

Новая стратегия в профилактической онкологии

Л.Н.Мкртчян

ЕрГМУ им. М. Гераци

375078, Ереван, ул. Корюна, 2

В настоящее время медико-биологическими исследованиями в раковой клетке не выявлены патогномичные биологические, химические или физические агенты, включая наследуемые "раковые" мутации [1]. Иначе говоря, в раковой опухоли нет специфического объекта для терапевтического воздействия. Исходя из этого, считается, что причинное лечение злокачественных новообразований пока не имеет достаточного теоретического обоснования.

Но есть одна неотъемлемая общебиологическая особенность раковых клеток – это то, что они незрелы, эмбриональны. Незрелость и отсутствие способности к созреванию – универсальные свойства раковых клеток независимо от гистогенеза. Существует мнение, что при возникновении рака ничего иного, кроме эмбрионизации, не происходит [4, 24]. Это старая точка зрения, но далеко не устаревшая. За отклонение направленной дифференциации эмбриональных клеток, в частности, несут ответственность p27, ингибитор циклинзависимых киназ и mPNA [14, 27]. На поверхности малигнизирующихся клеток уже на стадии промоции появляются белковые тела (альфа-фетопротейин), свойственные развивающемуся нормальному человеческому эмбриону.

В условиях нынешней иммуносупрессии иммунная система взрослых и пожилых людей, которая десятилетиями не сталкивалась с антигенами эмбрионального происхождения, стала слабо реагировать на их экспрессию. Возникла толерантность к антигенно чуждым раковым клеткам – иммунологический индифферентизм, который особенно опасен при наличии онкологической предрасположенности.

Со временем, возможно, приобретет права гражданства вакцинопрофилактика в группах высокого онкологического риска (предопухолевая патология, длительное курение и семейная предрасположенность к раку). Немецкое противораковое общество придерживается мнения, что начало XXI века ознаменуется массовыми прививками от рака. Думается, что акцинопрофилактика должна базироваться именно на универсальной особенности неопластических клеток, поскольку нельзя иммунизировать людей то против одной, то против другой формы злокачественных опухолей, число которых свыше 140. Это концептуальный подход к профилактической онкологии, порожденный необходимостью снизить рост заболеваемости.

Следует отметить, что прогресс в области клинической онкологии очевиден. Почти ежегодно создаются новые противоопухолевые химиопрепараты, совершенствуются аппараты по лучевой диагностике и терапии, при обширных опухолевых поражениях чаще производятся реконструктивные операции и т.д. Вместе с тем нельзя не отметить что злокачественные новообразования из года в год учащаются. Прогностические данные ведущих канцеррегистров предвещают дальнейший рост заболеваемости. При многих формах результативность хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения онкологических больных оставляет желать лучшего.

Отсюда правомерность постановки вопроса о приоритетности профилактического направления в противораковой борьбе. Это оправдано со многих точек зрения, в том числе с экономической и психосоциальной. Чрезвычайно важно стабилизировать заболеваемость злокачественными опухолями, по возможности предупреждать опухолевый рост, а не только направлять усилия на его диагностику и лечение. Национальный институт рака США считает, что наиболее действенным и экономически оправданным путем решения проблемы рака является профилактика и что именно исследования по профилактике рака должны считаться первоочередными и финансироваться максимальным образом.

До последнего времени профилактика рака в основном носила декларативный характер и ограничивалась пропагандой здорового образа жизни. Вместе с тем нельзя не заметить, что даже в тех странах, где борьба с курением и производственными вредностями, рекомендации по правильному питанию возведены в ранг государственной политики, стабилизации онкологической заболеваемости не произошло. Мы не останавливаемся на санитарно-гигиенической и химиопрофилактике злокачественных новообразований, активном выявлении предопухолевой патологии, которые десятилетиями внедряются в жизнь и, безусловно, имеют чрезвычайно важное значение в первичной и вторичной профилактике рака.

В организме людей старше 35–40 лет ежедневно образуется около 10 тысяч мутантных клеток, часть которых имеет склонность к озлокачествлению. Когда процессы урбанизации только набирали темпы, такого количества мутантов не зарождалось, и атакующие

факторы иммунитета были более действенны.

Если в общих чертах ответить на вопрос – почему раковые опухоли столь участились, то ответ напрашивается один: у людей ослабли те естественные защитные механизмы, которые противостояли возникновению злокачественных новообразований. Это противодействие заложено в самой природе человеческого организма, и задача фундаментальной онкологии состоит в том, чтобы найти патогенетически обоснованные и в то же время безопасные методы и формы выполнения ослабленной противоопухолевой сопротивляемости.

В ряде университетских центров и онкологических институтов на основе генной инженерии получены противораковые вакцины, проходящие в настоящее время клинические испытания. Эти вакцины главным образом созданы на основе модифицированных клеток с помощью генов различных цитокинов, стимулирующих молекул и молекул аллогенного главного комплекса гистосовместимости. Широко распространено приготовление рекомбинантных и синтетических вакцин на основе клонирования опухолеассоциированных антигенов [23, 25, 29, 30, 33, 34]. Nizard P. et al. [26] добились установки цитокинов на опухолевые клетки с целью получения противораковых вакцин и без генной трансфекции. При лечении диссеминированных форм опухолей особый интерес представляет приготовление противораковых вакцин на основе дендритических клеток [8, 15]. В создании вакцин для лечения рака молочной железы и некоторых других новообразований нашли применение гликопротеиды и их компоненты [5, 12, 22, 28]. Совершенно очевидно, что подобные вакцины имеют узконаправленное действие и используются лишь в плане противорецидивной иммунотерапии при конкретной гистогенетической форме опухоли (меланоме, раке почки и молочной железы, колоректальном раке и т.д.).

Наша исследовательская платформа базируется на том, что наиболее существенным звеном канцерогенеза является эмбрионизация и что раковые, как и нормальные эмбриональные клетки, продуцируют фетальные белки. Покрываясь фетальными белками, малигнизированные клетки имитируют плод, к которому, по нераскрытым до конца причинам, "природа проявляет статус максимального иммунологического благоприятствования". Такая постановка вопроса правомерна в отношении всех форм злокачественных новообразований и создает теоретические предпосылки получения универсальной противораковой вакцины.

Можно считать доказанным, что оставшиеся после рождения т.н. заблудшие зародышевые клетки и их компоненты в виде субклеточных и макромолекулярных структур могут стать источником развития опухолей не только у детей и подростков, но и у взрослых. Они сохраняют свою жизнеспособность в течение

десятков лет. Установлено, что фетальные ткани, инфицированные животным, иммунизируют их против некоторых трансплантируемых опухолей [24]. Двадцатилетнее наблюдение над более чем 85 тысячами новорожденных, вакцинированных БЦЖ с целью уничтожения оставшихся фетальных клеток, привело к выводу о том, что смертность от рака у них на 74% ниже по сравнению с группой невакцинированных [31].

Нобелевский лауреат Р. Medawar [24] описал использование квазифетальной ткани, оказавшей терапевтическое влияние при злокачественных новообразованиях взрослых людей. Более того, на модели гепатомы отмечена заметная ингибция роста и уменьшение синтеза ДНК посредством ядерно-протеинового смеси нормальных эмбриональных клеток, причем без каких-либо проявлений токсичности [7]. А на больных с запущенными формами рака испытываются рекомбинантные вакцины вместе с карциноэмбриональным антигеном [23]. При раке простаты с метастазами успешно применен онкомаркер этой патологии — PSA [17].

Нами проведены эксперименты с культурой эмбриональных клеток печени, почек и легких, выращенных в зоне гепатогенного воздействия (ГПВ). Иммунологическое действие довольно подробно изучено, однако физическая природа зон Хартмана окончательно не установлена. Выяснено, что эмбриональные клетки, в отличие от зрелых, с большим количественным постоянством трансформировались в злокачественные. На одну трансформированную под влияние ГПВ зрелую клетку приходилось 13 эмбриональных.

Сам факт трансформации лишь одной из бесчисленного множества клеток, подвергшихся облучению канцерогенному воздействию, либо заражению опухолевыми вирусами, косвенно свидетельствует о пробуждении не любых, а лишь отдельных, по всей вероятности, "заблудших" эмбриональных клеток, находившихся до того в паробиотическом, «дремлющем» состоянии. Ведь нет сомнения в том, что именно эмбриональные клетки более уязвимы к разнообразным канцерогенным воздействиям и неспецифическим раздражителям (травма, механическое или химическое раздражение и т.д.). Врожденный характер многих новообразований, особенно мезенхимального генеза, уже давно не представляет сомнений. Отдельные злокачественные образования имеют эпителиальную природу, как например, эмбриональная липосаркома и т.д. К примеру, если меланоме как опухоли появляется на коже, то ее уже в зачаточной стадии замечают. Между тем, пробуждение эмбриональных клеток во внутренних органах долгие годы протекает клинически бессимптомно.

Приведенные выше аргументы указывают на целесообразность коррекции иммунного ответа самого организма, направленного на девитализацию "дремлющих"

лющих" и "пробудившихся" эмбриональных клеток как потенциально раковых.

Для выделения фетальных белков как праймеров иммунного ответа к онкофетальным антигенам (ОФА) нами была использована адсорбционная способность высокополимерной гиалуроновой кислоты, являющейся составной частью гидратированного полисахаридного геля некоторых эмбриональных субстанций.

Разработанная методика, защищенная патентами Республики Армения и Российской Федерации, дала возможность получения пула протеогликанов в состоянии, максимально близком к нативному. Многолетние и строго контролируемые исследования показали, что протеогликан эмбрионального генеза способен индуцировать иммунитет не к одному, а к широкому спектру ОФА как к мишеням неопластического роста, а следовательно, и к перманентно малигнизирующимся клеткам, которые уже на стадии промоции продуцируют фетальные белки. Таким образом, задача сводилась к девитализации и элиминации малигнизированных клеток различного гистогенеза на сверхранней стадии неопластического роста [2].

Нами применялись оригинальные методы дезинтеграции тканей (гомогенизация в жидком азоте, шаровая мельница с метаболически инертными чашами и размельчителями из яшмы и халцедона), ультрацентрифугирование и сублимация, генетические, биохимические и иммунологические исследования, методы культуры тканей, гистоиммунохимии и растровой электронной микроскопии. Полученный биопрепарат назван эмбриональным противоопухолевым модулятором – ЭПОМ, который содержал пул протеогликанов и, прежде всего, ОФА.

Композиция ЭПОМ изучалась посредством следующих методов.

Иммуноферментный анализ на основе моноклональных антител выявил следующие раковые эмбриональные антигены (5 мг лиофилизированного ЭПОМ в 2 мл аq. dist).

РЭА – 1,4–1,7 нг/мл

АФП – 95,0–99,0 нг/мл

ХГ – 2,2–5,5 мМЕ/мл

ТВГ – 45,0–50,0 нг/мл

Са-125 – 13,5–14,3 Е/мл

Са-19,9 – 79,8–102,2 Е/мл

Гель-фильтрационная компьютерная хроматография проводилась на аппарате фирмы «Фармация» (Франция), на колонках 5000 Р 7,5 мм x 30 см РВ, 005,5%. Получено три пика: наиболее значительный третий пик с мол. массой 150 кД и второй с мол. массой 40 кД.

Электрофорез в полиакриламидном геле. Обнаружено наличие в четырех сериях препаратов 5 фракций белков с мол. массой 72, 67, 58, 50 и 40 кД. Фракция белков с мол. массой 72 кД имела электрофоретическую активность, характерную для альбумина и АФП.

Жидкостная хроматография под давлением. Структурный анализ пептидов, содержащихся в препарате, проведен на хроматографе Р-8000 фирмы «Спектрофизика» (США). Длина волны – 214 нм. Наиболее значительный и четкий 3-й пик с временем задержки 2679. Всего 9 пиков.

Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР). Учитывая важную биологическую роль свободных радикалов, образцы различных серий препарата были подвергнуты исследованию методом ЭПР на аппарате фирмы «Вариан» с чувствительностью 10^{11} – 10^{12} спин. Записи спектра эталона (марганцевый эталон) и 7 изучаемых образцов препарата показали, что концентрация парамагнитных частиц во всех образцах ниже чувствительности прибора, что свидетельствует об отсутствии в ЭПОМ свободных радикалов.

Количественное определение белка проводили по методу Лоури с последующим определением интенсивности окрашивания на спектрофотометре (СФ – 26 ЛОМО) при длине волны 750 нм.

Безвредность и эффективность ЭПОМ подтверждена согласно требованиям Агенства по лекарствам и медицинским технологиям МЗ РА (ВФС № 13-52-98).

Биологическая активность.* Установлена выраженная противоопухолевая активность препарата в эксперименте на перевиваемых опухолях (асцитная опухоль Эрлиха мышей, саркома 37 мышей, саркома – 180, гепатома-22а, лимфосаркома Плисса и карциносаркома Уокера), а также при химическом канцерогенезе (крысы получали 7,12 – ДМБА и бенз-а-пирен с почти 100% выходом опухолей в течение 3,5 месяцев). В качестве тест-системы использовалась лимфосаркома Плисса у крыс. За единицу активности препарата принималось такое его количество (однократная доза), которое обеспечивает 50 % торможение роста опухоли. Опыты ставились на белых крысах-самцах линии Vistar, прошедших карантин не менее 10 дней, средний вес животных 145 г. Препарат вводили парентерально за неделю до введения суспензии опухолевых клеток.

Испытание на стерильность препаратов в лиофилизированной и ампулированной форме проводилось согласно требованиям, указанным в ГФ XI, вып. 2, стр. 187.

* Поскольку речь идет о новом биологически активном препарате, предназначенном для групп риска, считаем необходимым подробно остановиться на его безвредности и эффективности.

Механические включения. Определение механических включений проводилось в соответствии с «Инструкцией по контролю на механические включения инъекционных растворов» (И 14 42-3-85), утвержденной МЗ СССР 10.10.85.

Испытания на острую токсичность. Препарат вводили трем видам грызунов в двух дозах, превышающих терапевтическую для человека в 200 раз (15 мг/кг) и 10 раз (0,75 мг/кг). Всего использовано 110 крыс и сингетных мышей.

Исследование на возможную хроническую токсичность ЭПОМ проводили на 180 беспородных крысах, разделенных на 2 группы. В опытной группе были по 80 самцов и самок, в контрольной – по 10 самцов и самок. Вес животных составил 120–140 г. Животным вводили ЭПОМ в течение трех дней, пути введения – п/к и в/б. Наблюдение над животными велось в течение двух месяцев. Были использованы 3 дозы – 2,5; 5,0 и 10,0 мг/кг веса, которые вводились трехкратно. Суммарные дозы – соответственно 7,5; 15; 30 мг/кг веса.

Ежедневные наблюдения за состоянием и поведением животных показали, что все животные переносят введение ЭПОМ хорошо, не отмечалось никаких изменений в их поведении по сравнению с контролем плацебо. Ни одна из использованных доз ЭПОМ не вызывала у крыс изменений волосяного покрова, нарушений со стороны ЖКТ и выделительной системы. Гематологические показатели у крыс опытной и контрольной групп в означенные выше сроки наблюдения были сходны.

На 24 собаках изучены следующие параметры: динамика массы тела, число сердечных сокращений в минуту, частота дыхания, ЭКГ, ректальная температура, картина периферической крови, биохимические показатели сыворотки крови (глюкоза, общий белок, креатин, мочевины, холестерин, активность ЩФ, ЛДГ, АЛТ, АСТ), биохимические показатели анализа мочи (белок, глюкоза, билирубин, мочевины, электролиты). Исследования проводились 2 раза до начала введения ЭПОМ (на 8- и 15-е сутки после помещения собак в виварий), 3 раза в течение эксперимента (на 7-, 15- и 29-е сутки). Каких-либо отклонений не было выявлено.

Способность индуцировать генные мутации в геноме бактерий штамма Salmonella typhimurium (тест Эймса). Использованы штаммы TA 1537, TA 98 и TA 100, которые несут мутации замены оснований в молекуле ДНК и мутации типа сдвига рамки считывания. Мутагенное действие ЭПОМ изучалось по частоте мутаций ауксотрофного (HIS) и прототрофного (MPTIS) состояния по локусам, контролирующим синтез гистидина.

Изучение возможной кластогенной активности методом хромосомных аббераций в клетках костного мозга мышей. Использовано всего 40 мышей весом

20–22 г. Вводилась 100-кратная доза ЭПОМ. Сроки исследования – 24, 48 и 72 ч. Контроль – мыши, получившие циклофосфан, у которых уровень хромосомных аббераций превышал уровень негативного контроля через 24 часа ($p < 0.05$).

Возможная ДНК, повреждающая активность ЭПОМ согласно нормативному документу GLP. Эксперименты поставлены в штамме AG 276, представляющем собой гибрид E.coli и Salmonella typhimurium несущим геном umu ДС+, что позволяет регистрировать мутагенное действие SOS-индукторов в отсутствие плазмиды, а также 3 разных типов мутаций – мутацию типа замены пар оснований к гистидину зависимости his G46, фреймшифт – мутацию arg-2 и инсерционную мутацию, вызванную встройкой Tn 10 в ген синтеза треонина. Это важно в том отношении, что позволяет выявить не только мутагенез, но и генотоксический эффект. Полученные данные по повышению требованиям DLP полностью согласуются с полученными ранее данными в тесте Эймса об отсутствии ДНК-повреждающей способности ЭПОМ.

Возможная гонадотоксичность ЭПОМ на основе метода доминантных летальных мутаций. Использовано в экспериментах 20 самцов нелинейных крыс, получивших однократно 200 человеческих доз. К каждому самцу подсаживали по 3 самки. Изучена эмбриональная смертность в потомстве самцов, а также зрелые сперматозоиды, поздние сперматиды, средние ранние сперматиды (I–III недели). Всего использовано 180 самок – 90 в опыте и 90 в контроле. Оплодотворенных самок вскрывали на 19–20-й дни беременности с подсчетом живых и мертвых эмбрионов, численности желтых тел в яичниках, смертности до и после имплантации.

Тератогенное и эмбриотоксическое действие ЭПОМ проведено по Методическим указаниям, утвержденным в 1985 г. Фармакологическим комитетом МЗ СССР. Всего использовано 90 белых беспородных крыс массой тела 130–150 г. Виргинных самок подсаживали к самцам из расчета 3:1. Все плоды вскрывались для установления аномалий строения внутренних органов.

Испытания на аллергические свойства и пирогенность.

Возможная аллергенность ЭПОМ изучалась на морских свинках весом 250–330 г. Их иммунизировали в/б 2,5 мг ЭПОМ в объеме 1 мл физ. раствора. В качестве контроля вводилась сыворотка крупного рогатого скота. Спустя 21 день животным вводили также в/б разрешающую дозу ЭПОМ, равную сенсibilизирующей (5,0 мг). Самцов было 10, самок – 8.

Введение разрешающей дозы ЭПОМ не вызвало гибели животных и симптомов анафилактического шока. Признаки слабой аллергизации выявлены лишь у 20% морских свинок. Они выражались в кратковременном почесывании мордочек, взъерошенности

шерсти и единичным чиханием. В контрольной группе, получавшей сыворотку крупного рогатого скота, все животные погибли от анафилактического шока. Ни у одного кролика введение ЭПОМ не вызвало повышения t более чем на $0,2^{\circ}\text{C}$.

Проведенным исследованием показано превентивное противоопухолевое действие ЭПОМ на индуцированный с помощью бензапирена (БП) и 7,12-диметилбензотрацена (ДМБА) канцерогенез у крыс, проявляющийся достоверным снижением частоты возникновения опухолей. В разных сериях опытов, проводимых в одном и том же относительно благоприятном в экологическом отношении регионе г. Еревана и в разные сезонные периоды, в 57,9–78,9% случаев было отмечено отсутствие опухолевого роста, а также удлинение латентного периода канцерогенеза. В терапевтических сериях экспериментов на 6 видах перевивных опухолей выявлена способность ЭПОМ тормозить рост опухолей в пределах 37,1–55,3%. Иммуногенность ЭПОМ в эксперименте проявлялась синтезом специфических антител (РСК и РПГА) и развитием сенсибилизации лимфоцитов к исследуемому препарату (РППЛ и РГЗТ). Важно отметить и то, что ЭПОМ наделен антимуtagenными и антикластогенными свойствами, не влияет на органогенез плода, не токсичен, не вызывает аллергических реакций и оказывает тормозящее влияние на свободнорадикальные реакции. Более того, он наделен выраженной антивирусной активностью [3], оказывает стимулирующее воздействие на выработку ряда цитокинов (гамма-ИФН, ИЛ-2, -4, -6).

У волонтеров, относящихся к группам онкологического риска (предопухолевая патология, длительно курящие и имеющие семейную предрасположенность к раку), установлена высокая превентивная способность ЭПОМ, а также его безвредность. На небольшом числе наблюдений показана также целесообразность применения ЭПОМ после радикального хирургического лечения некоторых локализаций рака в качестве противорецидивной иммунотерапии. В отличие от химиолучевой терапии она не вызывает иммуносупрессии, а наоборот, стимулирует противоопухолевую иммунную защиту, необходимую для удлинения безметастатического и безрецидивного периода жизни оперированных онкологических больных.

При формировании групп высокого онкологического риска нами учитывается наличие гиперфибриногенемии и в комплекс профилактических мер включается нормализация коагуляционного потенциала крови [16]. При опухолевом росте, как известно, заметно повышается продукция тромбопластиновых субстанций [6, 10, 21]. Пациенты с малигнизированной опухолью имеют более высокий коагуляционный

потенциал, чем с доброкачественными новообразованиями той же локализации [20]. Установлены и некоторые механизмы влияния коагулопатических расстройств на канцерогенез [19]. Учащению ДВС-синдрома и тромбоэмболий легочной артерии способствуют также оперативные вмешательства [18, 32, 35], фармакологическая, в том числе гормональная, «интервенция» [9, 13], ряд хронических заболеваний, гемофильтрации и т.д.

На биопсийном и операционном материале 44 больных раком молочной железы, мочевого пузыря и остеогенными саркомами растровой электронной микроскопией с иммуноэнзимным анализом (антифибриногенная сыворотка) нами установлен феномен покрытия раковых клеток фибрином. Поскольку фибрин принимает участие в большинстве общепатологических процессов, есть основания полагать, что, покрываясь «фибриновым щитом», раковые клетки с целью самосохранения имитируют общепатологический процесс и тем самым ускользают из-под иммунного надзора. Отсюда вытекает, что высокий коагуляционный потенциал крови является рисковым фактором не только в отношении тромбоэмболической, но и неопластической патологии, что выдвигает на повестку дня необходимость разработки теоретических основ их интегральной профилактики.

Не излишне заметить, что приживление раковых клеток возможно только при условии их высокой приспособляемости. Одной из форм такой адаптации является имитация эмбриональности и тромбообразования, к которым ключевые звенья иммунных реакций толерантны.

Итак, ЭПОМ обладает профилактическим противоопухолевым действием, антимуtagenным и антикластогенным эффектами, интерферогенным и иммуномодулирующим влиянием, а также антивирусной активностью. Созданный нами противоопухолевый модулятор эмбрионального генеза по существу является противораковой вакциной. Помимо получившего права гражданства понятия биотерапия рака в настоящее время, на наш взгляд, возникла настоятельная необходимость разработки нового стратегического направления в борьбе – биофилактики злокачественных опухолей. В группах лиц высокого онкологического риска предлагаемая нами природная субстанция используется в год раз в виде подкожных инъекций в чрезвычайно малых, по сути дела, гомеопатических дозах (2 мг стерильных лиофилизированных протеогликанов) для стимуляции естественной противоопухолевой устойчивости. Более того, будучи гуморальным вариантом фетальной терапии, ЭПОМ оказывает омолаживающее и общеукрепляющее действие на организм.

Поступила 06.05.04

Կանխարգելիչ ուռուցքաբանության նոր ռազմավարություն

Լ.Ն. Մկրտչյան

Քաղցկեղի կենսական խարգելման մպատակով մեր կողմից ստեղծվել է սաղմնային հակաուռուցքային մոդուլատոր (ՍՀՈՒՄ): Այն պարունակում է սաղմնային ծագման պրոթեոգլիկաններ, որոնք ներառում են տարբեր օնկոֆետալ հակագեներ (ՕՖՀ): Պարզվել է, որ ՍՀՈՒՄ-ը օժտված չէ սուր և խրոնիկ տոքսիկայնությամբ, մուտագենությամբ, ԴՆԹ-ախտահարող մերգործությամբ (GLP), ալերգիկ և պիրոգեն հատկություններով:

Ուռուցքների առաջացման 100% հավանականության դեպքում այն 57,9–78,9% սահմաններում կանխում է 7,12-DMBA և BA-ի միջոցով ինդուցված կանցերոզները: Պարզվել է ՍՀՈՒՄ-ի կանխարգելիչ և մասամբ բուժական մերգործությունը մաս տրանսպլանտացվող ուռուցքների տարբեր հիստոգենետիկ

մոդելների վրա (աճի արգելակում, քաքնված շրջան երկարաձգում՝ նույնիսկ մինչև ուռուցքների առաջացման ամբողջական կանխումը):

ՍՀՈՒՄ-ի իմունագենությունը դրսևորվում է սպեցիֆիկ հակամարմինների սինթեզով (ՌՄԿ, ՌՊԳ, ՌԼ): Իմունոգենների սենսիբիլիզացման զարգացումը (ՌՊԼ): Նրա մերգործության տակ փորձարարական կենդանիների իմունագենների օրգաններում, ինչպես նաև արյան շիճուկում ավելանում է γ -ԻՖՆ, IL-2, -4, -պրոլակտինի քանակությունը:

Բերված տվյալները թույլ են տալիս առաջարկել ՍՀՈՒՄ-ի օգտագործումը բարձր ուռուցքային ռիսկ խմբերում չարորակ ուռուցքների զարգացման կենսական խարգելման մպատակով:

New strategy in preventive oncology

L.N.Mkrtchyan

With the purpose of cancer bioprevention an embryonic antitumor modulator (EATM) has been created by us. It contains proteoglycans of embryonic genesis, including various oncofetal antigens – OFA. It has been established that EATM has no sharp and chronic toxicity, mutagenity, DNA-damaging action (GLP), allergic and pyrogenic properties.

At 100 % of tumor genesis probability, within the limits of 57.9-78.9 % it prevents induced by 7,12-DMBA and BA cancer genesis. The preventive and partially medical actions of EATM have been established on various histogenetic models of transplanted tumors (growth inhibition,

lengthening of the incubation period up to complete prevention of tumor development).

EATM immunogenicity is shown by synthesis of specific antibodies (RSK, RPGA) and by development of lymphocytes sensibility (RPPL). Under its influence in organs of immunogenesis of experimental animals and in the blood serum the amounts of γ -IFN, IL-2, -4, -6, prolactin have increased.

Thus, taking into consideration the given data, it is necessary to recommend to use EATM for wide bioprevention of malignant tumors in the groups of high risk for cancer.

Литература

1. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Вест. Российской АМН, 2003, т. 10, с. 3.
2. Мкртчян Л.Н. Сб. науч. тр. ЕРГМУ. Ереван, 2000, с. 228.
3. Тер-Погосян З.Р. Автореф. дисс. Ереван, 2000.
4. Эремпрейс Я.Г. Эксп. онкол., 1982, т. 5, с. 13.
5. Allen J.R., Harris C.R., Danishefsky S.J. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, p.1890.
6. Bayraktar Y., Egesel T., Saglam F. et al. J. Clin. Gastroenterol., 1998, 27, p. 67.
7. Berger G., Frayssinet C., Berger M. et al. Med. Hypotheses, 2003, 66, p. 489.
8. Buchier T., Hajek R. Med. Oncol., 2002, 19, p. 213.
9. Cano A., Van Baal W.M. Maturitas, 2001, 40, p.17.
10. Chantarangkul V., Clerici M., Bressi C. et al. Haematologica, 2003, 88, p. 547.
11. Cancer Review Panel recommends a major overall cancer prevention research, JNCI, 1997, 89, N6, 1187.
12. Croce M.V., Segal-Eiras A. Drugs Today (Barc), 2002, 38, p. 759.
13. De Lorenzo F., Saba N., Kakkar V.V. Drugs, 2003, 63, p. 565.
14. Fontanier-Razzaq N., Harries D.N., Hay S.M. et al. J. Nutr., 2002, 132, p. 2137.

- 2.5. Fukao T. Trends Immunol., 2002, 23, p. 231.
- 2.6. Hassan Y.N. Engl. J. Med., 2003, 348, p. 2466.
- 2.7. Head J.F., Elliott R.L. J.Clin. Oncol., 2001, 20, p.1006.
- 2.8. Horstkotte D., Riess H. J. Heart Valve Dis., 1998, 7, p. 598.
- 2.9. Inoue H., Yamamoto T., Shoji A. et al. J. Toxicol. Sci., 1999, 24, p. 167.
- 2.10. Kroger K., Fiscer A., Hinrichs A. et al. Angiology, 1998, 49, p. 923.
- 2.11. Kubo T., Tsuji H., Yamamoto T. et al. Clin. Orthop., 2000, p. 306.
- 2.12. Kudryashov V., Kim H.M., Ragupathi G. et al. Cancer Immunol. Immunother., 1998, 45, p. 281.
- 2.13. Marshall J.L., Hoyer R.J., Toomey M.A. et al. J. Clin. Oncol., 2000, 18, p. 3964.
- 2.14. Medawar P., Hunt R. Ciba Found Symp., 1983, 96, p.160.
- 2.15. Melief C. J., Van Der Burg S.H., Toes R. E. et al. Immunol. Rev., 2002, 188, p. 177.
26. Nizard P., Gross D.A., Babon A. et al. J. Immunother., 2003, 26, p.63.
27. Pachemic J., Krejci P., Dvorak P. et al. Cell Growth Differ., 2002, 13, p. 421.
28. Prei F., Cipolla L., Rescigno M. et al. Bioconjug. Chem., 2001, 12, p. 325.
29. Repinann R., Wagner S. Richter A. Anticancer Res., 1997, p. 2879.
30. Restifo N., Sznol M. Dev. Biol. Stand., 1986, 58, p. 401.
31. Shimazaki T., Ishimaru S., Kawaguchi S. et al. Jpn. J. Thorac.Cardiovasc. Surg., 1998, 46, p. 868.
32. Vermorken J., Claessen A., Gall H. et al. Eur. J. Cancer, 1997, 33, Suppl. 8, p. 162.
33. Vile R., Souberbielle B., Dalgeish A.G. Immunotherapy in Cancer. Eds. Gore M., Riches P., 1996.
34. Wilson D., Cooke E.A., McNally M.A. et al. Injury, 2001, 32, p. 765.