

ДЕЙСТВИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО МОДУЛЯТОРА НА КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА

З.Р.Тер-Погосян

/Онкологический научный центр МЗ РА/
375052 Ереван, Фанарджяна, 76

Ключевые слова: моноклональные антитела, раково-эмбриональные антигены, иммуносупрессия

В последние годы в Онкологическом научном центре Армении изучается биологическая активность нового препарата — эмбрионального противоопухолевого модулятора (ЭПОМ), содержащего широкий спектр раково-эмбриональных антигенов (РЭА). Попытки усиления иммунологической памяти к РЭА, постоянно обнаруживаемым в опухолях различного гистогенеза, являются одним из перспективных направлений современной онкоиммунологии [2–4]. Вместе с тем в литературе имеются данные об иммуносупрессивном действии РЭА. Учитывая вышесказанное, нам представлялось целесообразным выяснить действие препарата на субпопуляции Т-лимфоцитов в норме — у здоровых лиц и у больных с опухолями как *in vitro*, так и под действием иммунизации ЭПОМ.

Материал и методы

Лимфоциты периферической крови здоровых доноров и больных раком молочной железы выделялись на градиенте плотности фиколли-гипак [1]. Общее число Т-лимфоцитов и уровень регуляторных субпопуляций CD4+ и CD8+ определяли с помощью моноклональных антител (DynaI, Dynabeads M-450, Oslo, Norway).

Препарат ЭПОМ готовился по методике, разработанной в ОНЦ МЗ РА (патент РФ, N 2055589). Препарат вводили подкожно в верхнюю треть предплечья в дозе 3 мг. Показатели иммунитета изучались до и через 7 дней после иммунизации ЭПОМ.

Результаты и обсуждение

Изучено действие *in vitro* двух доз препарата — терапевтической (0,03 мг) и максимальной, превышающей первую в 10 раз (0,3 мг) на 1×10^6 моноклеаров периферической крови (табл. 1).

Влияние различных доз ЭПОМ на регуляторные субпопуляции Т-клеток

Доза ЭПОМ	Доноры				Больные			
	%		абс.		%		абс.	
	CD4+	CD8+	CD4+	CD8+	CD4+	CD8+	CD4+	CD8+
Контр.	38	24	475±31	301±38	32	23	397±28	292±27
0.03 мг	37	25	470±26	316±30	30	23	373±34	290±33
0.3 мг	36.6	28	457±32	351±43	29	27	362±29	335±28

Согласно полученным данным, как у здоровых, так и у больных терапевтическая доза ЭПОМ не влияла на уровень общих Т-лимфоцитов, тогда как максимальная доза снижала их число. Обе дозы ЭПОМ не влияли на уровень CD4+клеток (Т-хелперы и Т-индукторы). Максимальная доза ЭПОМ достоверно увеличивала уровень CD8+клеток (супрессоры и киллеры) как у здоровых, так и у больных.

Итак, действие ЭПОМ на регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов было дозозависимым, что позволило нам предположить, что при терапевтическом применении препарат не окажет заметного иммуносупрессивного действия на изученные субпопуляции Т-клеток.

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у вакцинированных ЭПОМ здоровых лиц

Иммунологические показатели	До вакцинации	После вакцинации	t	P
CD4+ (тыс. на 10 ⁶)	386 ± 34,2	402 ± 53.7		
CD8+ (тыс. на 10 ⁶)	210 ± 21	250 ± 33.1	0.3	0.7
CD4+, %	38.6 ± 5.1	40.2 ± 6.3		
CD8+, %	21.0 ± 2.9	25.1 ± 3.3		
Т-клетки, %	59.6 ± 2.1	66.0 ± 3.2	1.7	0.1
CD4+, абс.	594.5 ± 46	619 ± 37		
CD8+, абс.	323.4 ± 29	367.5 ± 31.1		
Е-РОК, %	54 ± 3.0	63 ± 2.9	2.15	<0.05
Высокоаффин. Е-РОК, %	15.1 ± 2.2	22.5 ± 3.0	2.08	0.05
Средне- и низкоаффин. Е-РОК, %	39.5 ± 4.3	41.0 ± 5.6		
Индекс CD4+/CD8+	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.4		

С учетом доминирующей роли клеточных факторов защиты в противоопухолевой резистентности следующим этапом работы явилось изучение показателей Т-клеточного иммунитета у здоровых и больных раком. Динамика изученных показателей представлена в табл 2, 3.

Как видно из данных таблицы, вакцинация ЭПОМ не влияла на уровень CD4+ клеток, но вызывала тенденцию к увеличению как относительных, так и абсолютных показателей CD8+ клеток, вследствие чего несколько снижался индекс CD4+/CD8+ клеток. После вакцинации отмечено достоверное повышение количества Т-клеток, определяемых в тесте Е-розеткообразования (Е-РОК) с эритроцитами барана; одновременно достоверно возрастало число высокоаффинных Е-РОК.

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей у вакцинированных ЭПОМ онкологических больных

Иммунологические показатели	До вакцинации	После вакцинации	t	P
CD4+ (тыс. на 10 ⁶)	350 ± 23	398 ± 31		
CD8+ (тыс. на 10 ⁶)	160 ± 12	205 ± 22		
Индекс CD4+/CD8+	2.16	1.94		
CD4+, %	35 ± 3.2	39.8 ± 3.3		
CD8+, %	16 ± 0.9	20.5 ± 2.2		
CD4+, абс.	458 ± 51	521 ± 37		
CD8+, абс.	209 ± 35	268 ± 44		
Т-клетки, %	51 ± 2.1	60.3 ± 4.1	2.2	0.05
Т-клетки, абс.	667 ± 72	789 ± 59		
Т-клетки в Е-РОК, %	45 ± 2.1	53.0 ± 3.0	2.18	0.05
Высокоаффин. Е-РОК, %	12 ± 0.9	18 ± 1.5	3.42	<0.01

Вакцинация вызывала тенденцию к увеличению уровня CD4+ и CD8+ Т-клеток при использовании моноклональных антител, следствием чего явилось достоверное повышение уровня Т-клеток (P = 0.05). О достоверном увеличении Т-клеток свидетельствуют и результаты теста Е-РОК после вакцинации. При этом статистически значимо увеличивается число высокодифференцированных Е-РОК (морулл), т.е Т-клеток, обогащенных рецепторами к эритроцитам барана.

Итак, вакцинация ЭПОМ не вызывала угнетения показателей Т-клеточного иммунитета ни у здоровых доноров, ни у онкологических больных. Более того, имела место некоторая коррекция общего числа Т-лимфоцитов у больных онкологическими заболеваниями. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения ЭПОМ в клинике.

Поступила 25.03.99

Զ.Ռ. Տեր-Պողոսյան

Բազմավալենտային սաղմնային մոդուլյատորը դեղամիջոց է, որը ստացվել է ուռուցքաբանական գիտական կենտրոնում: Այն պարունակում է բազում գլիկոպրոտեիններ և նրանցում բազմաթիվ ուռուցքա-սաղմնային հակազեններ, որոնք հանդիսանում են ուռուցքային բջիջների մշտական մարկերներ: Սակայն պարզված է, որ նրանք տիրապետում են իմունասուարենսիվ ազդեցությանը, որի պատճառով ուսումնասիրվել է *in vitro* երկու դեղաչափերի ազդեցությունը EPOM մարդկային T-լիմֆոցիտների սուբպոպուլյացիայի վրա:

Համաձայն ստացված տվյալների, կամավորների իմունապաշտպանության համար օգտագործված դեղաչափը չի ազդում T-լիմֆոցիտների սուբպոպուլյացիայի վրա:

THE ACTION OF EMBRYONIC POLYVALENT MODULATOR ON THE CELL
IMMUNITY FACTORS

Z.R.Ter-Pogossian

The possible immunomodulating effect of embryonic polyvalent modulator (EPOM), possessing anticancer, interferonogenic and antimutagenic properties, was studied.

Healthy volunteers and oncological patients after treatment were immunized by EPOM and some immunological indices were determined before and after immunization.

It was revealed that EPOM immunization doesn't cause common reactions and in some cases is able to normalize immune disturbances.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Boyum A.* Scand. J. Clin Lab. Invest., 1968, 21, 97, p. 77.
2. *Hellstrom K. E., Hellstrom I., Hu S. L.* Cancerogram, July 1992, p. 132.
3. *Hellstrom K. E., Hellstrom I., Lieping C.* 6th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, France, 1996.
4. *Kellen J., Kolin A., Acevedo H.* Cancer, 1982, 49, 11, p 2300.
5. *Levy L.* 3th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, France, 1993.