> 0,05
ФНП у супернатанті, нг/мл	0,070 ± 0,006	0,12 ± 0,01 ¹	0,20 ± 0,02	< 0,006	0,16 ± 0,04	> 0,05

¹ p < 0,05 порівняно з показниками у практично здорових жінок; ² p < 0,05; ³ p < 0,001 — порівняно з показниками після лікування без імунокорекції.

перованих пацієнток, були рівень ЦК ($p < 0,05$) та ФНП ($0,05 < p < 0,1$) у плазмі крові.

У пацієнток з РМЗ IV стадії до початку лікування спостерігали найнижчий рівень природної кілерної активності та найнижчу концентрацію IgG, а також виразні тенденції (порівняно з неоперованими пацієнтками з РМЗ II–III стадії) до підвищення вмісту ФНП в плазмі крові та до зменшення спонтанної продукції цього цитокіну МКПК (табл. 2).

Визначені показники стану імунної системи дещо різняться від таких, описаних у пацієнток з РМЗ II–IV стадії [8–10, 16]. Згідно з даними цих досліджень, стан імунної системи пацієнток з РМЗ характеризується переважно зниженням вмісту Т- (а не В-) лімфоцитів, підвищенням природної кілерної активності та тенденцією до підвищення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, визначеними у пацієнток з РМЗ II і особливо III стадії. Обговорюючи можливу причину такої розбіжності, слід відзначити, що до дослідження були залучені пацієнтки, які проживають в Києві та Київській області, тобто які зазнали впливу шкідливих чинників аварії на ЧАЕС. Згідно з результатами досліджень динаміки показників імунного статусу населення, яке постраждало від аварії, у 1996–1999 рр. (термін проведення нашого дослідження) в осіб, які проживають на контрольованих територіях, сформувався чіткий алгоритм змін імунологічних показників, який характеризується вираженими ознаками активації Т-популяції лімфоцитів та клітин моноцитарно-макрофагальної системи (з одночасним виснаженням їх функціонального резерву), а також ушкодженням популяції природних кілерних клітин [17–20]. Можливо, особливості зміни імунологічних показників у пацієнток з РМЗ пов'язані саме зі зміна-

ми вихідного (до захворювання) стану їх імунної системи за роки, що минули після аварії на ЧАЕС.

Після комплексної терапії загальна кількість лімфоцитів крові суттєво знизилась як у пацієнток з РМЗ II–III стадії, яким було проведено лікування без ІМП (на 1,12 Г/л, $p < 0,0002$), так і у тих, які отримували цей препарат (на 0,53 Г/л, $p < 0,02$). Але в останньому випадку зниження рівня лімфоцитів було практично у 2 рази меншим ($p < 0,02$).

З даних табл. 1 видно, що зниження загального вмісту лімфоцитів периферичної крові не супроводжується значними змінами у співвідношенні відносних показників вмісту Т-, В-, та О-лімфоцитів. Вірогідне зниження абсолютних значень усіх перелічених показників, а також вмісту ВГЛ (у порівнянні з показниками до лікування) відзначають тільки у пацієнток, які не отримували ІМП. У пацієнток, які отримували лікування з використанням досліджуваного препарату, вірогідного зниження вмісту О-лімфоцитів та ВГЛ не спостерігали. Крім того, у них абсолютна кількість Т- та О-клітин, також ВГЛ були вірогідно вищими ($p < 0,05$), ніж в групі жінок, яких лікували без застосування ІМП.

Показники функціональної активності клітин лімфоїдного походження та моноцитів/макрофагів змінювались по-різному. Після комплексної терапії без імунокорекції визначали подальше значне зниження природної кілерної активності. Середній показник вмісту ІЛ-2 в супернатантах неактивованих МКПК вірогідно не змінювався, але у 75% пацієнток цієї групи спонтанна продукція цитокіну не перевищувала мінімального показника до лікування (236 пкг/мл) та була в 1,5 рази нижче середнього значення. Отже, комплексна протипухлинна терапія супроводжувалась зниженням функціональної активності природних кілерних клітин і (дещо меншою мірою) Т-хелперів, тобто клітин лімфоїдного походження. Жоден з показників, що характеризують активність клітин моноцитарно-макрофагальної системи (фагоцитарна активність, фагоцитарний індекс, спонтанна продукція ІЛ-1 та ФНП), після комплексної протипухлинної терапії без імунокорекції не зазнав суттєвих змін. Співвідношення вмісту ФНП в супернатантах МКПК з його вмістом у плазмі крові складало у практично здорових жінок $0,77 \pm 0,06$, у пацієнток до лікування — $0,52 \pm 0,06$ ($p < 0,05$), після лікування — $1,00 \pm 0,09$ (відповідно $0,05 < p < 0,1$ та $p < 0,05$). Вміст ЦК і Ig усіх класів не змінювались. Застосування ІМП запобігало зниженню природної кілерної активності та спонтанної продукції ІЛ-2 (обидва показники виявляли тенденцію до підвищення порівняно з такими до лікування). Фагоцитарна активність вірогідно підвищувалась порівняно з аналогічним показником у пацієнток, які отримували лікування без імунокорекції, фагоцитарний індекс — порівняно з таким до лікування. Збільшення спонтанної продукції ІЛ-1 та ФНП досягало статистично значущого рівня. Співвідношення вмісту ФНП в супернатантах і плазмі крові зростало до $1,18 \pm 0,03$ (порівняно з групою хворих без імунокорекції, $p > 0,05$). Вірогідно (до рівня у практично здорових жінок) знижувався рівень ЦК (див. табл. 1). Важливим є й те, що у тестах з визначенням чутливості до спленіну та тимогену *in vitro*, ІМП

Таблиця 2
Показники стану імунної системи пацієнток з РМЗ IV стадії до та після комплексного паліативного лікування

Показник	Результати обстеження пацієнток		
	до лікування з ІМП	після лікування з ІМП	p (достовірність порівняно з показником до лікування)
Лімфоцити, Г/л	$1,82 \pm 0,38$	$0,80 \pm 0,33$	$> 0,05$
Т-лімфоцити, %	$54,25 \pm 4,28$	$60,00 \pm 7,32$	$> 0,05$
Г/л	$0,98 \pm 0,19$	$0,54 \pm 0,29$	$> 0,05$
В-лімфоцити, %	$7,50 \pm 2,89$	$9,00 \pm 1,63$	$> 0,05$
Г/л	$0,18 \pm 0,06$	$0,08 \pm 0,05$	$> 0,05$
О-лімфоцити, %	$38,25 \pm 6,17$	$31,00 \pm 8,86$	$> 0,05$
Г/л	$0,66 \pm 0,20$	$0,16 \pm 0,02$	$> 0,05$
Природна кілерна активність, %	$11,78 \pm 1,81^{1,3}$	$16,18 \pm 2,94$	$> 0,05$
Фагоцитарна активність, %	$65,00 \pm 3,48^1$	$64,75 \pm 11,26$	$> 0,05$
Ig, г/л А	$3,96 \pm 1,77$	$3,32 \pm 1,18$	$> 0,05$
М	$1,89 \pm 0,21^1$	$1,88 \pm 0,07$	$> 0,05$
G	$9,50 \pm 0,91^2$	$10,15 \pm 0,74$	$> 0,05$
ЦК, опт. од.	$114,75 \pm 1,91^1$	$98,50 \pm 12,12$	$< 0,05$
ІЛ-1, пг/мл	$188,25 \pm 16,45^1$	$229,50 \pm 33,40$	$< 0,05$
ІЛ-2, пг/мл	$245,00 \pm 33,50$	$257,50 \pm 39,55$	$> 0,05$
ФНП у плазмі крові, нг/мл	$0,38 \pm 0,06^{1,3}$	$0,29 \pm 0,04$	$> 0,05$
ФНП у супернатанті, нг/мл	$0,10 \pm 0,01^{1,3}$	$0,10 \pm 0,02$	$> 0,05$

¹ $p < 0,05$ порівняно з показниками у практично здорових жінок;

² $p < 0,05$; ³ $0,05 < p < 0,1$ порівняно з показниками у неоперованих пацієнток з РМЗ II–III стадії.

вірогідно не підвищує ці показники, що свідчить про захист препаратом *in vivo* функціональних можливостей лімфоцитів.

Ефекти застосування ІМП у складі неоад'ювантної або ад'ювантної протипухлинної терапії були якісно подібними. Різниця була лише в ступені корекції зміни показників у окремих хворих. При неоад'ювантному застосуванні ІМП рівня статистичної вірогідності досягали коефіцієнти кореляції, які характеризували підвищення відносного вмісту Т-лімфоцитів ($r = 0,764$), спонтанної продукції ІЛ-2 ($r = 0,866$), вмісту ІgA ($r = 0,768$) та ІgM ($r = 0,866$), фагоцитарного індексу ($r = 0,956$), природної кілерної активності ($r = 0,933$); зниження чутливості до спленіну ($r = -0,894$) та вмісту ЦІК ($r = 0,911$).

При застосуванні ІМП в режимі ад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) або ПТ статично вірогідними були коефіцієнти кореляції підвищення відносного вмісту Т-лімфоцитів ($r = 0,982$), О-лімфоцитів ($r = 0,990$), природної кілерної активності ($r = 0,962$), спонтанної продукції ІЛ-2 ($r = 0,857$) та ФНП ($r = 0,968$), а також вмісту ФНП у плазмі крові ($r = 0,956$). Тобто у пацієток з РМЗ II–III стадії ІМП здатний виявляти імунокоригуючий вплив на показники клітинного імунітету, як за умов неоад'ювантного, так і ад'ювантного використання. Слід також відзначити, що після видалення пухлини ступінь позитивного впливу ІМП на відносний вміст зрілих Т-лімфоцитів, О-клітин, природну кілерну активність, та спонтанну продукцію ФНП підвищується. Коефіцієнт кореляції зниження рівня ЦІК був меншим, ніж при неоад'ювантній імункорекції, але це пов'язано переважно зі статистично вірогідним зниженням цього показника після видалення пухлини. Важливо, що при застосуванні ІМП за обома схемами підвищення зазнали показники клітинного, а не гуморального імунітету, оскільки відомо, що антитіла здатні блокувати взаємодію ефektorів протипухлинного імунітету з пухлинними клітинами-мішенями і тим самим сприяти імуностимуляції пухлинного росту [4].

Застосування ІМП при паліативному лікуванні пацієток з РМЗ IV стадії не супроводжувалось вірогідною зміною (порівняно з середніми значеннями показників до лікування) переважної більшості показників, крім рівня ЦІК, та спонтанної продукції ІЛ-1. Крім того, рівня статистичної значущості досягав коефіцієнт кореляції ($r = 0,997$) зниження вмісту ІgA, що, згідно з даними літератури, є позитивною прогностичною ознакою [9]. Звертає на себе увагу більша, ніж у пацієток з РМЗ II–III стадій, гетерогенність імунологічних показників (особливо функціональних) після комплексної терапії з використанням ІМП (див. табл. 2). Це пов'язано з неоднаковою реакцією хворих цієї групи на лікування. Наведемо типові приклади: пацієнтка Б-а, 40 років. За 3 роки до включення в дослідження одержала неоад'ювантну ПХТ за схемою CMF та була прооперована за Холстедом. В подальшому одержувала ад'ювантну ПХТ — ПТ (4 курси за схемою CMF; СВД при ПТ — 30 Гр; тестостерон, тиреоїдин, тамоксифен в стандартних дозах). Через 3,5 року госпіталізована до клініки УНДІОР МЗ України з діагнозом: метастази у правій легені. Проведено курс ПХТ (вінкристин, цик-

лофосфамід, цисплатин), через 2 міс ПТ (СВД 35 Гр). Під час проведення ПТ одержала 5 ін'єкцій ІМП. Лікування здійснене в запланованому об'ємі. При імунологічному обстеженні після лікування не спостерігали позитивної зміни жодного з показників, що характеризують як лімфоцити, так і клітини моноцитарно-макрофагальної системи. Через 6 міс після закінчення лікування пацієнтка померла. Пацієнтка Ч-а, 58 років. За 3 роки до включення у дослідження була прооперована за Пейті, одержала ад'ювантну ПТ (СВД 35 Гр), 2 курси ПХТ (за схемою CMF), тамоксифен. Була госпіталізована з діагнозом: метастази в правій легені. Одержала ПХТ (циклофосфамід, платидіам) з одночасним 3-разовим введенням ІМП. Після лікування спостерігали збільшення спонтанної продукції ІЛ-2 на 7%, ІЛ-1 та ФНП на 17%; підвищення природної кілерної активності на 80%, рівня ІgM на 9% та ІgG — на 6,5%. Вміст в плазмі крові ЦІК знизився на 19%, ФНП — на 42%. Стабілізація процесу зафіксована протягом 10 міс. Після цього пацієнтка, на жаль, змінила місце проживання, та вибула з-під спостереження.

Отже, використання ІМП в комплексній терапії пацієток з РМЗ не тільки попереджає або зменшує вираженість лейкопенії протягом всього курсу ПХТ та/або ПТ, як було визначено раніше [7], але й виявляє виразний імунореабілітуючий вплив у пацієток з РМЗ II–III стадії та іноді — IV стадії: це сприяє нормалізації вмісту зрілих Т-лімфоцитів та ВГЛ, підвищенню активності та/або функціонального резерву ефektorів природної резистентності, а також спонтанної продукції МКПК таких цитокінів, як ІЛ-2 (один з індукторів функціональної активності цитотоксичних клітин [21]), ІЛ-1 та ФНП. Два останні цитокіни, як відомо, відіграють ключову роль у запуску «цитокінового каскаду», який забезпечує захист організму ссавців від мієлотоксичного та органотоксичного впливу іонізуючого випромінювання та хіміопрепаратів, сприяє відновленню кровотворення та нормалізації клітинного складу крові [22, 23]. Важливо, що стимуляція продукції ФНП МКПК не супроводжується підвищенням його вмісту в плазмі крові до таких рівнів, які могли б пригнічувати природну кілерну активність [24], та вірогідно стимулювати інвазію і метастазування пухлин [5, 25]. Спостерігається обернена залежність — вміст ФНП у супернатанті МКПК пацієток, які одержували ІМП, підвищується, в плазмі крові — знижується. Це, ймовірно, слід розцінювати як позитивну прогностичну ознаку, оскільки відомо, що ФНП продукують не тільки клітини моноцитарно-макрофагальної системи та лімфоцити, але й пухлинні клітини (в тому числі клітини злоякісних пухлин молочної залози) [5, 26], а підвищення вмісту цього фактора в плазмі крові та значне збільшення його продукції МКПК асоціюється з прогнозом агресивного перебігу злоякісних захворювань, зокрема лімфом [27].

Існує ще недостатня кількість спостережень, щоб аргументовано обговорювати зв'язок імунореабілітуючого впливу ІМП з ефективністю комплексного лікування пацієток з РМЗ. Але можна зазначити, що залучені у дослідження пацієнтки з РМЗ II–III стадії не мають ознак прогресування процесу при терміні спо-

стерезення 24–37 міс. Одна з чотирьох пацієнток з РМЗ IV стадії, які одержували ІМП, померла через 6 міс після комплексного лікування метастазу в легені; 1 — не мала ознак прогресування захворювання (метастаз у легені) через 10 міс після лікування; у 2 пацієнток (до лікування діагностовано метастази в лімфатичних вузлах та стернальній кістці) прогресування хвороби протягом 27 та 33 міс відповідно не спостерігали. Крім того, було вивлено, що комплексне лікування з використанням ІМП (бластену) збільшує загальну тривалість життя у порівнянні з рандомізованим контролем. П'ятирічне виживання пацієнток з РМЗ II стадії складало $95,00 \pm 3,00\%$, III стадії — $78,72 \pm 8,44\%$ і IV стадії — $41,14 \pm 10,89\%$ [28].

Для остаточного визначення індивідуалізованих показань та оптимальних режимів використання ІМП в комплексному лікуванні пацієнток з РМЗ необхідні подальші дослідження.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадагидзе ЗГ. Современные подходы к иммунотерапии опухолей. *Int J Immunoreabilitat* 1998; (10): 54–65.
2. Кузнецов ВП, Беляев ДЛ, Бабаянц АА. Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях. *ЖМЭИ* 1996; (5): 104–10.
3. Справочник по онкологии (под ред Трапезникова НН, Поддубной ИВ). Москва: КАППА, 1996. 624 с.
4. Справочник по онкологии (под ред Шалимова СА, Гриневича ЮА, Мясоедова ДВ). Киев: Здоров'я, 2000. 560 с.
5. Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев: Наук думка, 1998. 320 с.
6. Мосієнко ВС, Кас'яненко ІВ, Ганул ВЛ та ін. Бластен — новый иммуномодулятор бактериального происхождения. В: Имунотерапія при лікуванні злоякісних новоутворень. Матеріали наук-практ конф. Київ, 1998: 83–8.
7. Шпилевая СИ, Тарутинов ВИ, Мосієнко ВС и др. Коррекция лейкопении с помощью нового пробиотического иммуномодулятора (продукт *Lactobacillus delbrueckii*) в комбинированном лечении больных раком молочной железы. *Онкология* 2000; 2: 83–6.
8. Гриневич ЮА, Каменец ЛЯ. Основы клинической иммунологии опухолей. Киев: Здоров'я, 1986. 160 с.
9. Гриневич ЮА, Каменец ЛА, Бильский БТ. Иммунология и иммунотерапия опухолей молочной железы. Киев: Здоров'я, 1990. 174 с.
10. Бильский БТ, Володько НА, Шпарык ЯВ. Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности. Киев: Наук думка, 1991. 248 с.
11. Противоопухолевая химиотерапия (под ред Переводчиковой НИ). 2-е изд. Москва: Медицина, 1993. 244 с.
12. Передерий ВГ, Земсков АМ, Бычкова НГ, Земсков ВМ. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. Киев: Здоров'я, 1995. 211 с.
13. Каложин ОВ, Фукс ББ, Бовин НВ и др. Влияние новых производных мурамилдипептида на основные звенья иммунитета. *Бюл эксперим биологии и медицины* 1994; (5): 510–3.
14. Рыкова МП, Спирядзе ИВ, Зедгенидзе МС и др. Новая высокочувствительная техника тестирования нормальных киллеров. *Иммунология* 1981; (3): 88–90.
15. Каминский ЛС. Обработка клинических и лабораторных данных. Ленинград: Медицина, 1959. 196 с.
16. Андрианов ИГ, Воронов СМ, Добкин АН и др. Функциональная активность естественных киллеров и макрофагов у больных при опухолях молочной железы. *Вопр онкологии* 1988; 34: 1455–60.
17. Орадовская ИВ. Клинические и иммунологические показатели в оценке состояния здоровья взрослого населения

в районах Брянской области, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В: Последствия Чернобыльской катастрофы: здоровье человека (под ред. Бураковой ЕБ.). Москва, 1996: 183–219.

18. Баева ЕВ, Соколенко ВЛ, Базыка ДА. Модификация экспрессии Т-клеточных активационных маркеров лимфоцитами периферической крови лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях. *Иммунология* 1999; (1): 54–7.
19. Потапова СМ, Кузьменок ОИ, Потапнев МП, Смольникова ВВ. Оценка состояния Т-клеточного и моноцитарного звеньев у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС через 11 лет. *Иммунология* 1999; (3): 59–62.
20. Лыков АП, Михеенко ТВ, Обухов АВ. Опухолеассоциированные антигены и их взаимосвязь с иммунным статусом у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Иммунология* 1998; (1): 57–9.
21. Бережная НМ, Чехун ВФ. Система интерлейкинов и рак. Киев: ДИА, 2000. 224 с.
22. Constone LS, Harwell KP, et al. Interleukin-1-alpha stimulates hemopoiesis but not tumor cell proliferation and protects mice from lethal total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 447–56.
23. Evans MJ, Kovacs CJ, Gooaya JM, Harrell YP. Interleukin-1a protects against the toxicity associated with combined radiation and drug therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 303–6.
24. Mysliwska J, Bryl E, Zorena K, et al. Overactivity of tumor necrosis factor-alpha but not interleukin-6 in associated with low natural killer cytotoxic activity in the elderly. *Gerontol* 1997; 43: 158–67.
25. Orosz P, Echtenacher B, Falk W, et al. Enhancement of experimental metastasis by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1993; 177: 1391–8.
26. Aggarwal BB, Natarajan KK. Tumor necrosis factors: developments during the last decade. *Eur Cytokine Netw* 1996; 7: 93–124.
27. Матлан ВЛ, Володько НА, Барилка ВА та ін. Продукція фактора некрозу пухлин при лімфопрولیферативних захворюваннях: взаємодія пухлини та організму. *Онкология* 2000; 2: 167–72.
28. Мосієнко ВС, Савцова ЗД, Шпилевая СИ и др. Использование отечественного пробиотического иммуномодулятора бластена в комплексном лечении рака молочной железы. В: Онкология 2000, тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев 2000. *Exp Oncol* 2000; 22 (Suppl): 900.

IMMUNOCORRECTION BY AN IMMUNOMODULATOR FROM *LAKTOBACILLUS DELBRUECKII* IN A COMBINED THERAPY OF BREAST CANCER AT STAGES II TO IV

Z.D. Savtsova, S.I. Shpyleva, V.I. Tarutinov, V.P. Rogatska, T.A. Meniok, I.S. Nikolsky, V.S. Mosienko, L.M. Shynkarenko, V.F. Chekhun

Summary. The application of an immunomodulator produced by *Laktobacillus Deibrueckii* in a combined therapy of breast cancer at stages II to IV is shown to: favorably effect the cell content of peripheral blood; increase the activities of natural killer cells and phagocytosis, as well as spontaneous production of IL1, IL2, and TNF by peripheral blood mononuclears; and normalize the contents of IgA and CIC. Preliminary findings show that inclusion of the immunomodulator studied into the schedule of the combined therapy of breast cancer improves its efficiency.

Key Words: breast cancer, combined therapy, immunocorrection, immunomodulator of microbial origin.