პროფ. ა. ღვამიჩავას სახელობის ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრი

ხელნაწერის უფლებით

პაატა ხორავა

ბაქტერიული ვაქცინების ანტიბლასტომური ეფექტის გავლენა ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე

14. 00. 14 - ონკოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად წარდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:
- რევაზ გაგუა,
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი,
პროფესორი. 14. 00. 14
- ნათელა თურქია,
მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი.
14. 00. 15

თბილისი

2006 წელი

შესავალი;

I თავი

ლიტერატურის მიმოხილვა;

1.1 ბაქტერილი ვაქცინების გამოყენება ონკოლოგიაში;

1.2 სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტის მქონე ქიმიური ნივთიერებების იდენტიფიკაცია;

1.3 ბაქტერიული ენდოტოქსინის ნეოპლაზიურ უჯრედზე ზემოქმედების ეფექტი;

1.4 ეფექტი სიმსივნის სისხლძარღვებზე;

1.5 სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნიტეტის გაძლიერება;

1.6 მაკროფაგების როლი;

1.7 ჰუმორული ფაქტორების სტიმულაცია;

1.8 სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი და სიმსივნის მანეკროზებელი შრატი;

1.9 ინტერფერონი;

1.10 ბაქტერიული ენდოტოქსინების გამოყენება ქიმიოპრეპარატებთან კომბინაციაში;

1.11 სიმსივნური ზრდის სტიმულაცია;

1.12 იმუნოკომპეტენტურ უჯრედთა ურთიერთობა ადეკვატური სპეციფიკური იმუნური პასუხის პროცესში;

1.13. იმუნოლოგიური დარღვევები ავთვისებიანი სიმსივნერი პათოლოგიის დროს;

1.14. ავთვისებიან სიმსივნეთა იმუნოთერაპიის ზოგადი პრინციპები;

II თავი

მასალა და მეთოდები;

III თავი გამოკვლევების შედეგები და მათი განსჯა

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

IV თავი

ტეტრავაქცინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო მონოთერაპიული და ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ადიუვანტური სამკურნალო ეფექტი;

დასკვნა;

ლიტერატურა.

შესავალი

მთელ მსოფლიოში ავთვისებიანი სიმსივნეებით განპირობებული ავადობისა და მისგან გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი გამუდმებით იზრდება და კლების ტენდეცია არ გააჩნია (2;7;44;82). გაძნელებულია ნაადრევი დიაგნოსტიკა და ავადმყოფთა დიდი ნაწილი სტაციონარს გავრცელებული სიმსივნეებით (III-IV სტადია) მიმართავს, როდესაც მათ ქირურგიული, სხივური და მედიკამენტური კომპონენტების გამოყენებით კომბინირებული და კომპლექსური მკურნალობა ესაჭიროებათ (6;7;8;47;82). იმატა იმ პაციენტთა რაოდენობამაც, რომელებიც ექიმ-ონკოლოგს სიმსივნური პროცესის მოგვიანებითი კლინიკური ნიშნების მანიფესტაციითა და სხვადასხვა მეტაბოლური დარღვევებით მიმართავენ (7;8).

თანამედროვე პირობებში ჩატარებული მრავალრიცხოვანი სამეცნიერო-კვლევითი სამუშაოების საფუძველზე ავადმყოფთა ეფექტური მკურნალობისთვის შემუშავებულია ახალი ტექნოლოგიები. მათი კლინიკურ ონკოლოგიაში დანერგვით, ცალკეული ორგანოების ავთვისებიანი სიმსივნეების წინააღმდეგ ბრძოლის საქმეში მრავალი წარმატებაა მიღწეული (5;7;8;82).

ავთვისებიან სიმსივნეთა მკურნალობის ახლი მეთოდების შემუშავება ონკოლოგიის მნიშვნელოვანი ამოცანაა. სიმსივნისა და

ორგანიზმის ურთიერთდამოკიდებულების საკითხების ღრმა ცოდნის გარეშე შეუძლებელია სამკურნალო საშუალებების წარმატებული გამოყენება (2;5;48).

მკურნალობის ეფექტს მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს სიმსივნეთა ბიოლოგიური თავისებურებები, დაავადების გავრცელება, უჯრედთა სხივური ზემოქმედებისა და ქიმიოპრეპარატებისადმი მგრძნობელობის თავისებურებების გათვალისწინება (2;8;11).

მრავალრიცხოვანი გამოკვლევებითა და კლინიკური დაკვირვებებით დადასტურებულია, რომ სიმსივნის ზრდა-განვითარება ორგანიზმის რეაქტიულობაზე, არასპეციფიურ რეზისტენტობაზე და ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაზეა დამოკიდებული (10;11;74;86).

სიმსივნესა და ორგანიზმს შორის მუდმივი ურთიერთობა ყალიბდება, რომელიც შემაერთებელქსოვილოვანი სისტემის, ნერვულ-რეგულაციური და ჰორმონული სისტემების მონაწილეობით ხორციელდება (11;16;23;87). საყურადღებოა ასევე სიმსივნისა და ორგანიზმის იმუნობიოლოგიურ ძალებს შორის დამოკიდებულება. დადასტურებულია, რომ ბლასტომოგენეზისა და სიმსივნის რეზორბციის დროს ხდება შემაერთებელქსოვილოვანი სისტემის აქტივაცია. ძლიერდება უჯრედული პროლიფერაცია და ინფილტრაცია, მატულობს ქსოვილოვანი სითხისა და პლაზმის კანცეროლიზური თვისებები (12;13;37;104;116). აქედან გამომდინარე შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ ორგანიზმის არასპეციფიკური რეზისტენტობის გასაძლიერებლად მიზანმიმართული ზემოქმედებით შესაძლებელია სიმსივნისსაწინააღმდეგო

მკურნალობის დადებითი ეფექტის მიღება; მით უფრო, თუ ეს ღონისძიებები ტარდება სხივური და სპეციფიკური მედიკამენტური მკურნალობის დროს, როცა იმუნობიოლოგიური სისტემა დეპრესიას განიცდის.

იმუნოლოგიური დაცვის პირველ ბარიერს ადგილობრივი (ქსოვილოვანი) იმუნიტეტი წარმოადგენს და ორგანიზმის არასპეციფიური რეზისტენტობის სრულფასოვანი რეაბილიტაცია მისი აღდგენის გარეშე წარმოუდგენელია. შესაბამისად, სიმსივნურ პროცესზე ზემოქმედება ადგილობრივი იმუნიტეტის სტიმულაციით უფრო რაციონალურია (33;86;87;124).

<u>თემის აქტუალობა</u>. საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ თანამედროვე ქიმიო-რადიოთერაპია და ქირურგიული მკურნალობა ისედაც დაქვეითებულ ორგანიზმის არასპეციფიკურ რეზისტენტობას კიდევ უფრო თრგუნავენ. ეს პრობლემა გავრცელებული სიმსივნეების პალიატიური მკურნალობის დროს განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს, როდესაც ავადმყოფებს იმუნური სისტემის მკვეთრად გამოხატული დარღვევები აღენიშნებათ, ხოლო ლეიკოპენიისა და აგრანულოციტოზის ფონზე განვითარებული გართულებებით გამოწვეული სიკვდილიანობა ძირითადი დაავადების გენერალიზაციით განპირობებულ ლეტალობას უტოლდება (23;25;27). ცნობილია, რომ კანცეროგენეზის პერიოდში მაკროფაგების, ბუნებრივი ქილერებისა და უჯრედული ციტოტოქსიკური სისტემების სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნური ფუნქციები აქტიურდება (86;87;104). თუმცა, უმრავლეს შემთხვევაში,

დადებითი ანტიბლასტომური ეფექტის საბოლოოდ მისაღწევად ეს საკმარისი არაა.

დოზის მალიმიტირებელი თვისებების გამო ხშირად გაძნელებულია სხივური და ქიმიოთერაპიული მკურნალობის ჩატარება (ძვლის ტვინის აპლაზია, კარდიო-, ნეფრო-, ჰეპატო, ნეიროტოქსიკურობა). მაღალია ლეიკოპენიისა და აგრანულოციტოზის განვითარების ფონზე ინტერკურენტული ინფექციებით ავადმყოფთა ლეტალობა (7;8). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ონკოლოგიურ ავადმყოფებში ჩირქოვან-სეპტიკური გართულებების მკურნალობა ანტიბიოტიკების დიდი დოზებით ხანგრძლივ ხმარებას მოითხოვს, რაც თავის მხრივ სიმსივნური პროცესის გენერალიზაციას უწყობს ხელს (22;25).

ყოველივე ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით, მკურნალობის ტრადიციულ მეთოდებს დაემატა იმუნოთერაპიაც (22;74). სამწუხაროდ, იმუნური პრეპარატების მაღალი ტოქსიკურობის, სიძვირისა და გავრცელებული სიმსივნეების მქონე ავადმყოფების იმუნური რეაქციების უმართავობის გამო, მან ფართო გამოყენება ვერ ჰპოვა. პირველი თაობის იმუნური პრეპარატები მიმართული იყო ზოგადად ორგანიზმის არასპეციფიური რეზისტენტობის გასაძლიერებლად ისე, რომ არ იყო გათვალისწინებული იმუნური სისტემის ცალკეულ ნატიფ სტრუქტურაზე მათი შესაძლო მოქმედების მექანიზმი. ამასთან, მათ ჰქონდათ გამოხატული გვერდითი (ძირითადად ტოქსიკურ-პიროგენული) მოქმედება, რის გამოც კლინიკურ ონკოლოგიაში მათი ფართო დანერგვა ვერ მოხერხდა (22;24;27).

ონკოლოგიაში იმუნური მიკრობული პრეპარატებიდან (ორგანიზმის არასპეციფიკური რეზისტენტობის გაძლიერების მიზნით) არსებობს BCG და Corinebacterium parvum ვაქცინების, ასევე პიროგენალის, პროდიგიოზანის, ზიმოზანის გამოყენების გამოცდილება (19;28;31;83). პირველი ორი ცოცხალი მიკრობული პრეპარატებია, იძლევა T-უჯრედოვანი იმუნიტეტის სტიმულაციას და მათი ორგანიზმში შეყვანა ხშირად უმართავ პროცესებს იწვევს : ზოგჯერ სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნიტეტის ფაქტორები გამომუშავდება, ზოგჯერ კი სიმსივნური პროცესის პროგრესირებას აქვს ადგილი. რაც შეეხება პიროგენალს, პროდიგიოზანსა და ზიმოზანს, ისინი T-დამოუკიდებელი ანტიგენებია, მაგრამ მათ მაღალი ტოქსიკურობის გამო ონკოლოგიაში ფართოდ ვერ მოიკიდეს ფეხი (22;27).

თანამედროვე პირობებში უპირატესობა ენიჭება ახალ ბაქტერიულ პრეპარატებს - სტაფილოკოკურ ანატოქსინს, ფსევდომონას, პროტეუსისა და კლებსიელას საწინააღმდეგო ვაქცინებსა და სხვა კომბინირებული პრეპარატებს, რომლებიც მოწოდებულია ჰოსპიტალური ინფექციების პროფილაქტიკისათვის. ისინი მაღალი სპეციფიკური აქტივობითა და ნაკლები ტოქსიკურობით გამოირჩევიან; ამავე დროს, მათ არასპეციფიკური რეზისტენტობის კარგად გამოხატული მასტიმულირებელი ეფექტი გააჩნიათ, რომელიც ხანმოკლე მოქმედებისაა და რამდენიმე თვით განისაზღვრება; ამ უკანასკნელის გათვალისწინებით უმართავი იმუნური პროცესები თავიდანაა აცილებული (19;22;28;111,118).

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ნათლად ჩანს გასუფთავებული სტაფილოკოკური ანატოქსინის, ფსევდომონასა და პროტეუსის ვაქცინების, მათი შემადგენლობით კონსტრუირებული კომპლექსური პრეპარატებისა და ტეტრავაქცინის პროფილაქტიკური და მათი ჰიპერიმუნური პლაზმის სამკურნალო მიზნით გამოყენების აუცილებლობა ონკოლოგიური ავადმყოფების მკურნალობის პროცესში ქირურგიულ, სხივურ და მედიკამენტურ მეთოდებთან ერთად, რადგან ერთის მხრივ ხდება ორგანიზმის იმუნომოდულაცია, მეორე მხრივ – სერიოზული ანტიმიკრობული გართულებების პროფილაქტიკა.

ბაქტერიული პოლისაქარიდები გამოირჩევიან მაღალი ტოქსიკურობით და მათი სამკურნალო ეფექტი ამ ტოქსიკურობასთანაა დაკავშირებული (19;22;28). მაგრამ, ამავე ტოქსიკურობის გამო (ტკივილი, ზოგჯერ ინფილტრატი ინექციის ადგილზე, ტემპერატურის მომატება, დოზის გადამეტების შემთხვევაში - ენდოტოქსიური შოკი) აღნიშნული პრეპარატები ნაკლებად პოპულარულია და მათი გამოყენების არეალიც შეზღუდულია (19;111;120).

აღნიშნული პრეპარატებისგან განსხვავებით, ჩვენს მიერ აპრობირებული პრეპარატები თავიანთი გასუფთავების ხარისხით ქიმიური ვაქცინების იმ ჯგუფს განეკუთვნებიან, რომლებიც მაქსიმალურადაა გაწმენდილი ტოქსიკური კომპონენტებისაგან და უპირატესად სპეციფიკური ანტიინფექციური იმუნიტეტის სტიმულაციისათვისაა მოწოდებული. ამასთანავე, პრეპარატების პოლისაქარიდული ბუნებიდან გამომდინარე, მათი გამოყენება

ორგანიზმის არასპეციფიკურ რეზისტენტობაზე ზემოქმედებისათვისაც შესაძლებელია, რაც ონკოლოგიაში ორმაგი ეფექტის დატვირთვას იძენს.

ამ მიმართულებით ახალი თაობის ნაკლებად ტოქსიკური ბაქტერიული პოლისაქარიდების გამოყენება, რომლებიც ერთდროულად მიმართულია სპეციფიკური ანტიბაქტერიული იმუნიტეტის სტიმულაციისა და ორგანიზმის არასპეციფიური რეზისტენტობის გაზრდისკენ, ონკოლოგიურ დაავადებათა მკურნალობის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ასპექტია (124).

<u>კვლევის მიზანი და ამოცანები.</u> კვლევის მიზანია ონკოლოგიური ავადმყოფების მკურნალობის უახლოესი და შორეული შედეგების გაუმჯობესება ბაქტერიული პოლისაქარიდების გამოყენებით .

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დასახული იყო შემდეგი ამოცანების გადაჭრა:

1) ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო პრევენციული და სამკურნალო ეფექტის შესწავლა.

2) ექსპერიმენტში მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო ადიუვანტური ეფექტის დადგენა მონო- და პოლიქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში.

3) იმუნიზაციის სხვადასხვა სქემებისა და მეთოდების ადიუვანტური ეფექტის გავლენის (ქიმიოპრეპარატებთან

კომბინაციაში) შესწავლა მკურნალობის უშუალო და შორეულ შედეგებზე.

<u>მეცნიერული სიახლე.</u> ექსპერიმენტულ მასალაზე დაყრდნობით პირველად იქნა წარმოდგენილი ბაქტერიული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმების სიმსივნისსაწინააღმდეგო პრევენციული და სამკურნალო ეფექტი და ადიუვანტური მოქმედება სიმსივნეთა მონო- და პოლიქიმიოთერაპიულ მკურნალობაში.

ამ მიზნით შემუშავებულია ვაქცინაციის რაციონალური სქემები.

<u>თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება.</u> მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის ზემოქმედების შედეგად განხორციელდა ქსოვილივანი და სისტემური იმუნიტეტის ფაქტორთა რეაბილიტაცია.

<u>პრაქტიკაში დანერგვა.</u> მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის გამოყენება დანერგილია ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრის კლინიკურ განყოფილებებში.

ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ბაქტერიული ვაქცინების გამოყენება ონკოლოგიაში.

სტაფილოკოკური ანატოქსინის ქირურგიულ კლინიკებში გამოყენების აუცილებლობა პირველად Рамон-მა (1923) დააყენა და 1932 წლიდან გამოიყენება პრაქტიკაში (28;26).

1940 წლიდან ექსპერიმენტული კვლევებისას და კლინიკებში სიმსივნიანი ავადმყოფების ორგანიზმის იმუნური ფაქტორების სტიმულაციისათვის იყენებდნენ სხვადასხვა ტაქსონომიური ჯგუფის მიკროორგანიზმებს : მიკობაქტერიები, კორინებაქტერიები, კლოსტრიდიები, ლაქტობაცილები, სალმონელა, ეშერიხია, ბრუცელა, სტაფილოკოკი, სტრეპტოკოკი, პროტეუსი, პროდიგიოზუმი, ფსევდომონა (26;140).

1963 წელს Г.В. Виноградов-ის მიერ მოწოდებული იყო სტაფილოკოკური ანატოქსინის გამოყენება ქირურგიულ, ტრავმატოლოგიურ, პედიატრიულ და მეან-გინეკოლოგიურ კლინიკებში (22).

ონკოლოგიაში სტაფილოკოკური ანატოქსინით იმუნიზაცია გამოყენებული იყო თავის ტვინის სიმსივნითა და ხორხის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში კანქვეშა ინექციების სახით (Дамир Е.А., с соавт. 1974) ; პოსტოპერაციული ჩირქოვანი გართულებების 1,5-2 – ჯერ (Кочеткова В.А., с соавт. 1976; Трофимов Е.И ., 1982) , ხოლო ინტრატონზილური ინექციისას – 2,5 - ჯერ შემცირება აღინიშნა (Трофимов Е.И ., 1982).

პოსტოპერაციული გრამუარყოფითი ინფექციების ზრდის გამო აუცილებელი გახდა სხვა ვაქცინების გამოყენება. აშშ-ში Feller-ისა (1964) და იაპონიაში Homma-ს (1971) მიერ დამზადებულ იქნა ფსევდომონას ვაქცინა, რომელიც ცილოვან-პოლისაქარიდულ კომპლექსს წარმოადგენდა. გერმანიაში Oberling-მა (1975) კომპლექსური დივაქცინა (სტაფილოკოკ-ფსევდომონას ვაქცინა) გამოიყენა ლეიკოზით დაავადებულ პაციენტებში ჩირქოვანი გართულებების შემცირების დადებითი ეფექტით. სიმსივნისსაწინააღმდეგო მიზნით გამოყენებული იყო პროტეუსის ანტიგენი (Antopol W., Shrissanthou C., 1972; Jamazak M. et al.,1974), სტაფილოკოკური ანატოქსინი (Ray P.K. et al. 1982; Gordon R. et al. 1983; Klausner J.S. et al., 1985), საქართველოში (ზ.ზარქუა.,1988)–პროტეუსისა და სტაფილოკოკური ანატოქსინის დივაქცინის ანტიმიკრობილი და ანტიბლასტომური ეფექტის შესწავლის მიზნით.

საბჭოთა კავშირში А.Ф. Мороз-ის მიერ 1977 წელს შეიქმნა ფსევდომონას ვაქცინა და დადებითი შედეგები მიიღეს მოტეხილობების, ტრავმების (Григоьв Н.И.,1981), დამწვრობის (Чантурия Ц.К.,1981) სამკურნალოდ და დონორთა იმუნიზაციისათვის (Григоьв Н.И ., 1981 ; Титова Т.И . с соавт. 1985).

ონკოლოგიურ პრაქტიკაში, პრევენციის მიზნით, ფსევდომონას ვაქცინა (როგორც მონოპრეპარატი, ასევე სტაფილოკოკური ანატოქსინთან და პროტეუსის ვაქცინასთან კომპლექსში) გამოიყენა Кочеткова-მ (1986) საყლაპავის კიბოს დროს დადებითი ეფექტით,

ხოლო პროტეუსის ვაქცინა აპრობირებულ იქნა კუჭის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში (Чиссов В.И. с соавт. 1982).

მწვავე ლეიკოზითა და ზოგიერთი სოლიდური სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში ხშირია (30-35%) ფსევდომონითა და პროტეუსით გამოწვეული ჩირქოვანი გართულებები და 1975 წელს C.Bernaskoni-ის მიერ მოწოდებული იყო რეკომენდაცია - არსებული გართულებების პროფილაქტიკის მიზნით აღნიშნული მიკრობული ვაქცინების გამოყენებაზე (28).

P.C. Patel-ის (1981) მიერ ჩატარებული კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ სტაფილოკოკური ვაქცინა ასტიმულირებს ციტოტოქსიკურ ლიმფოციტებს, მაკროფაგებსა და ბუნებრივ ქილერებს, ადგილი აქვს ინტერფერონის სინთეზის ინდუქციას (36).

აღწერილია პროტეუსის ვაქცინის ანტიბლასტომური ეფექტი (W.Antopol. C. Shryssanton ., 1972 ; M. Donner . D. Vailler., 1974 ; M. Yamazaki et al. 1970) და სტაფილოკოკური ანატოქსინით იმუნიზაციის სიმსივნისსაწინააღმდეგო მოქმედება (D.S. Terman et al. 1980 ; P.K. Ray et al. 1982 ; R.Gordon et al. 1983 ; S.Klausler et al. 1985).

იმუნური პასუხის მექანიზმით, ბაქტერიული ვაქცინებით იმუნიზაციის პროცესი ემსგავსება მწვავე ინფექციურ დაავადებას, რომელიც ბევრი ავტორის აზრით ამუხრუჭებს სიმსივნურ პროცესს, მაშინ, როდესაც ქრონიკული ანთებითი პროცესი ბლასტომოგენეზის სტიმულატორია (შოთაძე დ.პ. 1949 ; Салямон Л.С. 1959 ; Нейман И.М. 1974 ; Пожарисский К.М. 1979).

მედიცინაში მიკრობული ანტიგენების გამოყენებას მრავალსაუკუნოვანი ისტორია აქვს. ჯერ კიდევ 1675 წელს

Hoffman-ი წითელი ქარის სხვადასხვა დაავადებებისადმი, მათ შორის ონკოლოგიური პათოლოგიის, სამკურნალო ეფექტზე მიუთითებდა.

Deidier-მა (1725) დეტალურად აღწერა კიბოთი დაავადებულ პაციენტთა მრავალი შემთხვევა და ჩათვალა , რომ საჭიროა ჩირქოვანი პროცესის გამოწვევა და ამ გზით სიმსივნეთა მკურნალობა (22;28). ავტორი აღნიშნავს, რომ ონკოლოგიური პაციენტების მკურნალობა იოლდება, თუ ისინი, ამავდროულად, სიფილისით არიან დაავადებულნი .

Duple აღწერს რამოდენიმე შემთხვევას, როდესაც სიმსივნური "დაზიანების" დაჩირქება პროცესის რეგრესს იწვევდა. Trunka (1789) ძუძუს ბილატერალური კიბოს მქონე პაციენტს აკვირდებოდა და მალარიით გამოწვეული ციებ-ცხელების გამო მისი მდგომარეობის მკვეთრი გაუმჯობესება აღწერა (31;83).

Alquie და Didoti (1851) კიბოს სამკურნალოდ მიმართავდნენ "სიფილისირებას"- შანკრის კომპრესებს ადებდნენ სიმსივნეზე ან შეუზილავდნენ სკარიფიკაციის ადგილზე. ამით სიმსივნის ირგვლივ ლოკალურ ანთებას იწვევდნენ ძლიერი დაჩირქებითა და სიფილისის სხვა ნიშნებით. მდგომარეობის გაუმჯობესება მხოლოდ დროებითი იყო. აქედან გამომდინარე, Didoti (1851) სიმსივნისა და სიფილისის გამომწვევ აგენტთა შორის წარმოქმნილ ანტაგონიზმზე საუბრობს (22;91).

Busch-ი (1866) აღწერს კანის სარკომის რეგრესის შემთხვევას წითელი ქარის დროს და საკუთარი დაკვირვებების საფუძველზე

ასკვნის, რომ რაც უფრო ძლიერადაა გამოხატული ანთების ნიშნები, მით უფრო აშკარაა სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტი (28;115).

Febleisen-მა (1882) სუფთა კულტურის სახით გამოყო წითელი ქარის გამომწვევი ცოცხალი მიკრობები და კიბოთი დაავადებული ავადმყოფების სამკურნალოდ გამოიყენა. პათოლოგიური მიკროორგანიზმის, Streptococus erysipelatos-ის ცოცხალი კულტურა შეუყვანა 7 ონკოლოგიურ პაციენტს და 3 შემთხვევაში სიმსივნის რეგრესი მიიღო (140).

Verneul-მა (1886) Streptococus erysipelatos-ის ცოცხალი კულტურის ინექციის გამოყენებით სხვადასხვა დაავადებისადმი, მათ შორის ონკოლოგიური პათოლოგიის, სამკურნალო ეფექტი აღწერა. Bruns-ი (1888) საკუთარი დაკვირვებების შედეგად ასკვნის, რომ Streptococus erysipelatos - ის ცოცხალი კულტურის ინექციის გამოყენებით გამოწვეული ცხელება სიმსივნური უჯრედების სელექციურ დესტრუქციას იწვევს. Lassar-ი (1891) Streptococus erysipelatos - ის კულტურის სტერილურ ფილტრატს იყენებდა, მაგრამ ამ შემთხვევაში სიმსივნის რეგრესი ვერ მიიღო (118).

უილიამ კოლიმ (Coley, 1882) Streptococus erysipelatos-ის კულტურას დაუმატა Serratia marcescens (Bacillus prodigiosum), გაასტერილა და მიიღო "შერეული ბაქტერიული ტოქსინი", რომელიც გამოიყენა ათასზე მეტ ავადმყოფზე. განსაკუთრებით მაღალი ეფექტი აღინიშნა მელანომის, გინეკოლოგიური სიმსივნეების, ძუძუს კიბოს, ლიმფოსარკომებისა და ლიმფოგრანულომატოზის დროს (140).

შემდგომ წლებში კვლევები ორი მიმართულებით გაგრძელდა: სხვადასხვა ბაქტერიებისა და მათი პროდუქტების

სიმსივნისსაწინააღმდეგო მოქმედებისა და ექსპერიმენტულ მოდელზე ბაქერიული პრეპარატების ანტიბლასტომური ეფექტის (ნეოპლაზიური ზრდის დათრგუნვის უნარი) შესწავლა.

Beebe-მ და Tracy-იმ (1909) , ხოლო შემდეგ Vheenhuth-იმ (1910) და Bock-მა (1911) ექსპერიმენტულ მოდელზე, სიმსივნისსაწინააღმდეგო მოქმედების შესწავლის მიზნით, პირველად გამოიყენეს ბაქტერიული პრეპარატები (22;28).

Gratia-ამ და Linz-მა (1931) ტრანსპლანტირებულ ლიმფოსარკომაში კოლის ბაქტერიის კულტურის ფილტრატის ორი ინექციით ჰემორაგია გამოიწვიეს. იგივე შედეგი მიიღეს Shvartzman-მა და Michailovsky-იმ მენინგოკოკური უჯრედების ფილტრატის გამოყენებით სარკომა-180-ის შემთხვევაში (26).

Carminati-მ (1933) ლაქტობაცილა გამოიყენა თაგვის ექსპერიმენტულ სიმსივნეზე, თუმცა მნიშვნელოვანი სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტი ვერ დააფიქსირა (26). შემდეგ წლებში Duran-Reynals-მა და Shvartzman-მა შეისწავლეს B.coli, E.typhosa, B.enteritidis, Staph. aureus, Strep.pyogenes-ის ანტიბლასტომური ეფექტი. ყველაზე ძლიერი სიმსივნისსაწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტით გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები გამოირჩეოდნენ, თუმცა მათი ფილტრატები საკმაოდ ტოქსიკურიც იყო (131).

Shear-მა (1936) დაადგინა ნაწლავის ჩხირის კანცეროლიზური თვისებები, რამაც გააძლიერა გრამ-უარყოფითი მიკრობების კომპონენტების სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტის შესწავლასადმი ინტერესი. Shapiro-მ და Zahl-მა (1940), ანტიბლასტომური ეფექტის თვალსაზრისით, 35-ის ტიპის გრამ-უარყოფითი ბაქტერია

შეისწავლეს ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე და გრამ-დადებით ბაქტერიებთან შედარებით მათი უპირატესობა დაადგინეს (28).

მე-20 საუკუნის პირველ ნახევარში, როცა ეს გამოკვლევები მიმდინარეობდა, დაიწყო რადიო- და ქიმიოთერაპიის ერა და ტოქსიკური ეფექტების გამო ბაქტერიული კულტურების გამოყენება თითქმის მთლიანად შეწყდა. 1950-70 წლებში მსოფლიოში ამ პრობლემაზე მხოლოდ რამოდენიმე ლაბორატორიში მუშაობდნენ.

1962 წელს G.Mathe კვლავ დაუბრუნდა ბაქტერიულ სუბსტანციებს, ამჯერად სიმსივნეთა სამკურნალოდ გამოყენებული იყო BCG-ს ცოცხალი კულტურა. თავდაპირველად ვაქცინა სკარიფიკაციის ადგილას შეყავდათ და ხშირ შემთხვევაში დადებით სამკურნალო ეფექტს აღწევდნენ (Nowotny A. et al 1975).

1975 წელს Old-მა და თანაავტორებმა შეისწავლეს მათ მიერ აღმოჩენილი, ე.წ. სიმსივნის მანეკროზებელი ფაქტორი (TNF), რომელიც სიმსივნიანი ავადმყოფის ორგანიზმში თანმხლები ანთებითი პროცესის დროს გამომუშავდება. მისი სტრუქტურის გაშიფრვისას აღმოჩნდა, რომ იგი გრამუარყოფითი მიკრობების ენდოტოქსინების მიმართ იმუნოკომპეტენტურ უჯრედთა მიერ გამომუშავებულ ნივთიერებათა იდენტურია (Old L.J et al 1976).
მხოლოდ ამის შემდეგ კვლავ გაძლიერდა ინტერესი ბაქტერიული ვაქცინების მიმართ. მსოფლიოს ბევრ ლაბორატორიაში კვლავ გაგრძელდა კვლევები ბაქტერიული კულტურების სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტის შესასწავლად (87;112).

აღნიშნული მიმართულებით მუშაობა ტარდებოდა აშშ-ში (Feller I. et al. 1974) და იაპონიაში (Homma I.J., 1971) – ფსევდომონას

ვაქცინა, გერმანიაში (Oberling F. et al., 1975)– კომპლექსური დივაქცინა; სიმსივნისსაწინააღმდეგო მიზნით გამოყენებული იყო პროტეუსის ანტიგენი (Antopol W., Shrissanthou C., 1972; Jamazak M. et al.,1974), სტაფილოკოკური ანატოქსინი (Ray P.K. et al. 1982; Gordon R. et al. 1983; Klausner J.S. et al., 1985), საქართველოში (ზ.ზარქუა.,1988)–პროტეუსისა და სტაფილოკოკური ანატოქსინის დივაქცინის ანტიბლასტომური ეფექტის შესწავლის მიზნით. აღნიშნული ავტორების მიერ დადგინდა აპრობირებული პრეპარატების როგორც ანტიბაქტერიული, ასევე ანტიბლასტომური მოქმედება (26;27).

1.2. სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტის მქონე ქიმიური ნივთიერებების იდენტიფიკაცია.

მეცნიერები სხვადასხვა ბაქტერიების სტრუქტურას სწავლობდნენ და დაადგინეს, რომ ბაქტერიები მრავალ უჯრედგარე პროდუქტს გამოიმუშავებენ : ჰემოლიზინებს, ტოქსინებს, კინაზებს, დნმ-აზებს, ჰიალურონიდაზებს და სხვა. იკვლევდნენ ასევე მათ ბიოქიმიურ და იმუნოლოგიურ თვისებებს.

Shear-ის ფუნდამენტურმა შრომამ ბაქტერიების სტრუქტურაში პოლისაქარიდებით მდიდარი უბანი გამოავლინა, რომელიც იზოლირებული იყო გრამ-ნეგატიური ჯაჭვიდან და იგი იწვევდა სიმსივნისსაწინააღმდეგო აქტივობას. აშკარაა რომ ეს პოლისაქარიდი ენდოტოქსინი იყო. Zahl-მა (1941) დაადგინა მსგავსება ანტიბლასტიმურ კომპონენტსა და გრამ-ნეგატიური ბაქტერიის ენდოტოქსინს შორის (28).

ენდოტოქსინის სუბერთეულების შესწავლა Boivin-იმ (1973) დაიწყო და დაადგინა, რომ ლიპიდი A წარმოდგენს ენდოტოქსინის კომპლექსის ნაწილს და ანტიბლასტომურ ეფექტზე არის პასუხისმგებელი (118).

გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების სხვადასხვა ვარიანტების (S) და (R) კონვერსიისას ანტიგენური კომპლექსის პოლისაქარიდის სრული ან ნაწილობრივი დაკარგვა ხდება. Boivin-იმ და Mesrobeanu-მ შეადარეს Salmonela typhimurium-ის (S) და (R) ფორმები და ნახეს, რომ (S) ფორმის ენდოტოქსიური O ანტიგენი ათჯერ ტოქსიკური იყო ვიდრე (R) მუტანტური ენდოტოქსინი (28). Sigella-ს შემთხვევაში 5-ჯერადი განსხვავება იყო აღნიშნული. Zahl-მა და თანაავტორებმა (1941) შეისწავლეს Salmonela choleraesuis-ისა და Hemophilus influenzae-ს ჯაჭვის (S) და (R) ფორმების როგორც ტოქსიკურობა, ასევე ანტიბლასტომური აქტივობა. მათ დაადგინეს, რომ სიმსივნისსაწინააღმდეგო აქტივობა შესუსტებულია (R ფორმაში) კარბოჰიდრატის შემცირებული შემცველობის შედეგად და ამავე დროს პრეპარატი ტოქსიკურია.

Luderitz-მა შეისწავლა Salmonela minnesota-ს პოლისაქარიდული სტრუქტურა და დაადგინა, რომ ანტიბლასტომური ეფექტში O ანტიგენური პოლისაქარიდი არ იყო საჭირო. იგივე დასკვნები გააკეთეს Kim-მა და Watson-მა (1967). აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ტოქსიკურობა და სიმსივნისსაწინააღმდეგო აქტივობა ბაქტერიების განსხვავებული სტრუქტურებით არის განპირობებული. ტოქსიკურობა ცხიმოვან

მჟავებზეა დამოკიდებული, ხოლო ანტიბლასტომური აქტივობა პოლისაქრიდული სუბსტანტების არსებობას მოითხოვს (22).

Ribi-მ (1983) ტოქსიკურ Salmonela minnesota-ს Re-მუტანტური ენდოტოქსინისგან არატოქსიკური, მაგრამ სიმსივნის რეგრესის უნარის მქონე პრეპარატი მიიღო. ამ კვლევებით გამოვლინდა, რომ ანტიბლასტომური აქტივობა ძლიერდება გრამ-ნეგატიური უჯრედების იმ პროდუქტებითაც, რომლებსაც ლიპიდური ნაწილები არ გააჩნიათ.

1.3. ბაქტერიული ენდოტოქსინის ნეოპლაზიურ უჯრედზე ზემოქმედების ეფექტი.

Saligman-მა (1948) ბაქტერიული პოლისაქარიდის პრეპარატი იოდის იზოტოპით მონიშნა და სიმსივნიანი თაგვის ორგანიზმში მისი კუმულაცია შეისწავლა. დადგინდა, რომ სიმსივნესა და ორგანიზმის ჯანმრთელ ქსოვილებში იოდის იზოტოპის დაგროვება თანაბარია (118). გაკეთდა დასკვნა, რომ TUN (სიმსივნის ჰემორაგიული დაზიანება, ანუ სიმსივნის ჰემორაგია) არაა განპირობებული ენდოტოქსინის პირდაპირი ზემოქმედებით ნეოპლაზურ უჯრედებზე. იგივე შედეგები მიიღო Hager-მა (1969). იგი სხვადასხვა ბაქტერიების ენდოტოქსინის ზემოქმედებას სწავლობდა ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე და პირდაპირი ციტოტოქსიკური ეფექტი ვერ დააფიქსირა. მსგავსი ცდები ჩაატარა Novotny-იმ (1971). მისი დაკვირვებით, ენდოტოქსინი ჭარბად გროვდებოდა არა სიმსივნეში, არამედ იმ ორგანოებში, რომლებიც

მდიდარი არიან რეტიკულო-ენდოთელური სისტემის უჯრედებით (86;104).

Nigan-მა (1975) დაასკვნა, რომ, რაც უფრო მოკლეა Re-მუტანტური ენდოტოქსინის პოლისაქარიდის ჯაჭვი, მით მეტია მისი ანტიბლასტომური აქტივობა. ექსპერიმენტები ერლიხის ასციტური სიმსივნით ინოკულირებულ თაგვებზე ჩატარდა, ხოლო პრეპარატის სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტზე ცხოველების სიცოცხლის მკვეთრი გახანგრძლივებით მსჯელობდნენ. მსგავსი შედეგები მიიღო Novotny-იმ (1975). ენდოტოქსინის ანტიბლასტომური აქტივობა Nigan-მა (1975) ორგანიზმის სიმსივნისადმი გაზრდილ იმუნურ პასუხს მიაწერა (28;39).

არსებული მონაცემების თანახმად მეცნიერები მივიდნენ დასკვნამდე, რომ სხვადასხვა ბაქტერიების ენდოტოქსინებს ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე პირდაპირი ციტოტოქსიური ეფექტი არ გააჩნიათ.

1.4. ეფექტი სიმსივნის სისხლძარღვებზე .

Sanrelli-მ (1924) ძალიან საინტერესო შედეგები მიიღო, აკვირდებოდა რა Vibrio cholerae-ს კულტურის ფილტრატის ზემოქმედებას ექსპერიმენტულ ცხოველებზე. ზღვის გოჭებში პრეპარატის განმეორებითი ინექცია ნაწლავთა ლორწოვანი გარსისა და კედლის ინტენსიურ ჰემორაგიას იწვევდა. Shwartzman-მა (1928) გააგრძელა ამ მიმართულებით მუშაობა. Vibrio cholerae-ს კულტურის ფილტრატის ან ენდოტოქსინის კანქვეშა ინექცია განაპირობებდა ლოკალურ ანთების, ერითემის განვითარებასა და ქსოვილის

დაზიანებას, აგრეთვე იწვევდა ინტრავენურ დისემინირებულ კოაგულაციასა და სისხლძარღვთა განვლადობის გაზრდას. იმავე ადგილას პრეპარატის განმეორებითი ინექცია განვითარებული ანოქსიის ფონზე თრომბოზებისა და ინტენსიური ჰემორაგიის გამო, ნეკროზს იწვევდა (28;140).

Grant-ი ზღვის გოჭების ტრანსპლანტირებულ სარკომაში B.coli-ის ფილტრატის ერთჯერადი ინექციით ლოკალურ ჰემორაგიას იწვევდა, ხოლო ირგვლივ მდებარე ჯანმრთელ ქსოვილებში ცვლილებები არ იყო დაფიქსირებული. სარკომა-180 –ის სოლიდურ სიმსივნეში მენინგოკოკური კულტურის ფილტრატის ერთჯერადი ინექცია იგივე შედეგს იძლეოდა, რაც წინა შემთხვევაში. მსგავსი შედეგები დაფიქსირდა სხვადასხვა ლაბორატორიის მონაცემებით, სადაც აღწერილი იყო ეს მოვლენა, როგორც შვარცმანის (Shwartzman) რეაქცია (140).

Dachy–მ (1967) შეისწავლა ბაქტერიული ენდოტოქსინების ჰემორაგიული ეფექტისადმი ნორმალური და სიმსივნური უჯრედების მგრძნობელობა. დადგინდა, რომ იგი სხვადასხვაა და დამოკიდებულია ქსოვილის მორფოლოგიურ სტრუქტურაზე (74;87).

Huchman-მა (1964) დაადგინა, რომ ბაქტერიული ენდოტოქსინების ინტრავენური ინექცია იწვევს რეაქციების სერიას როგორც სისხლის, ასევე ქსოვილოვანი ფაქტორების მხრიდან, რაც გამოიხატება ჰისტამინისა და ვაზოაქტიური ამინების გამოთავისუფლებით. შედეგად, მატულობს როგორც არტერიული წნევა, ასევე სისძარღვთა განვლადობა (144).

Zweifach-მა და Hinshaw-მ ასევე შეისწავლეს ბაქტერიული ენდოტოქსინების ნორმალური და სიმსივნური უჯრედების ვასკულარიზაციაზე ზეგავლენა და მსგავსი შედეგები დააფიქსირეს.

Karter (1966) აღნიშნავს, რომ სიმსივნის სისხლძარღვები განსაკუთრებით მგრძნობიარენი არიან ვაზოაქტიური ამინებისა და ანთებითი რეაქციების მედიატორებისადმი. იგივე ავტორმა 1969 წელს დადგინა, რომ ბაქტერიული ენდოტოქსინების ჰემორაგიული ეფექტისადმი ყველაზე მაღალი მგრძნობელობა სწრაფად მზარდ სიმსივნეებს აქვთ. განვითარებული ანოქსია აძლიერებს ექსუდატის ფორმირებას ტრომბოციტებისა და გრანულოციტების ენდოთელიუმზე ადჰეზიის ხარჯზე (28).

ექსპერიმენტული მონაცემებით დადგენილია, რომ ბაქტერიული ენდოტოქსინების ჰემორაგიული ეფექტისადმი ნორმალური და სიმსივნური უჯრედების მგრძნობელობა (ვასკულარიზაციაზე ზეგავლენა) სხვადასხვაა და დამოკიდებულია ქსოვილის მორფოლოგიურ სტრუქტურაზე, ხოლო ავთვისებიანი სიმსივნეების სისხლძარღვები ვაზოაქტიური ამინებისა და ანთებითი რეაქციების მედიატორებისადმი განსაკუთრებით მგრძნობიარენი არიან.

1.5. სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნიტეტის გაძლიერება.

Foley-მ (1952), Prehn-მა და Main-იმ (1957) ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე გამოკვლევებით დაადგინეს, რომ მათ უმრავლესობას შესამჩნევი იმუნოგენობა აქვს სინგენურ და აუტოქტონურ ორგანიზმში და რომ იმუნური პასუხი, საკუთარი მალიგნიზირებული უჯრედების მიმართ, უმეტეს შემთხვევაში

მანიფესტირდება (33;36). მეცნიერების აზრით, ბაქტერიული ენდოტოქსინები მოქმედებენ როგორც იმუნური ადიუვანტები და ამგვარად აძლიერებენ სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტს. მათი ვარაუდით, ეს შესაძლოა მიღწეულ იქნას სიმსივნის უჯრედთან პასიური დაკავშირებით, ან ორგანიზმის იმუნური პასუხის მექანიზმების სტიმულაციით (81;117).

Kaliss-მა (1965) აღნიშნა, რომ ბაქტერიული პრეპარატების გამოყენებით შესაძლოა შრატის მიღება, რომელიც სიმსივნისსაწინააღმდეგო სპეციფიკური იმოქმედებისაა. მანვე აღწერა (ხოლო შესაძლო მექანიზმი შეისწავლა Moller-მა (1968) საპირისპირო მოვლენა, ე.წ. იმუნოლოგიური გააქტივების (გაძლიერების) ფენომენი (86;104).

ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით, სხვა ავტორებმა აღწერეს ბაქტერიული ენდოტოქსინებისა და ანტიბლასტომური შრატის ადიუვანტური პროტექტორული ეფექტი სიმსივნის ინოკულაციისას საცდელ ცხოველებში. მათი აზრით, მნიშვნელოვანია სიმსივნისსაწინააღმდეგო ანტისხეულების ციტოტოქსიკურობა და ასევე მაკროფაგების ბაქტერიული ენდოტოქსინით განპირობებული ანტიბლასტომური აქტივობა (19;68).

დადგინდა, რომ სიმსივნეებს იმუნოსუპრესორული თვისებები გააჩნიათ. მისი კომპენსაცია შესაძლებელია ბაქტერიული ენდოტოქსინებისა და შრატის საშუალებით. ქიმიოპრეპარატების იმუნოსუპრესორული ეფექტი ასევე შესაძლებელია შემცირდეს ბაქტერიული ენდოტოქსინებთან მათი ერთდროული გამოყენებით.

სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნიტეტში მნიშვნელოვანია ჰუმორული ფაქტორების როლი და ბაქტერიული ენდოტოქსინების გამოყენებამ შესაძლოა გააძლიეროს მათი ანტიტუმორული აქტივობა (Novotny A. 1977., Behling D. 1977, 1980).

ბაქტერიული ენდოტოქსინი (კერძოდ მათი ლიპიდური ფრაქცია) B უჯრედების მიტოგენეზის ძლიერი სტიმულატორია. ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე გამოკვლევებით დაადგინეს, რომ თაგვებში ბაქტერიული ენდოტოქსინების წინასწარი შეყვანა ზრდის მათ რეზისტენტობას ალოგენური TA3-Ha სიმსივნის მიმართ (75;78). T-დეფიციტურ Balb/c თაგვებში ბაქტერიული ენდოტოქსინების ინტრავენური ინექცია სიმსივნეში ძლიერ ჰემორაგიას განაპირობებდა (Nowotny A. et al 1975 ; Buther J.1980)

Ralph-მა (1974) ბაქტერიული ენდოტოქსინებითა და დექსტრინის სულფატით (B-უჯრედული მიტოგენები) ინექციისას ექსპერიმენტულ ცხოველებში სიმსივნის ჰემორაგიული დაშლა (TUR) გამოიწვია და დაადგინა, რომ TUR მოითხოვს ადჰეზიურ პერიტონულ ექსუდატის უჯრედებს (შესაძლოა მაკროფაგებს) და რადიომგრძნობიარე ლიმფოციტების პოპულაციას (შესაძლოა B-უჯრედები) (83;91).

Bobor-მა (1976) დაადგინა, რომ ბაქტერიული ენდოტოქსინების პერმანენტული ინექცია ბლასტომოგენეზის სტიმულირებას იწვევს, ხოლო ინოკულაციამდე მათი ექსპერიმენტულ ცხოველებში შეყვანა პირიქით, ანტიპროლიფერაციული ეფექტით გამოირჩეოდა (27;28). მსგავსი შედეგები მიიღო Kieder-მაც (1978).

Prager-მა (1975) ექსპერიმენტულ ცხოველებში ბაქტერიული ენდოტოქსინებით მოდიფიცირებული ლიმფომის მიმართ იმუნური პასუხის სტიმულაცია გამოიწვია. თაგვების პლაზმაში კი სპეციფიკური ანტისხეულები აღმოაჩინა და დაასკვნა, რომ ბაქტერიული ენდოტოქსინებით განპირობებული B-უჯრედების აქტივაცია ანტიბლასტომური ჰუმორული პასუხის ეფექტურობის საწინდარია (118).

Tripoli-ის (1970) აზრითაც ბაქტერიული ენდოტოქსინები უშუალოდ არ მოქმედებენ სიმსივნეზე, არამედ აძლიერებენ ორგანიზმის შენელებული ტიპის ჰიპერმგრძნობელობას. Adorini-მ (1976) ბაქტერიული ენდოტოქსინების ზემოქმედების შედეგად T-უჯრედების პროლიფერაცია აღწერა. McGhee-მ (1980) ივარაუდა, რომ T- უჯრედების აქტივაცია ენდოტოქსინის ადიუვანტური ეფექტორული მექანიზმითაა განპირობებული. Bona-ს (1976) აზრით ბაქტერიული ენდოტოქსინებით ზემოქმედებისას მიტოგენურ ტრანსფორმაციას უფრო მეტად B-ლიმფოციტები განიცდიან, T-ლიმფოციტების აფინობაც, ბაქტერიული ენდოტოქსინების მიმართ, მაღალია (119;121;131).

ლიმფოციტების შერეულ კულტურაში (MLC) ციტოტოქსიკურობის გაზრდას სხვადასხვა ლაბორატორიაში სწავლობდნენ (131). Narayana და თანაავტორებმა MLC-ზე ბაქტერიული ენდოტოქსინებით ზემოქმედებისას ციტოტოქსიკურობის 8-10-ჯერ გაზრდა აღწერეს (1978).

Bered და თანაავტორებმა შეისწავლეს სხვადასხვა ექსპერიმენტული სიმსივნეების ბაქტერიული ენდოტოქსინების

მიმართ რეაქტიულობა. აღმოჩნდა, რომ სიმსივნის მანეკროზებელი ფაქტორი ინტრატუმორულ ჰემორაგიასა და ნეკროზს იწვევდა. Gangemi (1980) C3H/HeN ხაზის თაგვებში NK-ის (ბუნებრივი კილერები) მიკრობული და ვირუსული ენდოტოქსინებით აქტივაციას სწავლობდა და მათი ციტოტოქსიკურობის გაზრდა აღწერა. Chow-მ (1981) NK-ისა და ბუნებრივი ანტიბლასტომური იმუნოგლობულინის ზრდა დააფიქსირა ექსპერიმენტულ ცხოველებში ბაქტერიული ენდოტოქსინების შეყვანის შემდეგ. Jonson-მა (1980) შეისწავლა ენდოტოქსინებით გამოწვეული NK-ის აქტივობა ლეიკემიური უჯრედების მიმართ.

სხვადასხვა ტიპის ენდოტოქსინის გავლენას NK-ზე აკვირდნებოდნენ Novotny და Behling (1982) და დაადგინეს, რომ T-ლიმფოციტებისა და ბუნებრივი კილერების გაძლიერება იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მიერ პროდუცირებული მედიატორებითაა განპირობებული (26;28).

1.6. მაკროფაგების როლი ორგანიზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო რეაქციაში. Evans-მა და Alexander-მა (1970) პირველად აღწერეს ბაქტერიული ენდოტოქსინებით სტიმულირებული მაკროფაგების აქტივობა, რაც სიმსივნისსაწინაამდეგო ციტოტოქსიკურობაში აისახებოდა. მათ დაადგინეს, რომ ენდოტოქსინების მიმართ მაკროფაგების 30-წუთიანი ექსპოზიცია საკმარისი იყო მათი და სამიზნე ლიმფომების უჯრედებს შორის სულ მცირე 24-საათიანი კონტაქტისათვის. სიმსივნური უჯრედების მიმართ გააქტივებულ მაკროფაგებს გარეთა მემბრანაზე ახალი

რეცეპტორი უჩნდებოდათ. მრავალ ლაბორატორიაში ჩატარებული ექსპერიმენტების საფუძველზე დადგინდა, რომ ბაქტერიული ენდოტოქსინები პირდაპირ ზემოქმედებას ახდენენ მაკროფაგებზე და განაპირობებენ მათ ანტიბლასტომურ არასპეციფიკურ ციტოტოქსიკურობას (87;87;104).

Evans-მა და Alexanderma-მა (1971) C3H/HLI ხაზის თაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების მონაცემების საფუძველზე დაამტკიცეს, რომ მაკროფაგების მიმართ ბაქტერიული ენდოტოქსინების აქტივობა მათი და ლიპიდ-A-სა და იზოლირებული პროტეინშემცვლელი ფრაგმენტების ზემოქმედებით აიხსნება (28). Bona-მ (1972) შეისწავლა მაკროფაგებისა და ლიმფოციტების კოოპერაციული (უჯრედული კუნძულები) სტიმულირება ენდოტოქსინების ზემოქმედების შედეგად. Allison-მა მსგავსი კოოპერაცია აღწერა მაკროფაგებსა და T- და B-ლიმფოციტებს შორის. ბაქტერიული ენდოტოქსინებით გააქტივებული T-უჯრედების პროდუქტებს მაკროფაგების ციტოტოქსიკურობის გაზრდა შეუძლიათ სიმსივნური უჯრედების მიმართ (140).

Berendt-იმ დაადგინა, რომ in vivo ენდოტოქსინებით სტიმულირებული მაკროფაგები ლიმფოციტებთან ერთად კულტივირებისას ერითროციტების ფაგოციტოზის მნიშვნელოვნად გაზრდილ უნარს იჩენენ (140).

Vogel-მა უჩვენა, რომ T-ლიმფოციტები არეგულირებენ მაკროფაგების სიმსივნური უჯრედების მიმართ მგრძნობელობას და რომ ენდოტოქსინის სულ მცირე რაოდენობაა (რამოდენიმე ნანოგრამი) საკმარისი ციტოტოქსიკურობის გამოსაწვევად (28).

Ruco-მ და Meltzer-მა (1982) BCG-ით ვაქცინირებული ცხოველების ლიმფოციტები შეისწავლეს და დაადგინეს, რომ ანტიბლასტომური არასპეციფიური ციტოტოქსიკურობის გასაზრდელად საჭიროა მათი დამატებითი აქტივაცია (სტიმულირება). მსგავსი შედეგები მიიღეს მაკროფაგებთან მიმართებაშიც (27).

სხვადასხვა ლაბორატორიაში სწავლობდნენ ბაქტერიული ენდოტოქსინების ზემოქმედებით მაკროფაგების აქტივობას და დადგინდა, რომ იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მხრიდან ანტიბლასტომური ციტოტოქსიკურობის სტიმულირებისათვის საჭიროა პრეპარატების განსაზღვრული დოზა: მხოლოდ ამ შემთხვევაში შეიძლება იმუნური პასუხის ამ რგოლის მართვა (Taramel ., 1976; Chapman., Hibls., 1977; Martin et al., 1978 ; Olsson., 1980; Pace., Russel., 1981;Hansen., 1981;).

Shands et al 1974; Ralph., Nakoinz., 1977; Vogel., 1979; Hammerstri., Ungaard., 1979 და სხვა მკვლევარებმა, მათ მიერ ჩატარებული ცდებით, გაამყარეს ზემოთ მოყვანილი შეხედულება. ხშირ შემთხვევაში, ბაქტერიული ენდოტოქსინების მაღალი დოზით ინექცირებისას, ისინი მაკროფაგების ფაგოციტური აქტივობის (მაკროფაგული რიცხვი, ინდექსი) დათრგუნვას ღებულობდნენ. შესაბამისად მცირდებოდა ან საერთოდ ქრებოდა მათი სიმსივნური უჯრედების მიმართ ციტოტოქსიკური ეფექტი.

Taniyama-მ და Holden- მა (1976) ვირუსინდუცირებული პროგრესული და რეგრესული სარკომის მქონე თაგვების მაკროფაგები შეისწავლეს. საწყის ეტაპზე განსხვავება არ

შეიმჩნეოდა, ხოლო 60-დღიანი ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ იქ, სადაც აღინიშნა სიმსივნის ზრდა, ანტიბლასტომური ციტოტოქსიკურობა დაბალი იყო. ბაქტერიული ენდოტოქსინების ზემოქმედებით მკვლევარებმა მაკროფაგების აქტივაცია გამოიწვიეს (121;131).

Per-იმ (1981) შეისწავლა საკვერცხის კარცინომის გამო განვითარებულ ასციტურ სითხეში არსებული მაკროფაგები და მათი დაბალი ანტიბლასტომური ციტოტოქსიკური ეფექტი სიმსივნის მხრიდან ზემოქმედებით ახსნა. აღმოჩნდა, რომ მზარდი სიმსივნის მიერ პროდუცირებული ცილები მაკროფაგების აქტივობის სუპრესიას განაპირობებენ (28).

Nathan-მა (1982) ივარაუდა, რომ მაკროფაგების სიმსივნისსაწინააღმდეგო ციტოტოქსიკური ეფექტი ჟანგბადის მედიატორების სეკრეციასთანაა დაკავშირებული და რომ სიმსივნე თვითონ გამოიმუშავებს ანტიოქსიდანტებს თავდაცვისათვის. მსგავს დასკვნებამდე მივიდნენ ექსპერიმენტულ სიმსივნეებზე ჩატარებული ცდების საფუძველზე Arrick et al (1982).

Ralph-მა და Nakoinz-მა (1978) ექსპერიმენტულ ცხოველებზე ჩატარებული ცდებისას და კლინიკურ მასალაზე დაყდნობით უჩვენეს, რომ ენდოტოქსინით სტიმულირბული მაკროფაგის აქტივობა 76%-დან 96%-მდე იზრდებოდა. მათი აზრით მაკროფაგების აქტივაცია განსხვავდება სიმსივნიან და ჯანმრთელ პაციენტებში (140).

Shinoda და Saito (1978) ექსპერიმენტული ცხოველების შრატის ანტიბლასტომურ ციტოტოქსიურობას სამი მიმართულებით

იკვლევდნენ: კომპლემენტ-დამოკიდებული, ლიმფოციტური და მაკროფაგებით განპირობებული რეაქციები. ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედებით განპირობებული ციტოტოქსიკურობა (ადსს) ყველაზე ეფექტური აღმოჩნდა იმ შემთხვევაში, როდესაც ბაქტრიული ენდოტოქსინებით გააქტივებული მაკროფაგები გამოიყენებოდა და ეს დონე მაღალი რჩებოდა მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის განმავლობაში (26;27).

Meltrer-მა (1982) დაადგნა, რომ სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნიტეტი სხვადასხვა ფაქტორებით ხორციელდება. საწყის ეტაპზე აღინიშნება მაკროფაგების გააქტივება, რაც მათ მორფოლოგიურ და ფუნქციურ ცვლილებებს გულისხმობს. ენდოტოქსინებით სტიმულირებული მაკროფაგები სიმსივნის ჰემორაგიაში ძირითად როლს თამაშობენ. ანტიბლასტომური ეფექტი ძლიერდება, თუ პროცესში სიმსივნესპეციფიკური Ig ჩაერთვებიან (87).

1.7. ჰუმორული ფაქტორების სტიმულაცია.

Bery-იმ (1971) აღმოაჩინა, რომ ენდოტოქსინის მრავალი რეაქცია ჰუმორული ფაქტორებით არის განპირობებული და სწავლობდა მათ გავლენას მეტაბოლური პროცესების რეგულაციაზე (87).

MaCnel-მა დაადგინა, რომ ანტიგენშემცველი პრეპარატები, ენდოტოქსინის ჩათვლით, თაგვის შრატში იწვევენ იმ ფაქტორის გამოყოფას, რომელიც ძვლის ტვინის ნორმალურ უჯრედებზე დამატებისას მკვებავ ნიადაგზე (აგარში) კოლონიების წარმოშობას იწვევს (27). კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორის (CSF) წარმოშობა და დახასიათება Stenley-იმ (1975) და Burger-მა (1977)

მოახდინეს. ენდოტოქსინური პრეპარატები, რომლებიც აქტიურად იწვევენ თაგვის ალოგენური TA3-Ha ადენოსარკომის ჰემორაგიას, ასევე აქტიურნი იყვნენ CSF-ის ინდუქციაში (Nowotny,Buther 1976). განსაკუთრებით აქტიური იყო BCG-ით ინფიცირებული თაგვის შრატი, როგორც CSF-ის, ისე სიმსივნის ჰემორაგიის გამოწვევაში. დადგინდა, რომ კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორის აქტივობას წვლილი შეაქვს სიმსივნის ჰემორაგიის გამოწვევაში (Novotny, Behling 1980).

Hinterberger-მა (1979) CSF-ს ლეიკოზით დაავადებულ პაციენტებში აკვირდებოდა. ფარმაცევტულად დამზადებული ენდოტოქინის პრეპარატები ჯანმრთელ ადამიანებში CSF -ის პროდუქციას ზრდიდა, რაც არ დაფიქსირდა ონკოლოგიურ პაციენტებში. ბევრი ლაბორატორია იტყობინებოდა იმის შესახებ, რომ კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორით მდიდარ შრატს ლეიკოზური უჯრედების დიფერენცირება შეუძლია.

Yamamoto-მ (1991) როგორც გრამ-დადებითი, ასევე გრამ-უარყოფითი უჯრედების პროდუქტები გამოიყენა ე.წ. მადიფერენცირებელი ფაქტორის (DF) მისაღებად. DF-ის წარმოქმნაში აქტიური იყო ასევე BCG და Nakorelia rubra-ს უჯრედის გარსი. Metcalf-მა (1982) პოსტ-ენდოტოქსიური შრატით გამოწვეული თაგვის მიელომონოციტური ლეიკოზის ეჯრედების დიფერენცირება შეისწავლა (140).

1.8. სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი და სიმსივნის მანეკროზებელი შრატი.

Carswell-მა (1975) გამოაქვეყნა სტატია, სადაც აღწერა სისხლის შრატის კომპონენტი, რომელიც სიმსივნის ჰემორაგიას იწვევდა და მას სიმსივნის მანეკროზებელი ფაქტორი (TNF) უწოდა. 1975 წელს Old-ისა და თანაავტორების მიერ შესწავლილ იქნა TNF და მისი სტრუქტურის გაშიფრვისას აღმოჩნდა, რომ იგი გრამუარყოფითი მიკრობების ენდოტოქსინების მიმართ იმუნოკომპეტენტურ უჯრედთა მიერ გამომუშავებულ ნივთიერებათა იდენტურია (87;112). Helson-მა (1975) და თანაავტორებმა დაადგინეს, რომ TNF in vitro ადამიანის მელანომის უჯრედებისთვის ციტოტოქსიკური აღმოჩნდა. Green-მა (1976) C.parvum-ის ენდოტოქსინით ინიცირებული თაგვის ღვიძლის უჯრედებიდან TNF-ის სუფთა სახით გამოყოფა შესძლო და იგი დეტალურად აღწერა (87).

Hoffman-მა (1976) აჩვენა, რომ TNF-ს T-ჰელპერების სტიმულაციის უნარი გააჩნიათ. მან TNF-ის აქტივობა ბაქტერიული ენდოტოქსინებისას შეადარა. Hoffman-მა დაადგინა, რომ TNF B-უჯრედების მიტოგენიცაა და მათ პოლიკლონურ აქტივაციას იწვევს. მისი აზრით, სიმსივნის მანეკროზებელი ფაქტორი მაკროფაგების პროდუქტია, იგი გლიკოპროტეინია და ნორმალური უჯრედების მიმართ არაა ციტოტოქსიკური (26).

Prince-მა (1976) ბაქტერიული ენდოტოქსინის გამოყენებით სარკომიანი თაგვის ასციტური სითხიდან TNF გამოყო. Kull-მა და Cuatrecases-მა (1981) in vitro ტესტი დაამუშავეს, რაც სიმსივნის მანეკროზებელი შრატის (TNS) ციტოტოქსიკურობის განსაზღვრის

შესაძლებლობას იძლეოდა. მათ გელ-ფილტრაციით ბევრი ფრაქცია გამოყვეს, ხოლო ციტოტოქსიკური აქტივობა 160.000 მოლეკულური წონის პიკზე დაფიქსირდა და იგი პროტეაზული ინჰიბიტორებით არ ითრგუნებოდა. TNS-ს შესამჩნევი ეფექტი სხვა სისტემებზეც ჰქონდა: იგი CSF-ის სტიმულაციასა და ექსპერიმენტული სიმსივნის (TA3-Ha ადენოსარკომის) ზრდის დამუხრუჭებას იწვევდა (Buther et al, 1978). Parant-მა (1980) დაადგინა, რომ CSF ძლიერი იმუნოსტიმულატორია (იცავს ექსპერიმენტულ ცხოველებს Klebsiella-სა და Listenia-ს ცოცხალი შტამის შეყვანისას) და რომ ამ იმუნური ადიუვანტური ფაქტორის პროდუცენტი მაკროფაგია და ნორმალური უჯრედების მიმართ არაა ციტოტოქსიკური (87;104).

ბაქტერიული ენდოტოქსინის ზემოქმედებით გამოწვეულ სიმსივნის ჰემორაგიასა და TNF-ის გამოყოფის ფარმაკოდინამიკას Kuper (1982) სწავლობდა. ექსპერიმენტული სარკომების პათომორფოზის შესწავლისას გამოვლინდა ვაზოდილატაცია, დიფუზური ჰემორაგია და სიმსივნური უჯრედების დეგენერაცია. დადგინდა ასევე, რომ სიმსივნის ჰემორაგია ადრენალური კატექოლამინების გამოყოფითაა გამოწვეული (27;28).

1.9. ინტერფერონი (IFN).

ბაქტერიულ პოლისაქარიდებს ორგანიზმის სპეციფიკური და არასპეციფიკური რეზისტენტობის გაძლიერების გარდა ინტერფერონოგენული თვისებებიც გააჩნიათ (Ермольева З.В., Вайсберг Г.Е., 1976; Elin R.I., Wolf S.M., 1976).

ინტერფერონების ეფექტი უჯრედის გაყოფაზე, იმუნურ პასუხსა და სიმსივნურ წარმონაქმნებზე ბევრ ლაბორატორიის მიერ იქნა შესწვლილი.

Ho-მ (1964) პირველად აღწერა ბაქტერიული ენდოტოქსინის ზემოქმედებით გამოწვეული ინტერფერონის პროდუქციის სტიმულაცია (1;3;15;17;18). Gresser-ის (1968) ლაბორატორიაში შეისწავლეს მალიგნიზებული უჯრედების გამრავლების დათრგუნვა ინტერფერონების მოქმედების შედეგად და დაადგინეს, რომ მათ სიმსივნეზე არაპირდაპირი ზემოქმედების ეფექტი გააჩნიათ, რაც ხორციელდება სენსიბილიზირებული ლიმფოციტების ციტოტოქსიკური ეფექტით (15;54).

Kato-მ (1979) აღწერა, რომ BCG–ს ენდოტოქსინით სენსიბილიზირებულ თაგვებში აღინიშნება არა მხოლოდ ინტერფერონების, არამედ სხვა ციტოტოქსიური ფაქტორების სტიმულაციაც.

ბაქტერიულ პოლისაქარიდებს ორგანიზმის სპეციფიკური და არასპეციფიკური რეზისტენტობის გაძლიერების გარდა ინტერფერონოგენული, რადიოპროტექტორული და სიმსივნისსაწინააღმდეგო თვისებები გააჩნია (Ермольева З.В., Вайсберг Г.Е., 1976; Elin R.I., Wolf S.M., 1976). კვლევები ტარდებოდა საქართველოშიც (ზ. ზარქუა., 1988) – პროტეუსისა და სტაფილოკოკური ანატოქსინის დივაქცინის ანტიბლასტომური ეფექტის შესწავლის მიზნით. აღნიშნული ავტორების მიერ დადგინდა აპრობირებული პრეპარატების როგორც ანტიბაქტერიული, ასევე ანტიბლასტომური მოქმედება (22;26).

1.10. ბაქტერიული ენდოტოქსინების გამოყენება ქიმიოპრეპარატებთან კომბინაციაში.

არასპეციფიკური რეზისტენტობის გაძლიერების მიზნით სხვადასხვა ბაქტერიული ენდოტოქსინის ერთდროულ გამოყენებას მეცნიერები დიდი ხნის წინათ მიმართავდნენ (118). Coli-ის შერეული ბაქტერიული ტოქსინი ასეთი კომბინაციის პირველი მაგალითია (140). Sanarell-ის (1923) კლასიკურმა ექპერიმენტებმა ახალი მიმართულებები გამოავლინა. ნაჩვენები იქნა, რომ რამოდენიმე ბაქტერიული პროდუქტის ერთდროული გამოყენება ეფექტს აძლიერებს (იმუნოლოგიური სინერგიზმი) (28).

ასევე შესწავლილ იქნა ბაქტერიული ენდოტოქსინებისა და ქიმიოპრეპარატების კომბინაციის ანტიბლასტომური ეფექტი (56;64). დადებით ადიუვანტურ ეფექტს მიაღწიეს ვინკრისტინისა და ენდოტოქსინის, ვინკრისტინისა და პოლისაქარიდების გამოყენებით (Geal., Nowotny 1979).

Dye-ი და North-ი (1980) ენდოტოქსინთან კომბინაციაში იყენებდნენ ციკლოფოსმამიდს Sa-1 სარკომის ასციტურ ფორმაზე ზემოქმედებისთვის დადებითი ეფექტით (107;129). Yamamura (1980) სიმსივნიან თაგვებში ოპტიმალურ ანტიბლასტომურ ეფექტს იმ შემთხვევაში აღწევდა, როცა ენდოტოქსინის ინექციას მელფალანამდე 3 დღით ადრე აკეთებდა.

1.11. სიმსივნური ზრდის სტიმულაცია.

Strauss-მა და Rober-მა (1972) 10 ნგ. ენდოტოქსინის მრავალჯერადი (3-ჯერ კვირაში 60 დღის განმავლობაში) ინექციისას ექსპერიმენტში სიმსივნური ზრდის სტიმულაცია მიიღეს. ენდოტოქსინის დოზის 1000 ნგ-მდე გაზრდის შემთხვევაში კი პირიქით – სიმსივნის პროლიფერაციის დამუხრუჭება. ბაქტერიული ენდოტოქსინების მცირე დოზებით (რამოდენიმე ნანოგრამი) ინექციისას, სხვადასხვა სიმსივნური შტამების გამოყენებისას, მსგავსი შედეგები მიიღეს (Rober.,1976).

Keary-მ და Harrop-მა (1980) ექსპერიმენტული კვლევებით დაადგინეს, რომ სიმსივნის გადანერგვამდე 1 დღით ადრე 0,2 ნგ ენდოტოქსინის ერთჯერადი ინექციის შემდეგ მეთილქოლანტრენით ინდუცირებული ფიბროსარკომის ზრდის სტიმულაცია აღნიშნა (28). თუმცა, სიმსივნის ინოკულაციამდე 6 დღით ადრე ენდოტოქსინის ინექციისას საპირისპირო შედეგი - სიმსივნის ჰემორაგია აღწერეს. აღსანიშნავია, რომ ენდოტოქსინის მცირე ან მაღალი დოზებით შეყვანა, უმრავლეს შემთხვევაში, სიმსივნური ზრდის სტიმულაციას იწვევდა (Franz., McMaster 1968; King., Johnson 1969; Nakano 1976).

ამრიგად, ბაქტერიული ენდოტოქსინების ორგანიზმზე ზემოქმედების მრავალი მექანიზმი არსებობს: სიმსივნურ უჯრედზე პირდაპირი ზემოქმედება, სწრაფად მზარდი სიმსივნეების სისხლძარღვების ნეკროზი, ინტერფერონოგენული ეფექტი, უჯრედული და ჰუმორული არასპეციფიკური იმუნური პასუხისის გააქტიურება და სიმსივნისსაწინააღმდეგო ჰუმორული ფაქტორების სინთეზი. აქედან გამომდინარე, ბაქტერიული ენდოტოქსინები

მძლავრ იმუნოსტიმულატორად უნდა ჩაითვალოს (Nowotny et al 1982).

ექსპერიმენტული კვლევისას მნიშვნელოვანია ბაქტერიული ენდოტოქსინური პრეპარატების შემადგენლობის ცოდნა (87;104). დადგინდა, რომ ყველა მათგანს არა აქვს ინტრატუმორული ჰემორაგიისა და არასპეციფიკური რეზისტენტობის სტიმულაციის ერთნაირი პოტენცია. რაც შეეხება კლინიკურ პრაქტიკას, ონკოლოგიურ პაციენტებში მორფოლოგიურად მსგავსი სიმსივნეების დროს ხშირად დაავადების კლინიკური მიმდინარეობა და იმუნომოდულაციის ეფექტი განსხვავებულია, რაც ცალკეული სიმსივნური უჯრედების ჰეტეროგენულობითაც უნდა აიხსნას. ამიტომ, ძალზე მნიშვნელოვანია ექსპერიმენტული კვლევებისა და კლინიკური დაკვირვებისას მიღებული შედეგების სწორი ინტერპრეტაცია (Owen et al 1982).

1.12. იმუნოკომპეტენტურ უჯრედთა ურთიერთობა ადეკვატური სპეციფიკური იმუნური პასუხის პროცესში.

იმუნური პასუხის პროცესში ადგილი აქვს იმუნოკომპეტენტურ უჯრედთა კოოპერაციულ მოქმედებას და თითოეული მათგანი უცხო ანტიგენზე საერთო რეაქციის ეფექტურობას განაპირობებს (10;11).

იმუნური პასუხის პირველ ეტაპს უცხო ანტიგენისა და ანტიგენპრეზენტაციული უჯრედების ურთიერთქმედება წარმოადგენს, რომელიც ანტიგენის T-ჰელპერებისადმი (CD4) წარდგენით ვლინდება (16;28;51;74). ეს უნარი ბევრ

იმუნოკომპეტენტურ უჯრედს გააჩნია: დენდრიტული უჯრედები, მაკროფაგები, ენდოთელიოციტები. მათ შორის აღსანიშნავია დენდრიტული უჯრედები, რომელთათვის ეს ფუნქცია ძირითადია (23;33;36,52).

პრეზენტაციის პირველ ეტაპზე ანტიგენპრეზენტაციული უჯრედების მიერ ანტიგენების ფაგოციტოზი და პროცესინგი მიმდინარეობს: ისინი მცირე პეპტიდურ ფრაგმენტებად იშლებიან, რომელთა ნაწილიც ანტიგენურ დეტერმინანტებს (ეპიტოპი) წარმოადგენენ (87;143). ეპიტოპები MHC II კლასის პრესინთესურ მოლეკულებთან ასოციაციაში ტრანსფორმირდებიან ანტიგენპრეზენტაციული უჯრედების მემბრანაზე და ასე წარდგებიან T-ჰელპერების (CD4) წინაშე (86;66;78). უჯრედშიდა ან სიმსივნურ ანტიგენებთან კონტაქტისას ეპიტოპები MHC I კლასის პრესინთესურ მოლეკულებთან კომპლექსში ტრანსფორმირდებიან ანტიგენპრეზენტაციულ უჯრედების გარეთა მემბრანაზე, სადაც მათ T-კილერების (CD8) უჯრედული რეცეპტორები (TCR) ამოიცნობენ (77;78;80).

იმუნური პასუხის ინდუქცია მხოლოდ მომწიფებულ ანტიგენპრეზენტაციულ უჯრედებს შეუძლიათ. დენდრიტული უჯრედების მომწიფება ციტოკინების (IL-1, IL-2, TNF, IFN, GM-CSF), ანთებითი პროცესების პროდუქტების (PG E2) და მიკრობთა მემბრანის კომპონენტების (ლიპოპოლისაქარიდები) საშუალებით მიმდინარეობს (57;58;79). დენდრიტული უჯრედების გარეთა მემბრანაზე ექსპრესირდება T-ლიმფოციტებთან კონტაქტისთვის

აუცილებელი ანტიგენები: CD2, “ეპიტოპ-HLA კომპლექსი”, ICAM-1 (CD54), CD80, CD86 (92;100;134).

T- და B-ლიმფოციტები ანტიგენის ამოცნობის თვისებებით განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. B-ლიმფოციტები ანტიგენს Ig M და Ig D-ს საშუალებით ამოიცნობენ, რომლებიც მისი ზედაპირის Fc-ფრაგმენტზე ფიქსირდებიან; ხოლო T-ლიმფოციტები – TCR-ის საშუალებით (143).

ეფექტორული T-კილერების (CD8, CTL) ანტიგენთან კონტაქტისას აქტივირდებიან პერფორინები (დეფენსინები), რომლებიც წარმოქმნიან ფორებს მემბრანაში; გრანზიმები – უჯრედშიდა პროტეაზების აქტივატორები, A და B ლიმფოტოქსინები, რომლებიც “ჩართავენ” აპოფტოზს; FAS-ლიგანდები - რომლებიც FAS-რეცეპტორებით (CD95) ასევე იწვევენ აპოფტოზს და ყველაფერ ამას მალიგნიზირებულ უჯრედთა ელიმინაციისაკენ მივყავართ (86;116;117).

ადექვატური იმუნური პასუხისთვის აუცილებელია ზემოთ ჩამოთვლილ რგოლებს შორის სრულფასოვანი კოოპერაციული მოქმედება (87). ნებისმიერი ამ კომპონენტის დარღვევა საბოლოდ იმუნური სისტემის დისფუნქციას იწვევს, ხოლო ერთდროულად მისი რამდენიმე რგოლის დაქვეითებისას (რასაც ადგილი აქვს სიმსივნიან ავადმყოფებში) იმუნიტეტის სტრუქტურა მთლიანად იშლება და ორგანიზმი დაცვის გარეშე რჩება (86).

1.13. იმუნოლოგიური დარღვევები ავთვისებიანი სიმსივნური პათოლოგიის დროს.

ავთვისებიანი სიმსივნერი პათოლოგიის დროს მეორადი იმუნოდეფიციტი ძირითადად უჯრედული იმუნიტეტის (T-ლიმფოციტები, NK, LAK-უჯრედები, ციტოტოქსიური მონოციტები და მაკროფაგები) რაოდენობრივი და ფუნქციური მაჩვენებლების კლებაში გამოიხატება (23;28;86;104).

ცნობილია მრავალი ფაქტორი, რომელიც აფერხებს იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მხრიდან ციტოტოქსიკური პოტენციალის რეალიზებას. მათ შორისაა სიმსივნისსაწინააღმდეგო ანტისხეულებიც. ასეთი არასრულფასოვანი ანტისხეულებით ბლასტომური უჯრედის ეკრანირება ციტოტოქსიკური ლიმფოციტებით დაზიანებისაგან ”სიმსივნური ზრდის დაჩქარების ფენომენის” სახელწოდებითაა ცნობილი (86). აღწერილია ასევე ე.წ. “მოხეტიალე ანტიგენები”, რომლებიც ცირკულირებენ რა სიმსივნიანი ავადმყოფის სისხლში, ქმნიან კომპლექსებს ციტოსტატიკურ ლიმფოციტებთან და შესაბამისად ხელს უშლიან მათ ციტოტოქსიკური ფუნქციის რეალიზაციას (87).

ტუმოროგენეზის დროს იმუნური პასუხი ირღვევა როგორც საწყის ეტაპზე (პრეზენტაციის ფაზა), ასევე ეფექტორული ფუნქციის რეალიზაციის დროსაც. პირველი იმუნოკომპეტენტური უჯრედები, რომლებიც განიცდიან სიმსივნის მხრიდან ასეთ “შეტევას”, დენდრიტული უჯრედებია. ისინი მაღალსპეციალიზირებულ უჯრედთა სუბპოპულაციაა, რომელთა ძირითადი ფუნქციაა ანტიგენთა ფაგოციტოზი, პროცესინგი და ეფექტორული უჯრედებისათვის მათი პრეზენტაცია (143).

ნორმაში, ადეკვატური იმუნური პასუხისათვის საჭიროა T-ჰელპერებთან დენდრიტული უჯრედების კონტაქტური და დისტანციური ურთიერთქმედება. უჯრედშიდა სიგნალებს კი მეორადი ცილა-მესენჯერები გადაცემენ. ონკოლოგიური პათოლოგიის დროს დარღვეულია ზემოთ ჩამოთვლილი თითქმის ყველა მექანიზმი. აქედან გამომდინარე, ონკოლოგიურ პაციენტთა მკურნალობაში იმუნოთერაპიის როლი დიდია და იგი სიმსივნური პათოლოგიის სტაბილიზაციასა და პროცესის რეგრესში უნდა აისახოს (74;116;117).

1.14. ავთვისებიან სიმსივნეთა იმუნოთერაპიის ზოგადი პრინციპები.

ავთვისებიან სიმსივნეთა იმუნოთერაპიის შემდეგ სახეებს გამოყოფენ:

1. აქტიური იმუნოთერაპია – სხვადსხვა სიმსივნისსაწინააღმდეგო ვაქცინების გამოყენება (20;21;22;26;86;87).
2. პასიური იმუნოთერაპია – ორგანიზმში რეკომბინირებული ციტოკინებისა და მზა იმუნოკომპეტენტური უჯრედების შეყვანით (20;21;22;26;29;86;87).

ა) უჯრედული იმუნოთერაპია – LAK-თერაპია, TIL- თერაპია, სენსიბილიზირებული ლიმფოციტებითა და დენდრიტული უჯრედებით თერაპია (80;87).

ბ) ციტოკინოთერაპია – IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, TNF და IFN-ით მკურნალობა (79;103).

3. გენური თერაპია – აპოპტოზის - p53 (46), ინტერლეიკინის (IL-2), ჰისტოშეთავსების მთავარი კომპლექსის (HLA B7, MHC I და II) ეფექტორული გენების გამოყენებით (87;105).
4. ქიმიოიმუნოთერაპია - (IL-2 + IFN + ქიმიოთერაპია) (56;64;69;96;107; 129;132;136) .

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ბაქტერიული პოლისაქარიდებს ონკოლოგიაში აქტუალობა არ დაუკარგავთ. ბაქტერიული ვაქცინები წარმოადგენენ იაფ, ხანმოკლე მოქმედებისა და შესაბამისად ადვილად მართვად იმუნოლოგიურ პრეპარატებს. თანამედროვე ანტიმიკრობული ვაქცინები გასუფთავების ხარისხით ქიმიური ვაქცინების იმ ჯგუფს განეკუთვნებიან, რომლებიც მაქსიმალურადაა გაწმენდილი ტოქსიკური კომპონენტებისაგან და სპეციფიკური ანტიინფექციური იმუნიტეტის სტიმულაციისათვისაა მოწოდებული (22;26;27;28;111;118;119;120;121). ამასთანავე, პრეპარატების პოლისაქარიდული ბუნებიდან გამომდინარე, მათი გამოყენება ორგანიზმის არასპეციფიკურ რეზისტენტობაზე ზემოქმედებისათვისაც შესაძლებელია, რაც ონკოლოგიაში ორმაგ დატვირთვას იძენს (22;26;27). ბაქტერიული ვაქცინები ინტეგრალურად მოქმედი პრეპარატებია და მათი გამოყენება შესაძლებელია სელექტიური იმუნომოდულატორების ფონზეც (22).

ამრიგად, ბაქტერიული პოლისაქარიდების გამოყენება, რომლებიც ერთდროულად მიმართულია სპეციფიკური და ანტიბაქტერიული იმუნიტეტის სტიმულაციისა და ორგანიზმის

არასპეციფიკური რეზისტენტობის გაზრდისკენ, ონკოლოგიურ დაავადებათა მკურნალობის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ასპექტია.

თავი II

მასალა და მეთოდები

1998 წლიდან პროფ. ა.ღვამიჩავას სახელობის ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრის ქიმიური კანცეროგენეზის ლაბორატორიასა და მასთან არსებულ ვივარიუმში მიმდინარეობდა მიკრობული ვაქცინების ანტიბლასტომური თვისებების დადგენა. შესწავლილია T-დამოუკიდებელი პროტეუსის ვაქცინის, გასუფთავებული სტაფილოკოკური ანატოქსინის, კომპლექსური სტაფილოკოკ–პროტეუსის დივაქცინის, სტაფილოკოკ–პროტეუსი–ეშერიხია–კლებსიელა ტეტრავაქცნისა და მათი შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმების ანტიბლასტომური პრევენციული და სამკურნალო ეფექტი. ასევე, აღნიშნული მიკრობული ვაქცინებისა და შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმების სიმსივნისსაწინააღმდეგო ადიუვანტური ეფექტი მონო- და პოლიქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში.

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

კვლევებს ვაწარმოებდით ერლიხის ადენოკარცინომის (EAT, ასციტური ვარიანტი) და S-45 (თითისტარაუჯრედოვანი სარკომა)

სიმსივნური შტამების გამოყენებით. ერლიხის ადენოკარცინომის ინოკულაციას ვახდენდით თაგვებში ინტრაპერიტონულად, S–45-ს კი – ვირთაგვებში კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში. ქიმიოპრეპარატებისა და ვაქცინების ინექცია კეთდებოდა ასევე მუცლის ღრუში.

ვაქცინების, ქიმიოპრეპარატებისა და მათი კომბინაციის სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტზე ვმსჯელობდით სიმსივნის წარმოქმნის სიხშირით, სიმსივნური ზრდის დამუხრუჭებით, ცხოველთა წონის ცვლილებით, ასციტური სითხის შემცირებითა და ცხოველთა სიცოცხლის გახანგრძლივების მაჩვენებლის ცვლილებით.

ცდები ჩავატარეთ ექსპერიმენტულ ქიმიოთერაპიაში ფართოდ გამოყენებული მეთოდებით, ხოლო მიღებული შედეგები სტატისტიკურად დამუშავებული იყო ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდებით, ხოლო ცალკეულ ჯგუფში მონაცემთა შორის სხვაობათა სარწმუნოობა განისაზღვრებოდა სტიუდენტის t-კრიტერიუმით.

ბაქტერიული პოლისაქარიდებისა და მათი შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმების ანტიბლასტომური პრევენციული და სამკურნალო ეფექტის შესწავლის მიზნით სულ ექსპერიმენტის 11 სერია ჩავატარეთ.

I სერიაში შევისწავლეთ პროტეუსის ვაქცინისა და სტაფილოკოკური ანატოქსინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო პრევენციული ეფექტი. პირველი ჯგუფი საკონტროლო იყო, ოთხი კი საკვლევი (ძირითადი). II-V საკვლევ ჯგუფებში, 5 დღის

ინტერვალით ჩატარდა სამჯერადი ვაქცინაცია და ბოლო ინექციიდან მეოთხე დღეს მოხდა EAT–ის სიმსივნური შტამის ინტრაპერიტონული ინოკულაცია. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს, ასევე 5 დღის ინტერვალით, სამჯერადად, ფიზიოლოგიური ხსნარის (პლაცებო) ინექცია გაუკეთდათ. საცდელ ცხოველებად აყვანილი იყო უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები. ინოკულატში სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა 6 მილიონი იყო. ხუთივე ჯგუფში ორმოცდაათივე ცხოველს (100%) ინოკულციის შემდეგ სიმსივნე განუვითარდა.

II სერიაში შესწავლილი იყო პროტეუსის ვაქცინის, სტაფილოკოკური ანატოქსინისა და სტაფილოკოკ-პროტეუსის დივაქცინის პრევენციული სიმსივნისსაწინააღმდეგო მონოთერაპიული ეფექტი. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, სამი - საკვლევი (ძირითადი). საკვლევ ჯგუფებში 5 დღის ინტერვალით ჩატარდა სამჯერადი ვაქცინაცია და ბოლო ინექციიდან მეხუთე დღეს EAT–ის სიმსივნური შტამის ინტრაპერიტონული ინოკულაცია. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში, ასევე 5 დღის ინტერვალით, სამჯერადად, გაკეთდა ფიზიოლოგიური ხსნარის (პლაცებო) ინექცია. ჩდები ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვებზე. ოთხივე ჯგუფში ორმოცივე ცხოველს (100%) ინოკულციის შემდეგ სიმსივნე განუვითარდა. წინა სერიისგან განსხვავებით, სადაც სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა 6 მილიონი იყო, ინოკულატში სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა ამჯერად 3 მილიონი იყო.

III სერიაში შესწავლილია პროტეუსის ვაქცინის, სტაფილოკოკური ანატოქსინისა და დივაქცინის (პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსი) პრევენციული სიმსივნისსაწინააღმდეგო მონოთერაპიული ეფექტი. ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე, სიმსივნური შტამის სახით Sa-45 იყო გამოყენებული, რომლის ინოკულციაც კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში ხდებოდა. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, სამი - საკვლევი (ძირითადი). სამჯერადი ვაქცინაციის შემდეგ ბოლო ინექციიდან 31-ე დღეს განხორციელდა Sa-45 –ის სიმსივნური შტამის ინოკულაცია.

IV სერიაში შესწავლილი იყო ბივაქცინის (პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსი) პრევენციული სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტი. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, ხოლო მეორე - საკვლევი (ძირითადი). ჩავატარეთ სამჯერადი ვაქცინაცია და ბოლო ინექციიდან მეორმოცე დღეს Sa-45 –ის სიმსივნური შტამის ინოკულაცია მოვახდინეთ.

V სერიაში შესწავლილი იყო პროტეუსის ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული ეფექტი. სერია ორი ჯგუფისგან შედგებოდა : პირველი იყო საკონტროლო, მეორე - საკვლევი (ძირითადი). სიმსივნური შტამის სახით გამოყენებული იყო ერლიხის ასციტური კარცინომა, რომლის ინოკულციასაც ინტრაპერიტონულად ვახდენდით. საცდელ ცხოველებად გამოყენებული იყო უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები.

ინოკულაციის შემდეგ ორივე ჯგუფში სიმსივნე ოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა. თაგვების მუცლის ღრუში ჰიპერიმუნური პლაზმა სიმსივნის ინოკულაციიდან რამოდენიმე წუთში შეგვყავდა. ინოკულატი და ჰიპერიმუნური პლაზმა 0,4-0,4 მლ იყო, ხოლო სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა კი 3 მილიონი.

VI სერიაში შევისწავლეთ პროტეუსის, სტაფილოკოკისა და მათი კომპლექსური ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, სამი კი საკვლევი (ძირითადი). საცდელ ცხოველებად ავიყვანეთ უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები. სიმსივნური შტამის სახით გამოყენებული იყო ერლიხის ასციტური კარცინომა, რომლის ინოკულციაც ინტრაპერიტონულად ხდებოდა. ინოკულციის შემდეგ ოთხივე ჯგუფში ორმოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა სიმსივნე. მუცლის ღრუში სიმსივნის ინოკულაციის შემდეგ რამოდენიმე წუთში ჰიპერიმუნური პლაზმა შეგვყავდა. ინოკულატი და ჰიპერიმუნური პლაზმა შესაბამისად 1.0 და 0.5 მლ იყო, ხოლო სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა - 3 მილიონი.

VII სერიაში შევისწავლეთ პროტეუსის ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული ეფექტი და იგი ციკლოფოსფანის მონოქიმიოთერაპიულ ანტიბლასტომურ ეფექტს შევადარეთ. სამი გჯუფიდან პირველი იყო საკონტროლო, ორი საკვლევი (ძირითადი). საცდელ ცხოველებად უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები ავიყვანეთ. სიმსივნური შტამის სახით ერლიხის ასციტური

კარცინომა გამოვიყენეთ, რომლის ინოკულციაც ინტრაპერიტონულად ხდებოდა. ინოკულციის შემდეგ სამივე ჯგუფში სამოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა სიმსივნე. ჰიპერიმუნური პლაზმა (0,5 მლ) თაგვების მუცლის ღრუში სიმსივნის ინოკულაციიდან მე-7 და მე-14 დღეს შეგვყავდა. ციკლოფოსფანის ინექცია კეთდებოდა ასევე ინტრაპერიტონულად VII-დან XI დღის ჩათვლით (დღეში ერთხელ, 20 მგ/კგ დოზით).

VIII სერიაში შევისწავლეთ პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსური ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული და მის ფონზე ჩატარებული ციკლოფოსფანის მონოქიმიოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, ხოლო ორი - საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე Sa-45-ის შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულციაც კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში ხდებოდა. ორივე საკვლევ ჯგუფში ჰიპერიმუნური პლაზმის ინტრაპერიტონული შეყვანა ხდებოდა ერთჯერადად, ინოკულაციიდან 31-ე დღეს ; ხოლო III ჯგუფში , 31-ე დღიდან 36-ე დღის ჩათვლით შეგვყავდა ციკლოფოსფანი (დღეში ერთხელ, 20 მგ/კგ დოზით).

IX სერიაში შევისწავლეთ დივაქცინის (პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსი) სიმსივნისსაწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, ხოლო მეორე - საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე Sa-45 შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულციაც

ხდებოდა კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში. ჩატარდა სამჯერადი ვაქცინაცია სიმსივნის ინოკულაციიდან მე-3, მე-7 და მე-10 დღეს. ინოკულაციის შემდეგ ორივე ჯგუფში ორმოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდათ სიმსივნე.

X სერიაში შესწავლილი იყო ტეტრავაქცინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული და ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ადიუვანტური სამკურნალო ეფექტი. ოთხი ჯგუფიდან პირველი იყო საკონტროლო, სამი – საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე Sa-45 შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულციაც ხდებოდა კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში. ოთხივე ჯგუფში ინოკულაციის შემდეგ ოთხმოცივე ცხოველს (100%) სიმსივნე განუვითარდა. ჩატარდა ქიმიოთერაპიის ორი კურსი (დოქსორუბიცინი 1,4 მგ/კგ, ვინკრისტინი 0,04 მგ/კგ , ციკლოფოსფანი 20 მგ/კგ) სიმსივნის ინოკულაციიდან მე-17 და 25-ე დღეს (II და IV ჯგ.). პრეპარატები კილოგრამ – წონაზე გადაანგარიშებით შეგვყავდა პერიტონეუმში. ვაქცინაციას ასევე მუცლის ღრუში სიმსივნის ინოკულაციიდან მე-2, მე-5, მე-7 და მე-11 დღეებში ვატარებდით (II და IV ჯგ).

XI სერიაში შესწავლილი იყო ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ტეტრავაქცინის ადიუვანტური სამკურნალო ეფექტი და იგი პოლიქიმიოთერაპიულ ანტიბლასტომურ ეფექტთან იყო შედარებილი. სამი ჯგუფიდან პირველი იყო საკონტროლო, ხოლო ორი – საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან)

ვირთაგვებზე Sa-45 შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულციაც ხდებოდა კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში. სამივე ჯგუფში სამოცივე ცხოველს (100%) ინოკულაციის შემდეგ განუვითარდათ სიმსივნე. ინოკულაციიდან მე-17, 24-ე და 31-ე დღეს ინტრაპერიტონულად შეყვანილი იყო ქიმიოპრეპარატები (დოქსორუბიცინი 1,4 მგ/კგ, ვინკრისტინი 0,04 მგ/კგ , ციკლოფოსფანი 20 მგ/კგ). ქიმიოპრეპარატების შეყვანამდე 2 დღით ადრე ტარდებოდა ვაქცინაცია.

II თავი გამოკვლევის შედეგები და მათი განსჯა

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

I სერიაში შევისწავლეთ პროტეუსის ვაქცინისა და სტაფილოკოკური ანატოქსინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო პრევენციული ეფექტი (იხ.ცხრილი 1). პირველი ჯგუფი საკონტროლო იყო, ოთხი კი საკვლევი (ძირითადი). II-V საკვლევ ჯგუფებში, 5 დღის ინტერვალით ჩატარდა სამჯერადი ვაქცინაცია და ბოლო ინექციიდან მეოთხე დღეს მოხდა EAT–ის სიმსივნური შტამის ინტრაპერიტონული ინოკულაცია. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს, ასევე 5 დღის ინტერვალით, სამჯერადად, ფიზიოლოგიური ხსნარის (პლაცებო) ინექცია გაუკეთდათ. საცდელ ცხოველებად აყვანილი იყო უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები.

ინოკულატში სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა 6 მილიონი იყო. ხუთივე ჯგუფში ორმოცდაათივე ცხოველს (100%) ინოკულციის შემდეგ სიმსივნე განუვითარდა.

ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ ოთხივე საკვლევ ჯგუფში ინტოქსიკაციის მკვეთრად გამოხატული კლების ფონზე, ასციტური სითხის შემცირებისა და სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის მატების პროცენტული მაჩვენებელი გაიზარდა.

V ჯგუფში 2 (p>0,2) ცხოველში (20%) სიმსივნის სრული რეგრესი მივიღეთ.

ცხრილი 1

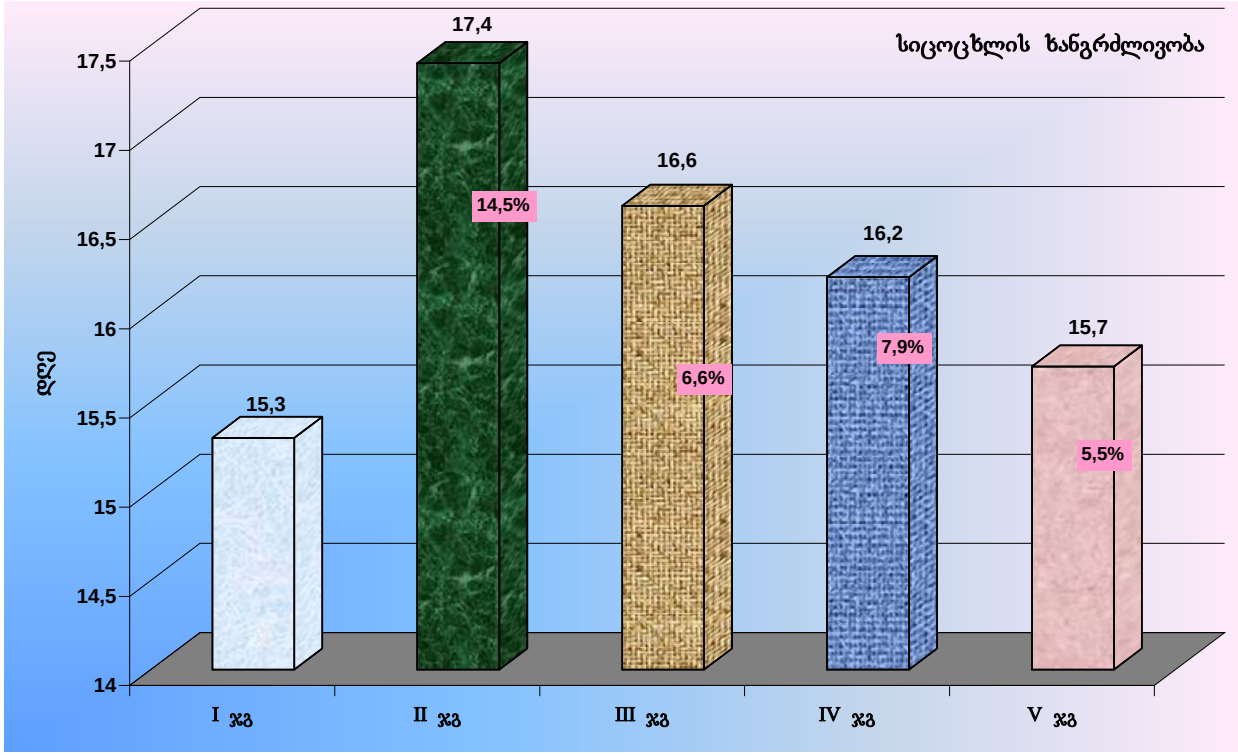
ჯგუფი		სიმსივნის საშ. მოცულობა (მმ), სიმსივნის ზრდის შეკავების %, სიცოცხლის საშ. ხანგრძლივობა (დღ)		
		ინოკულაციის დღე 15.06	მეათე დღე 25.06	დაცემის დღე
საკონტროლო ფიზ + EAT 2-7-12.06	10	20,1±1,24 გრ 7 სმ	24,1 გრ 8.9 სმ	26,7±1,3 გრ (+32,8%) 10.3 სმ 5,9 მლ 15,33±0,9 4 დღე
St + EAT 2-7-12.06	10	24,3 ±1,03 გრ 7.2 სმ	31,8 გრ 9.2 სმ	35,8±1,25 გრ (+47,9%) 10,9 სმ 5,5 მლ (-6.7%) 17,4±1,2 დღე (+14,5%)

St + EAT 2-7-12.06	10	18,6±0,56 გრ 6,8 სმ	23,8 გრ 8.9 სმ	26,5±0,72გრ (+42,4%) 9.4 სმ 4.4 მლ (-25.4%) 16,6±0,4 დღე (+6,6%; +10,5%)
Pr + EAT 2-7-12.06	10	22,1±0,95გრ 7 სმ	28,1 გრ 9.4 სმ	32,5±1,14 გრ (+47%) 10.8 სმ 5,45 მლ (-8.4 %) 16,2±0,36 დღე (+7,9%)
Pr + EAT 2-7-12.06	10	23,4±1,25 გრ 7.4 სმ	31,7 გრ 8.7 სმ	34,5±1,1 გრ (+47,4%) 10.8 სმ 5,3 მლ (-10,2%;) 15,7±0,2 დღე (+3,3%; +5.5%) (2 რეზ (p>0.2))

ცხრილიდან ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 15,3±0,94 დღე იყო, II-V საკვლევ ჯგუფებში – 17,4±1,2 დღე (t=1,38, p>0,1) ; 16,6±0,4 დღე (t=0,97, p>0,2) ; 16,2±0,36 დღე (t=0,76, p>0,2) და 15,7±0,2 დღე (t=0,28, p>0,2) შესაბამისად.

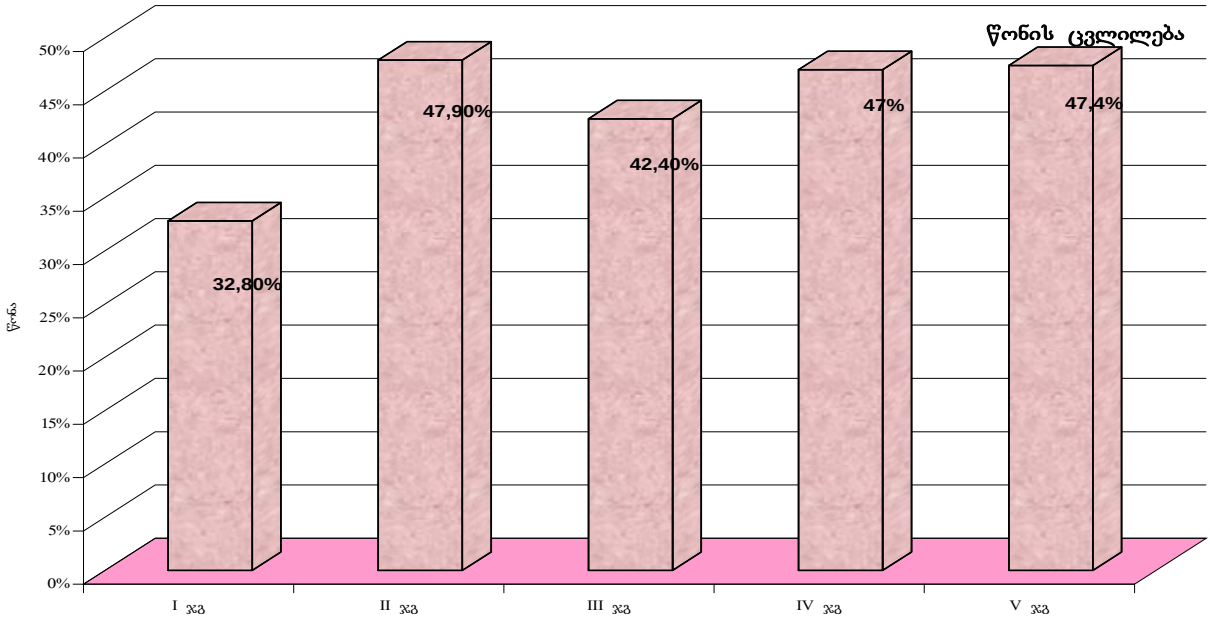
პირველ დიაგრამაზე ნაჩვენებია ხუთივე ჯგუფის ცხოველთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, II-V საკვლევ ჯგუფებში სიცოცხლის გახანგრძლივება აღინიშნა – 14,5% (t=1,38, p>0,1), 6,6% (t=0,97, p>0,2), 7,9% (t=0,76, p>0,2) და 3,3%-ით (t=0,28, p>0,2) შესაბამისად. საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი 15,3±0,94 დღეა.

დიაგრამა 1



მე-2 დიაგრამაზე ხუთივე ჯგუფის ცხოველთა წონის ცვლილების მაჩვენებელია ასახული. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, II-V საკვლევ ჯგუფებში ექსპერიმენტის საწყის ეტაპზე დაფიქსირებული მასის ჭარბი მატება აღინიშნა, შესაბამისად 47,9% ($t=7,06$; $p<0,001$), 42,48% ($t=8,63$, $p<0,001$), 47% ($t=6,95$, $p<0,001$) და 47,4%-ით ($t=6,72$, $p<0,001$). საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი მხოლოდ 32,8%-ია ($t=1,86$, $p>0,05$), რაც, საკვლევ ჯგუფებში ბაქტერიული ვაქცინების დეზინტოქსიკაციურ ეფექტზე მიუთითებს.

დიაგრამა 2



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

II სერიაში შესწავლილი იყო პროტეუსის ვაქცინის, სტაფილოკოკური ანატოქსინისა და სტაფილოკოკ-პროტეუსის დივაქცინის პრევენციული სიმსივნისსაწინააღმდეგო მონოთერაპიული ეფექტი (იხ.ცხრილი 2). პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, სამი - საკვლევი (ძირითადი). საკვლევ ჯგუფებში 5 დღის ინტერვალით ჩატარდა სამჯერადი ვაქცინაცია და ბოლო ინექციიდან მეხუთე დღეს EAT–ის სიმსივნური შტამის ინტრაპერიტონული ინოკულაცია. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში, ასევე 5 დღის ინტერვალით, სამჯერადად, გაკეთდა ფიზიოლოგიური ხსნარის (პლაცებო) ინექცია. ჩდები ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვებზე. ოთხივე ჯგუფში ორმოცივე

ცხოველს (100%) ინოკულციის შემდეგ სიმსივნე განუვითარდა. წინა სერიისგან განსხვავებით, სადაც სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა 6 მილიონი იყო, ინოკულატში სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა ამჯერად 3 მილიონი იყო.

ცხრილი 2

ჯგუფი	ცხოველ. რაოდ	სიცოცხლის საშ. ხანგრძლივობა (დღ)	ცხოველთა საშ. წონა (გრ)	
			ცდის დასაწისი 22.09	ცდის დასასრული 03.10
საკონტროლო ფიზ + EAT 09. 14 18/09	10	12,56±0,65 დღე	23,2±0,6 გრ	30,6±1,5 გრ (+31.3%)
Pr + EAT 09. 14 18/09	10	14,2±1,2 დღე (+12,6%)	23,4±1,2 გრ	32±1,3 გრ (+41,5%;+12,2%)
St+ EAT 09. 14 18/09	10	16,3±0,3 დღე (+29,4%)	23,6±0,67 გრ	33,2±0,6 გრ (+47,4%;+12,2%)
(St+Pr) + EAT 09. 14 18/09	10	15,5±1,29 დღე (23%)	22,6±1,1 გრ	31,7±1,2 გრ (+40,2%;+11,2%)

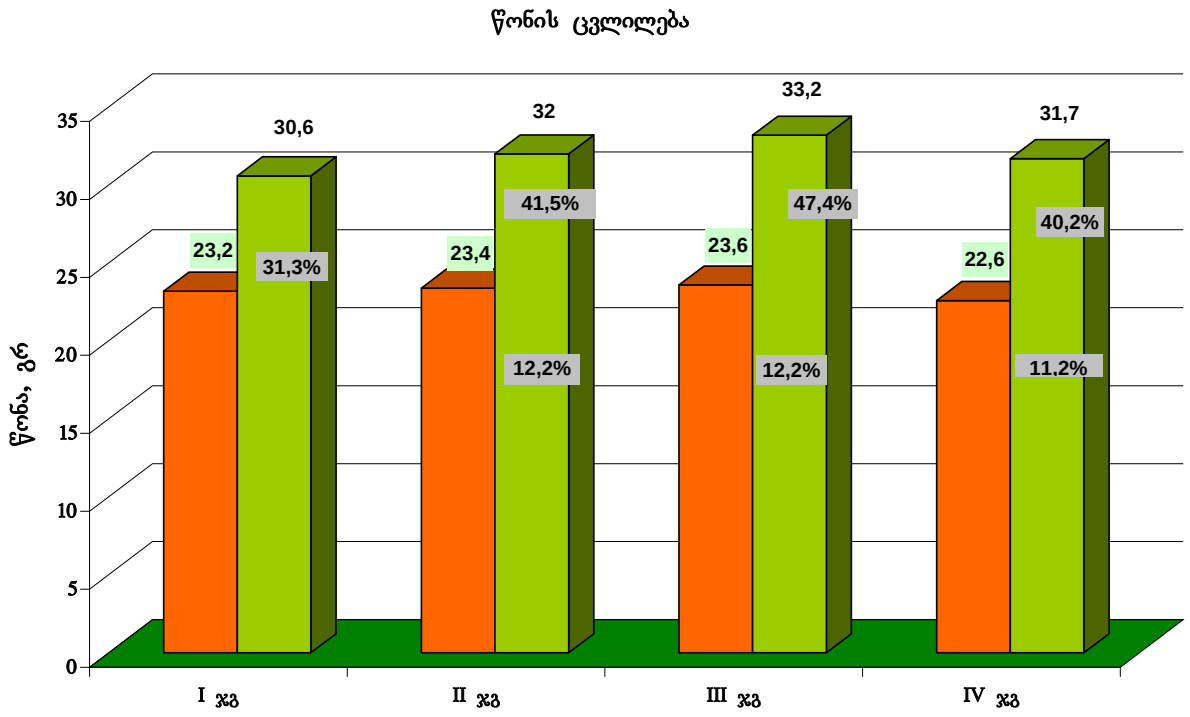
ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ სამივე საკვლევ ჯგუფში ინტოქსიკაციის კლების ფონზე სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის მატების პროცენტული მაჩვენებელი გაიზარდა და

მან შესაბამისად 12,6% (t=0,48, p>0,2) , 29,4% (t=3,81, p<0,005) და 23% (t=1,38, p>0,1) შეადგინა.

ცხრილიდან ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 12,5±0,65 დღე იყო, II-IV საკვლევ ჯგუფში – 14,2±1,2 დღე (t=0,48, p>0,2) ; 16,3±0,3 (t=3,81, p<0,005) და 15,5±1,29 (t=1,38, p>0,1) შესაბამისად.

ცდის დასაწყისში საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა საშუალო წონა 23,2±0,6 გრ. იყო, II-IV საკვლევ ჯგუფში – 23,4±1,2; 23,6±0,67 და 26,8±1,1 გრ. შესაბამისად. ცდის დასასრულს საკონტროლო ჯგუფებში ცხოველთა საშუალო წონა 31,6±1,5 გრ. (t=5,23, p<0,001) იყო, II-IV საკვლევ ჯგუფებში – 32±1,3 (t=4,89, p<0,001) ; 33,2±0,6 (t=10,59, p<0,001) და 31,7±1,2 გრ. (t=2,47, p<0,05) შესაბამისად.

დიაგრამა 3



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

III სერიაში შესწავლილია პროტეუსის ვაქცინის, სტაფილოკოკური ანატოქსინისა და დივაქცინის (პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსი) პრევენციული სიმსივნისსაწინააღმდეგო მონოთერაპიული ეფექტი (იხ.ცხრილი 3). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე, სიმსივნური შტამის სახით Sa-45 იყო გამოყენებული, რომლის ინოკულციაც კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში ხდებოდა. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, სამი - საკვლევი (ძირითადი). სამჯერადი ვაქცინაციის შემდეგ ბოლო ინექციიდან 31-ე დღეს განხორციელდა Sa-45 –ის სიმსივნური შტამის ინოკულაცია. ორმოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა სიმსივნე.

ცხრილი 3

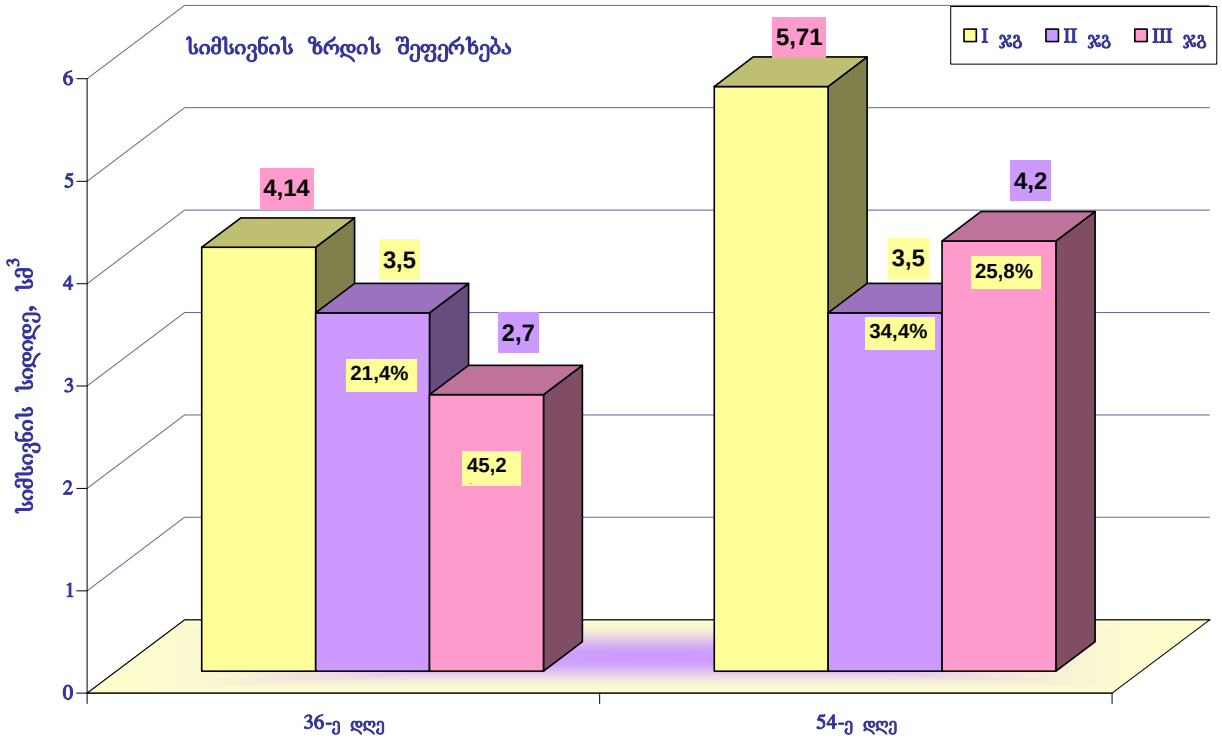
ჯგუფი	ცხოველ. რაოდ	სიმსივნის საშ. მოცულობა (სმ^3), სიმსივნის ზრდის შეკავების %, სიცოცხლის საშ. ხანგრძლივობა (დღ)		
		36-ე დღე	54-ე დღე	78-ე დღე
საკონტროლო Sa-45	10	4,14±0,38 სმ^3	5,71±0,4 სმ^3	- 48,6±1,98 დღე
Pr + Sa-45	10	3,5±0,29 სმ^3 (-21,4%)	3,5±0,52 სმ^3 (-34,4%)	4,3 სმ^3 77,8±2,74 დღე (60%)
St + Sa-45	10	2,7±0,3 სმ^3 (-45,2%)	4,2±0,64 სმ^3 (-25,8%)	4,5 სმ^3 69,2±2,6 დღე (44%)
(Pr +St)+Sa-45	10	ათივე ცხოველს განუვითარდათ მცირე ზომის (<1სმ^3) სიმსივნეები და ინოკულაციდან მე-60 დღისთვის 90%-ის შემთხვევაში რეზორბცია დაფიქსირდა .		

ცხრილიდან ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 48,6±1,98 დღე იყო, II-III საკვლევ ჯგუფებში – 77,8±2,74 დღე (t=8,66, p<0,001) და 69,2±2,6 დღე (t=6,35, p<0,001) შესაბამისად.

დაკვირვების 36-ე დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 4,14±0,38 სმ^3 იყო, II-III საკვლევ ჯგუფებში –3,5±0,29 სმ^3 (t=1,28, p>0,2) და 2,7±0,3 სმ^3 (t=3,09, p<0,005) შესაბამისად; ხოლო დაკვირვების 54-ე დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 5,71±0,4 სმ^3 იყო, II-III საკვლევ ჯგუფებში –3,5±0,52 სმ^3 (t=3,17, p<0,01) და 4,2±0,64 სმ^3 (t=1,86, p>0,05) შესაბამისად.

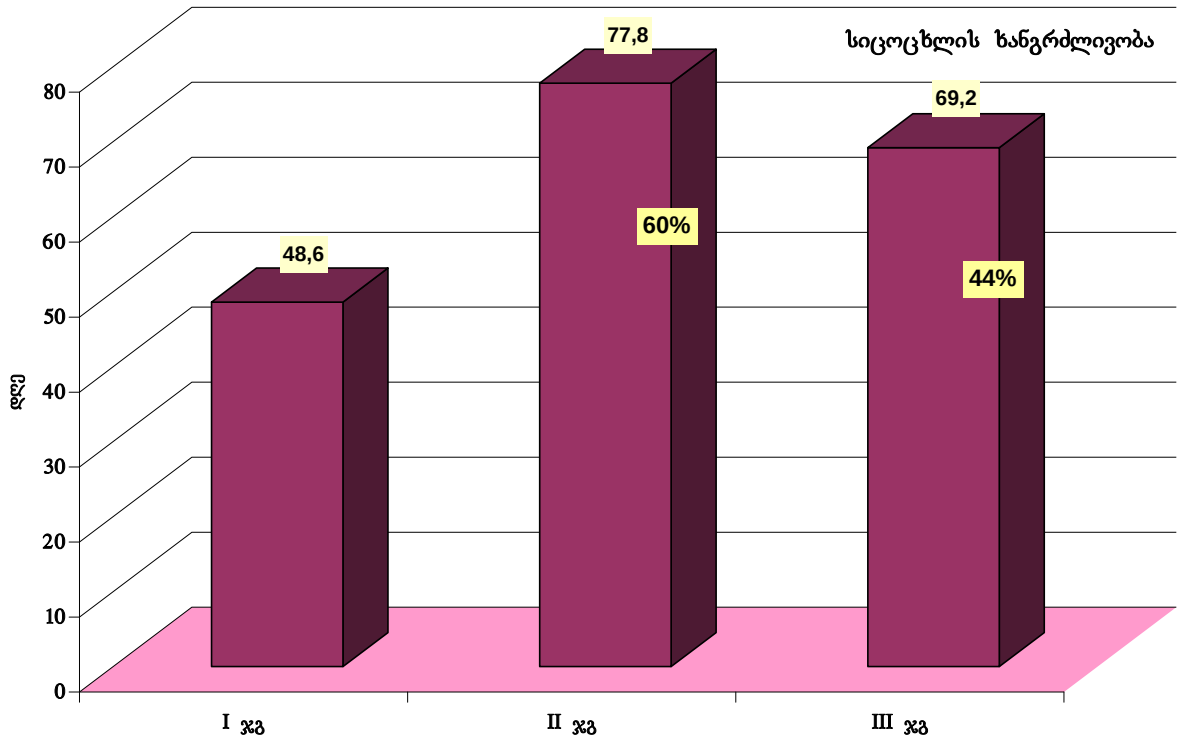
II და III საკვლევ ჯგუფში ვაქცინაციის სიმსივნისსაწინააღმდეგო დადებითი სამკურნალო ეფექტი დადასტურდა – შესაბამისად აღინიშნა სიმსივნის ზრდის 34,4% (t=3,17, p<0,01) და 25,8%-ით (t=1,86, p>0,05) დამუხრუჭება და სიცოცხლის 60% (t=8,66, p<0,001) და 44%-ით (t=6,35, p<0,001) გახანგრძლივება. IV საკვლევ ჯგუფში ათივე ცხოველს განუვითარდა მცირე ზომის (<1სმ^3) სიმსივნეები და ინოკულაციდან მე-60 დღისთვის 90% (t=21,6, p<0,001) შემთხვევაში რეზორბცია დაფიქსირდა .

დიაგრამა 4



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

დიაგრამა 5

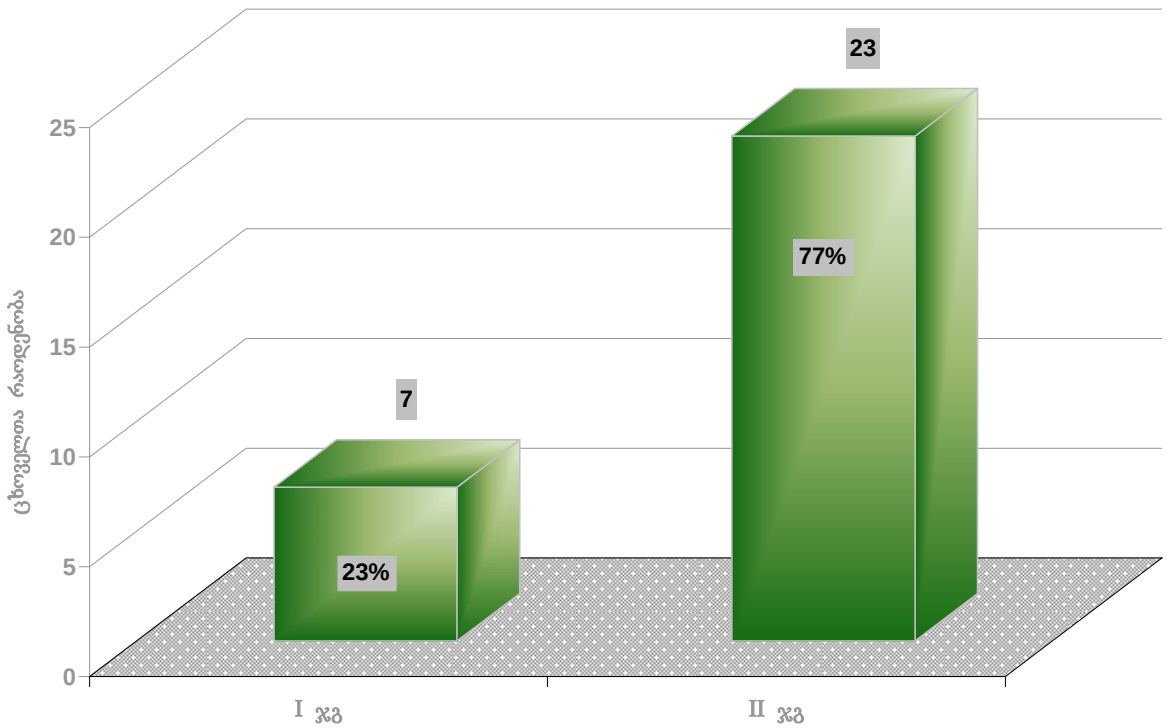


მე-5 დიაგრამაზე ნაჩვენებია სამივე ჯგუფის ცხოველთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, II და III საკვლევ ჯგუფებში სიცოცხლის გახანგრძლივება აღინიშნა 77,8±2,74 (63,2%, t=8,66, p<0,001) და 69,2±2,6 დღე (22,4% t=6,35, p<0,001) შესაბამისად. საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი 48,67±1,98 დღეა.

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

IV სერიაში შეცწავლილი იყო ბივაქცინის (პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსი) პრევენციული სიმსივნისსაწინააღმდეგო ეფექტი (იხ. დიაგრამა 6). პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, ხოლო მეორე - საკვლევი (ძირითადი). ჩავატარეთ სამჯერადი ვაქცინაცია და ბოლო ინექციიდან მეორმოცე დღეს Sa-45 –ის სიმსივნური შტამის ინოკულაცია მოვახდინეთ. სიმსივნე საკონტროლო ჯგუფის ათივე ცხოველს (100%) განუვითარდა.

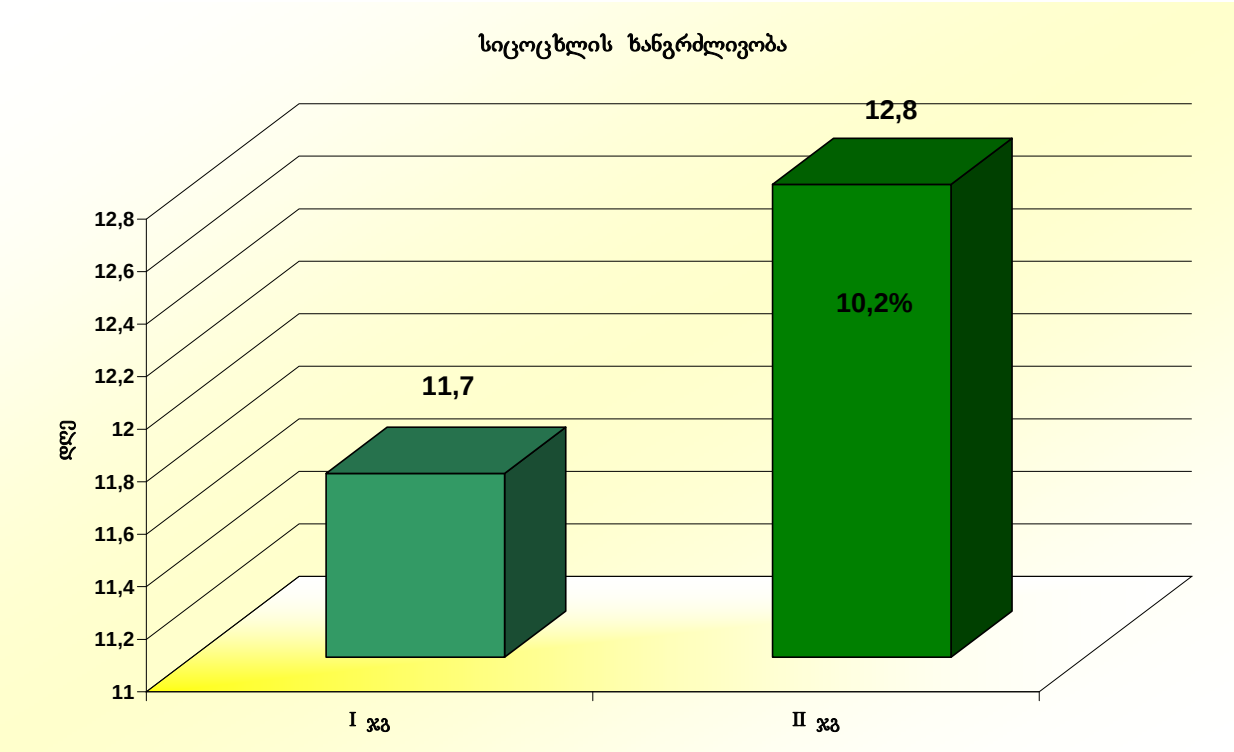
დიაგრამა 6



საკვლევი ჯგუფის 30 ვირთაგვიდან 7-ს (23%; p>0,2) სიმსივნე აეცრათ, ხოლო 23-ს (77%; p<0,001) სიმისვნე არ განუვითარდა. ეს კიდევ ერთხელ მიუთითებს კომპლექსური ვაქცინის (პროტეუსის ვაქცინისა და სტაფილოკოკური ანატოქსინის კომპლექსი) მკვეთრად გამოხატულ ანტიბლასტომურ პრევენციულ ეფექტზე.

V სერიაში შესწავლილი იყო პროტეუსის ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული ეფექტი. სერია ორი ჯგუფისგან შედგებოდა : პირველი იყო საკონტროლო, მეორე - საკვლევი (ძირითადი). სიმსივნური შტამის სახით გამოყენებული იყო ერლიხის ასციტური კარცინომა, რომლის ინოკულციასაც ინტრაპერიტონულად ვახდენდით. საცდელ ცხოველებად გამოყენებული იყო უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები. ინოკულაციის შემდეგ ორივე ჯგუფში სიმსივნე ოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა. თაგვების მუცლის ღრუში ჰიპერიმუნური პლაზმა სიმსივნის ინოკულაციიდან რამოდენიმე წუთში შეგვყავდა. ინოკულატი და ჰიპერიმუნური პლაზმა 0,4-0,4 მლ იყო, ხოლო სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა კი 3 მილიონი.

დიაგრამა 7



ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა (იხ. დიაგრამა 7), რომ პროტეუსის ჰიპერიმუნური პლაზმას მცირედ გამოხატული ანტიბლასტომური ეფექტი გააჩნია და იგი სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობას 9,4 %-ით აუმჯობესებს : კერძოდ, საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 11,7±0,68 დღე იყო, საკვლევ ჯგუფში – 12,8±0,56 დღე (t=1,25 p>0,2)

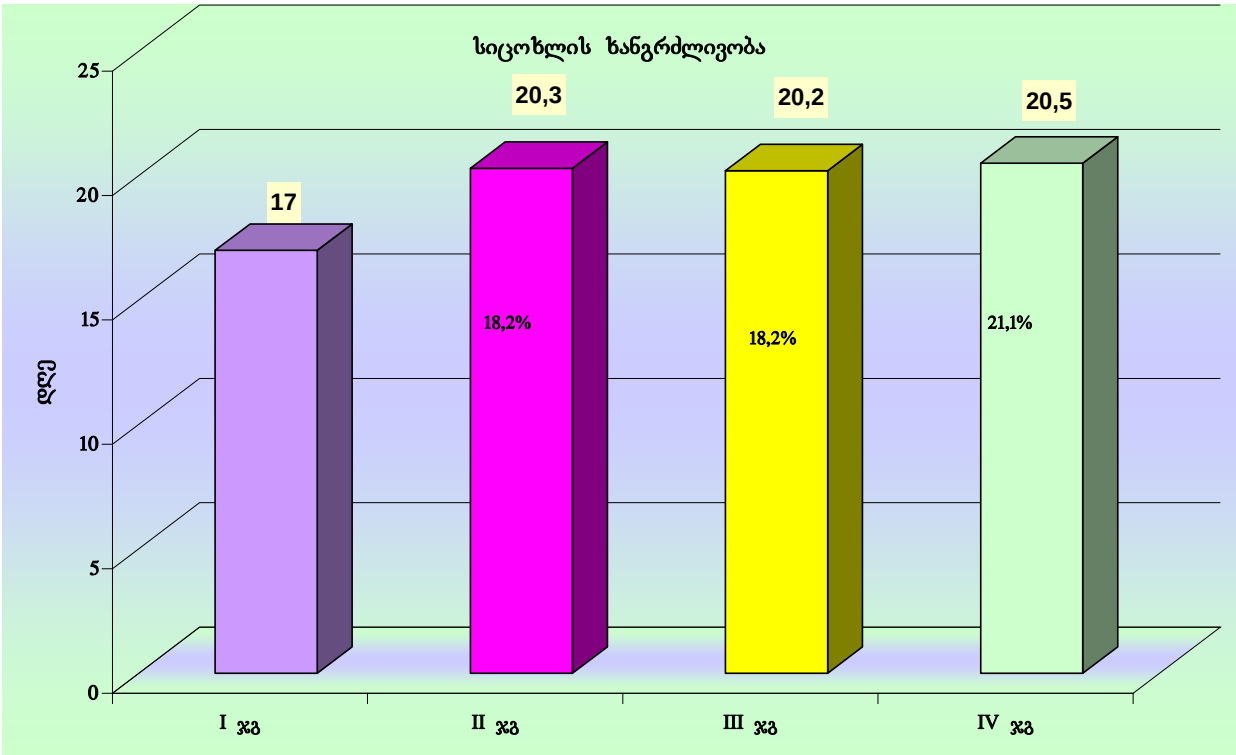
VI სერიაში შევისწავლეთ პროტეუსის, სტაფილოკოკისა და მათი კომპლექსური ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული სამკურნალო ეფექტი. პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, სამი კი საკვლევი (ძირითადი). საცდელ ცხოველებად ავიყვანეთ უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები. სიმსივნური შტამის სახით გამოყენებული იყო ერლიხის ასციტური კარცინომა, რომლის ინოკულციაც ინტრაპერიტონულად ხდებოდა. ინოკულციის შემდეგ ოთხივე ჯგუფში ორმოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა სიმსივნე. მუცლის ღრუში სიმსივნის ინოკულაციის შემდეგ რამოდენიმე წუთში ჰიპერიმუნური პლაზმა შეგვყავდა. ინოკულატი და ჰიპერიმუნური პლაზმა შესაბამისად 1.0 და 0,5 მლ იყო, ხოლო სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა - 3 მილიონი.

მე-8 დიაგრამაზე ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 16,7±0,58 დღე იყო, II, III და IV საკვლევ ჯგუფებში სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობამ შესაბამისად 20,3±0,7 დღე (t=3,96 p<0,01); 20,2±0,84 (t=2,46 p<0,01) და 20,5±0,35 (t=2,71 p<0,01) შეადგინა და საკონტროლოსთან

შედარებით ამ მაჩვენებლის 18,2%, 18,2% და 21,1%-ით გაზრდა დაფიქსირდა.

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

დიაგრამა 8



VII სერიაში შევისწავლეთ პროტეუსის ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული ეფექტი და იგი ციკლოფოსფანის მონოქიმიოთერაპიულ ანტიბლასტომურ ეფექტს შევადარეთ (იხ. ცხრილი 4). სამი ჯგუფიდან პირველი იყო საკონტროლო, ორი საკვლევი (ძირითადი). საცდელ ცხოველებად უჯიშო (არახაზოვანი) თაგვები ავიყვანეთ.სიმსივნური შტამის სახით ერლიხის ასციტური კარცინომა გამოვიყენეთ,რომლის ინოკულციაც ინტრაპერიტონულად ხდებოდა. ინოკულციის შემდეგ სამივე ჯგუფში სამოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდა სიმსივნე. ჰიპერიმუნური პლაზმა (0,5 მლ) თაგვების მუცლის ღრუში სიმსივნის ინოკულაციიდან მე-7 და მე-14 დღეს შეგვყავდა. ციკლოფოსფანის ინექცია კეთდებოდა ასევე ინტრაპერიტონულად 7-დან მე-14 დღის ჩათვლით (დღეში ერთხელ, 20 მგ/კგ დოზით).

ცხრილი 4

ჯგუფები	ცხოველ. რაოდ	სიმსივნის გარშემოწერილობა (მმ), სიმსივნის ზრდის შეკავების %, სიცოცხლის საშ. ხანგრძლივობა (დღ)			
		მე-7 დღე	11-ე დღე	14-ე დღე	17-ე დღე
საკონტროლ ო EAT	20	7,6 სმ	8,9±0,31 სმ	11,1±0,38 სმ	12±0,4 სმ 16±0,54 დღე
EAT+Pr ჰპ. 7 და 14 დღე	20	7,4 სმ	7,8±0,24 სმ (11,4%)	9,6±0,4 სმ (13,4 %) (3 რეზ)	9,75±0,75 სმ (19,1 %) 18,3±0,74 დღე

					(14,3 %)
EAT+ციკლოფ. 7 – 11 დღე.	20	7,7 სმ	8,3±0,31 სმ (6 %)	9±0,49 სმ (18,9 %) (3 რეზ)	8,2±0,48 სმ (31,6 %) 18,5±0,84 დღე (15,6 %)

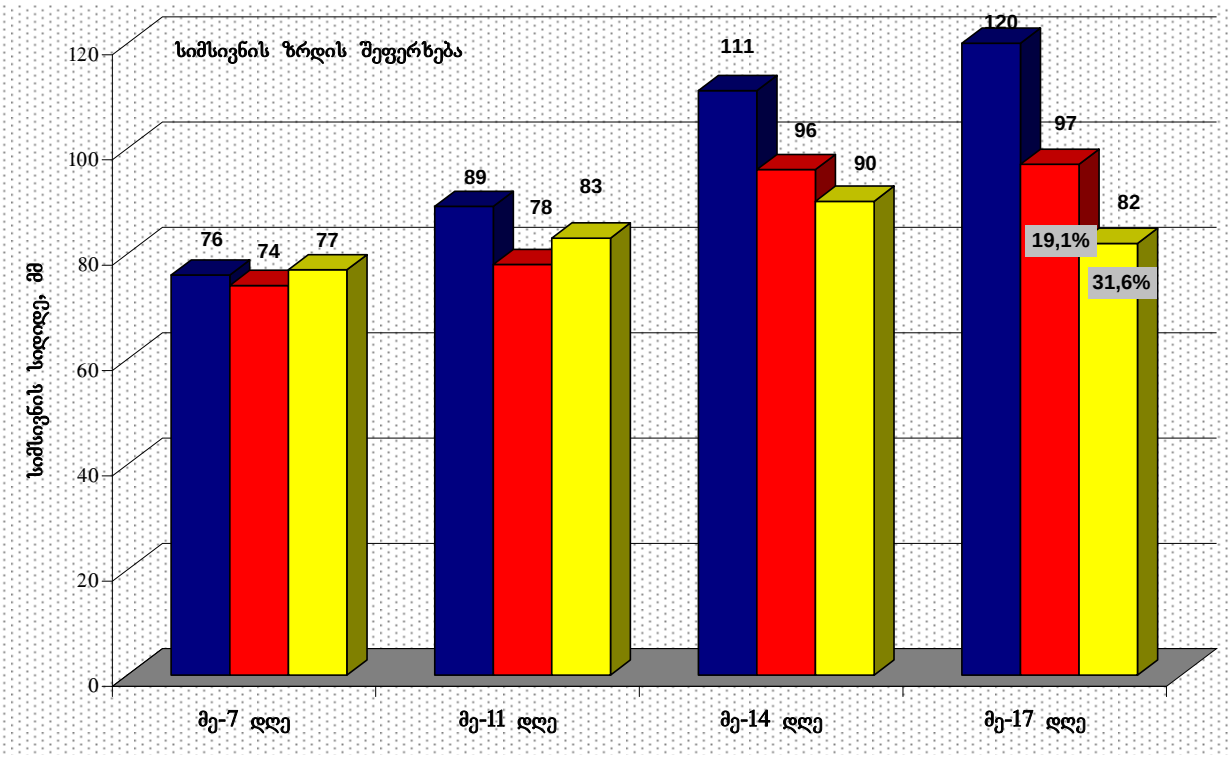
ცხრილიდან ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 16±0,54 დღე იყო, II-III საკვლევ ჯგუფებში – 18,3±0,74 დღე (t=2,5 , p<0,05) და 18,5±0,84 დღე (t=2,5 , p<0,05) შესაბამისად.

დაკვირვების მე-11 დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა მუცლის გარშემოწერილობა 8,9±0,31 სმ იყო, II-III საკვლევ ჯგუფებში –7,8±0,24 სმ (t=2,74, p<0,02) და 8,37±0,26 სმ (t=1,47 p>0,1) შესაბამისად; დაკვირვების მე-14 დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა მუცლის გარშემოწერილობა 11,1 სმ იყო, II-III საკვლევ ჯგუფებში – 9,6±0,4 სმ (t=2,72, p<0,02) და 9±0,49 სმ (t=3,37, p<0,005) შესაბამისად ; ხოლო დაკვირვების მე-17 დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა მუცლის გარშემოწერილობა 12±0,4 სმ იყო, II-III საკვლევ ჯგუფებში – 9,75±0,75 სმ (t=3,32, p<0,02) და 8,2±0,48 სმ (t=6,52, p<0,001) შესაბამისად.

ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ ორივე საკვლევ ჯგუფში, ინტოქსიკაციის შემცირების ფონზე, სიმსივნის ზრდის შეკავებისა და სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის პროცენტული მაჩვენებელი მატულობს. მეორე ჯგუფში სიმსივნის ზრდის შეკავება 19,1 %-ია (t=3,32, p<0,02) და სიცოცხლე 14,3%-ით (t=2,5

, p<0,05) გახანგრძლივდა, ხოლო მესამე ჯგუფში, შესაბამისად 31,6% (t=6,52, p<0,001) და 15,6%-ით (t=2,5 , p<0,05). ორივე საკვლევ ჯგუფში 3-3 (p>0.05) შემთხვევაში სიმსივნის სრული რეზორბცია აღინიშნა. აღსანიშნავია ისიც, რომ ჰიპერიმუნური პლაზმის ინტრაპერიტონული შეყვანა სიმსივნის ინოკულაციიდან VII და XIV დღეს მოვახდინეთ, ე.ი. მაშინ , როცა თაგვებს მკვეთრად გამოხატული ასციტი აღენიშნებოდათ.

დიაგრამა 9



მე-9 დიაგრამაზე ნაჩვენებია საკონტროლოსთან შედარებით II-III ჯგუფებში სიმსივნის ზრდის შეფერხება.

ყოველივე ეს მიუთითებს პროტეუსის ჰიპერიმუნური პლაზმის სიმსივნისსაწინააღმდეგო მონოთერაპიულ სამკურნალო ეფექტურობაზე.

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

საკვლევ ჯგუფებში დადასტურდა კომპლექსური ჰიპერიმუნური პლაზმისა და მის ფონზე ჩატარებული ციკლოფოსფანის მონოქიმიოთერაპიული სიმსივნისსაწინააღმდეგო დადებითი სამკურნალო ეფექტი (იხ ცხრილი 5). I და II ჯგუფებში დაფიქსირდა სიმსივნის რეზორბციის 2-2 შემთხვევა ($p>0,05$), ხოლო სიმსივნის ინტრატუმორული ჰემორაგია და დაწყლულება

შესაბამისად 2 (p>0,05) და 6 (p<0,02) შემთხვევაში. II ჯგუფის ცხოველში ექსპერიმენტის ბოლოსთვის აღინიშნა წონის მატება I და III ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, რაც ჰიპერიმუნური პლაზმის დეზინტოქსიკაციური მოქმედების შედეგია. I და II საკვლევ ჯგუფებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სიცოხლის გახანგრძლივება აღინიშნა შესაბამისად 12,9% და 17,7%-ით.

ცხრილი 5

ჯგუფი	ცხოველ. რაოდ	ცხოველთა საშ. წონა (გრ), სიმსივნის საშ. მოცულობა (მმ^3), სიმსივნის ზრდის შეკავების %, სიცოცხლის საშ. ხანგრძლივობა (დღ)				
		მე-15 დღე	31-ე დღე	35-ე დღე	39-ე დღე	42-ე დღე
საკონტროლო Sa-45	10	177±7,52 გრ 10.9 მმ^3	172 გრ 30.2 მმ^3	165 გრ 36.4 მმ^3	160 გრ 44.4 მმ^3	147±8,7 გრ (-17.5%) 55,2 მმ^3 41.8 2,06 დღე
Sa-45 + (Pr +St) ჰპ 31-ე დღ	10	172±3,5 გრ 15,4 მმ^3	165 გრ 37,2 მმ^3	173 გრ 37,2 მმ^3	187 გრ 34,6 მმ^3	180±16,3 გრ (+7,3%,+28,8%) 36 მმ^3 (-34,7%) (2 რ. 2 დ,p>0.2) 47±3,4 დღე (+12,9%)
Sa-45 + (Pr +St) ჰპ + ციკლ 31-36 დღეები	10	177±7,5 გრ 11,2 მმ^3	167 გრ 30 მმ^3	163 გრ 29,4 მმ^3	160 გრ 28,6 მმ^3	160±1,73 გრ (-12,2%,+7,1%) 27,3 მმ^3 (-50,5%) (2 რეზ. p>0.2 6 დაწ. p<0.02) 46,8±1,49 დღე (+17,7%)

ცხრილიდან ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 41,8±2,06 დღე იყო, II-III

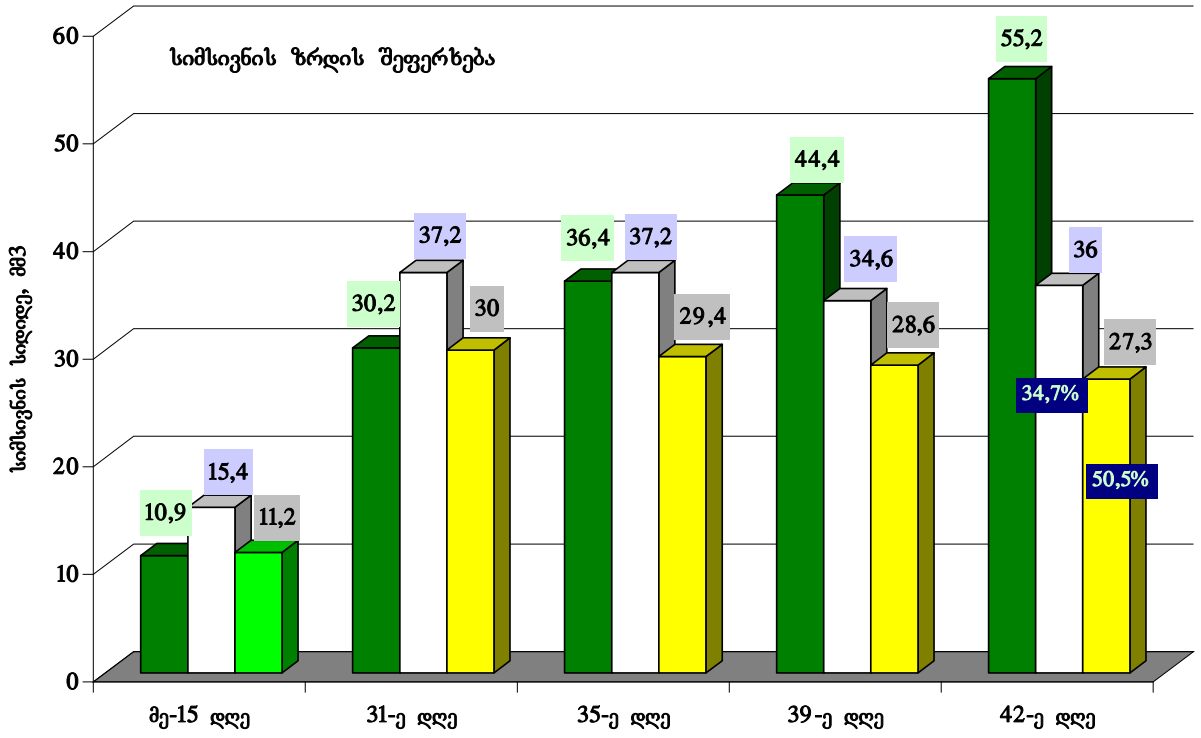
საკვლევ ჯგუფებში – 47±3,4 დღე (t=1,3 , p>0,2) და 48,8±1,49 დღე (t=1,95 , p>0,05) შესაბამისად.

საკონტროლო ჯგუფში, კვლევის საწყის ეტაპზე ცხოველთა წონა 177±7,52 გრ. იყო, ხოლო კვლევის საბოლოო ეტაპზე – 147±8,7 გრ. (t=2,6 , p<0,05). დაფიქსირდა წონის კლების ტენდენცია და ეს მაჩვენებელი 16,9%-ია. შესაბამისად, II საკვლევ ჯგუფში, კვლევის საწყის ეტაპზე ცხოველთა წონა 172±3,5 გრ. იყო, ხოლო კვლევის საბოლოო ეტაპზე – 180±16,3 გრ. (t=0,45 , p>0,2). ამ შემთხვევაში აღინიშნა წონის მატება 4,6%-ით; III საკვლევ ჯგუფში, კვლევის საწყის ეტაპზე ცხოველთა წონა 177±7,5 გრ. იყო, ხოლო კვლევის საბოლოო ეტაპზე – 160±17,3 გრ. (t=0,9 , p>0,2). ამ ჯგუფშიც წონის 9,6%-ით კლება დაფიქსირდა.

კვლევის საბოლოო ეტაპზე, II საკვლევ ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით დაფიქსირდა წონის მატების ტენდენცია და ეს მაჩვენებელი 18,3%-ია (t=1,78 , p>0,1), ხოლო III საკვლევ ჯგუფთან შედარებით – 11,1% (t=0,84 , p>0,2). ყველაფერი ეს ჰიპერიმუნური პლაზმის დეზინტოქსიკაციური მოქმედების შედეგია. II და III საკვლევ ჯგუფებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სიცოხლის გახანგრძლივება დაფიქსირდა შესაბამისად 12,9% (t=1,3 , p>0,2) და 17,7%-ით (t=1,95 , p>0,05).

.

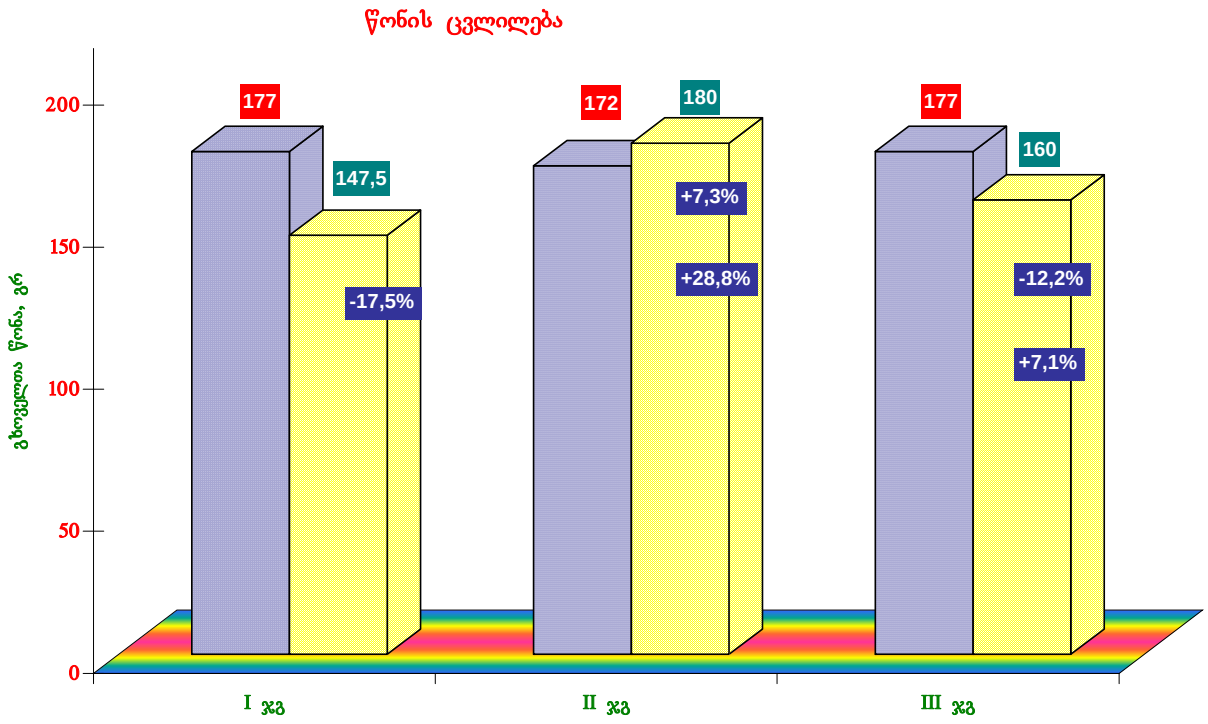
დიაგრამა 10



მე-10 დიაგრამაზე მოცემულია სიმსივნის საშუალო მოცულობის დინამიკაში ცვლილება, სადაც ნათლად ჩანს საკვლევი ჯგუფების ცხოველთა სიმსივნეთა ზრდის დამუხრუჭება საკონტროლოსთან შედარებით, რამაც შესაბამისად 34,7% და 50,5% შეადგინა

აშკარაა, რომ კომპლექსური ჰიპერიმუნური პლაზმის ფონზე ჩატარებული ციკლოფოსფანის სიმსივნისსაწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი უფრო ძლიერია, ვიდრე ციკლოფოსფანის მონოქიმიოთერაპიული ანტიბლასტომური ეფექტი.

დიაგრამა 11



მე-11 დიაგრამაზე სამივე ჯგუფის ცხოველთა წონის ცვლილების მაჩვენებელია ასახული. II საკვლევ ჯგუფში ექსპერიმენტის საწყის ეტაპზე დაფიქსირებული წონის 4,6%-ით, ხოლო საკონტროლო და III საკვლევ ჯგუფის ცხოველთა ექსპერიმენტის საბოლოო ეტაპზე დაფიქსირებული წონასთან შედარებით 28,8% და 16,8% მატება აღინიშნა. ცდის დასასრულისთვის, საკონტროლო და III საკვლევ ჯგუფის ცხოველთა წონამ შესაბამისად 17,5% და 12,2%-ით იკლო. ყველაფერი ეს , II საკვლევ ჯგუფებში კომპლექსური ჰიპერიმუნური პლაზმის ზემოქმედების შედეგად ინტოქსიკაციის კლებაზე მიუთითებს, რაც III საკვლევ ჯგუფის ცხოველთან მიმართებაში არ დაფიქსირდა.

IX სერიაში შევისწავლეთ დივაქცინის (პროტეუსისა და სტაფილოკოკის კომპლექსი) სიმსივნისსაწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი (იხ.ცხრილი 6). პირველი ჯგუფი იყო საკონტროლო, ხოლო მეორე - საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე Sa-45 შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულციაც ხდებოდა კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში. ჩატარდა სამჯერადი ვაქცინაცია სიმსივნის ინოკულაციიდან მე-3, მე-7 და მე-10 დღეს. ინოკულაციის შემდეგ ორივე ჯგუფში ორმოცივე ცხოველს (100%) განუვითარდათ სიმსივნე.

ცხრილი 6

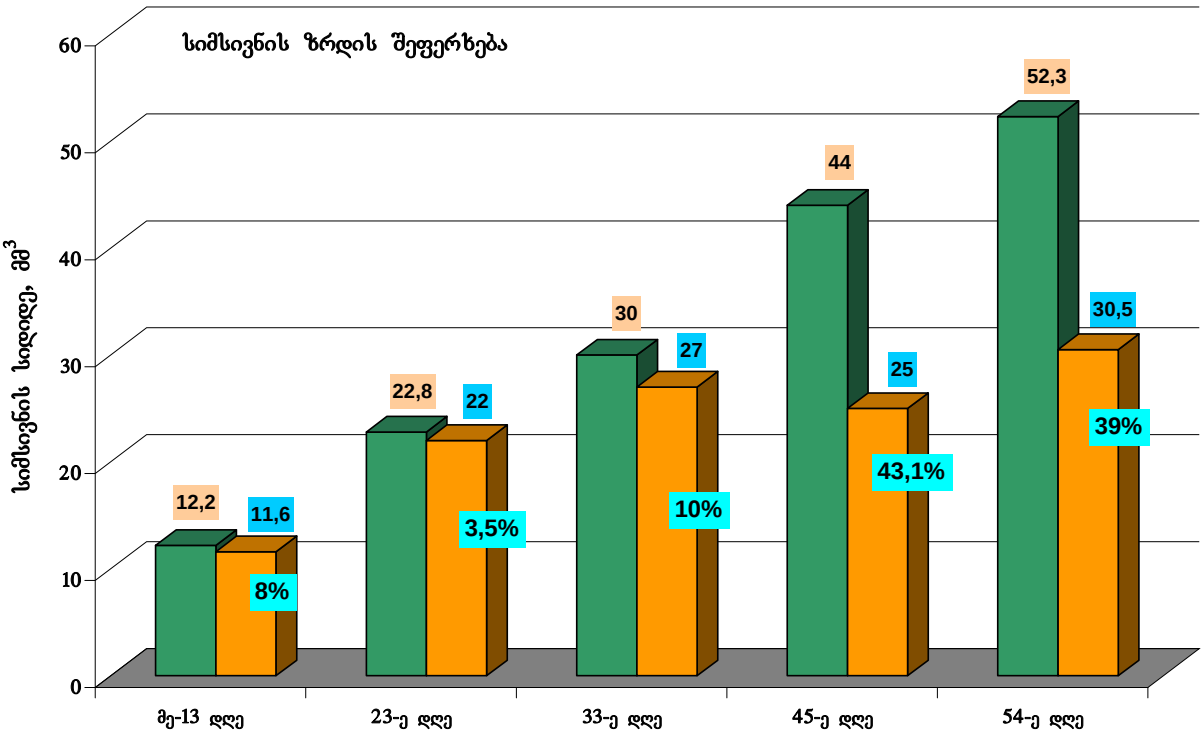
ჯგუფები	ცხოველ. რაოდ	ცხოველთა საშ. წონა (გრ), სიმსივნის საშ. მოცულობა (მმ^3), სიმსივნის ზრდის შეკავების %, სიცოცხლის საშ. ხანგრძლივობა (დღ)				
		მე-13 დღე	23-ე დღე	33-ე დღე	45-ე დღე	54-ე დღე
საკონტროლო Sa-45	20	129 გრ. 12,2±1,6 მმ^3	125 გრ. 22,8±1,9 მმ^3	125 გრ. 30,0±3,9 მმ^3	120 გრ. 44±2,45 მმ^3	115 გრ (-12.1%) 52,3±3,66 მმ^3 33,1±3,23 დღე
Sa-45+ბივაქცინა (Pr+St) 3-7-10 დღე	20	131 გრ. 11,6±1,57 მმ^3 (8%)	127 გრ. 23±1,3 მმ^3 (2%)	125 გრ. 27±2,2 მმ^3 (10 %)	130 გრ. 25±4,3 მმ^3 (43,1 %)	135 გრ (+3) 30,5±2,06 მმ^3 (39 %) 47,3±2,65 დღე (42,9%)

ცხრილიდან ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 33,1±3,23 დღე იყო, საკვლევ ჯგუფში – 47,3±2,65 დღე (t=3,39, p<0,005) .

დაკვირვების მე-13 დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 12,2±1,6 სმ^3 იყო, საკვლევ ჯგუფში – 11,6±1,57 სმ^3 (t=0,27, p>0,2) ; დაკვირვების 23-ე დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 22,8±1,9 სმ^3 იყო, საკვლევ ჯგუფში – 22±1,3 სმ^3 (t=3,7, p>0,2) ; დაკვირვების 33-ე დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 30±3,9 სმ^3 იყო, საკვლევ ჯგუფში – 27±2,2 სმ^3 (t=0,98, p>0,2) ; დაკვირვების 45-ე დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 44±2,45 სმ^3 იყო, საკვლევ ჯგუფში – 25±4,3 სმ^3 (t=3,7, p<0,01) ; დაკვირვების 54-ე დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 38,5±3,66 სმ^3 იყო, საკვლევ ჯგუფში –30,5±2,06 სმ^3 (t=3,66, p<0,02) .

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

დიაგრამა 12



მე-12 დიაგრამაზე მოცემულია სიმსივნის საშუალო მოცულობის ცვლილება დინამიკაში, სადაც ნათლად ჩანს საკვლევი ჯგუფის ცხოველთა სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება საკონტროლოსთან შედარებით, რამაც საბოლოოდ 45-ე დღისთვის 43,1% ($t=3,7$, $p<0,01$) , ხოლო 54-ე დღისთვის 39% ($t=3,66$, $p<0,02$) შეადგინა. სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭებისა და სიცოცხლის გახანგრძლივების მაღალი პროცენტული მაჩვენებელი დივაქცინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო დადებით სამკურნალო ეფექტზე მიუთითებს.

IV თავი

ტეტრავაქცინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო მონოთერაპიული და ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ადიუვანტური სამკურნალო ეფექტი

X სერიაში შესწავლილი იყო ტეტრავაქცინის სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული და ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ადიუვანტური სამკურნალო ეფექტი (იხ. ცხრილი 7). ოთხი ჯგუფიდან პირველი იყო საკონტროლო, სამი – საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე Sa-45 შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულციაც ხდებოდა კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში. ოთხივე ჯგუფში ინოკულაციის შემდეგ ოთხმოცივე ცხოველს (100%)სიმსივნე განუვითარდა.

ჩატარდა ქიმიოთერაპიის ორი კურსი (დოქსორუბიცინი 1,4 მგ/კგ, ვინკრისტინი 0,04 მგ/კგ , ციკლოფოსფანი 20 მგ/კგ) სიმსივნის ინოკულაციიდან მე-17 და 25-ე დღეს (II და IV ჯგ.). პრეპარატები კილოგრამ – წონაზე გადაანგარიშებით შეგვყავდა პერიტონეუმში. ვაქცინაციას ასევე მუცლის ღრუში სიმსივნის ინოკულაციიდან მე-2, მე-5, მე-8 და მე-11 დღეებში ვატარებდით (II და IV ჯგ).

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

ცხრილი 7

ჯგუფები	ცხ. რაოდ.	ცხოველთა საშ. წონა (გრ), სიმსივნის საშ. მოცულობა (მმ^3), სიმსივნის ზრდის შეკავების %, სიცოცხლის საშ. ხანგრძლივობა (დღ)			
		7 დღე	17 დღე	22 დღე	29 დღე
საკონტროლო Sa-45	20	135 გრ 13,28±1,26 მმ^3 – –	– 21,4±2,2 მმ^3 – –	– 31,3±2,4 მმ^3 – –	117 გრ 31±8,47 მმ^3 27,29±3,23 დღე
Sa-45 + ქ/თ 17-25 დღ	20	135 გრ 15±1,18 მმ^3 12.9% –	– 20,5±1,9 მმ^3 4.0% –	– 17,7±3,23 მმ^3 43.4% (6 რეზ)p1	116 გრ 12,6±3,93 მმ^3 59.3% 35,28±0,83 დღ (29,4%)
Sa-45 + ტ.ვ. 2-5-8-11 დღე	20	136 გრ 10,31±1,69 მმ^3 22.3% –	– 20,7±2,7 მმ^3 3.2% (3 არ განვ) p2	– 23±3,2 მმ^3 26.5% (3 რეზ) p3	140 გრ 19,7±5,19 მმ^3 36.4% 41,28±3,4 დღ (51,4%) (4რეზ) p4
Sa-45 + (ტ.ვ+ქ/თ) ტ.ვ. 2-5-8-11 დღ ქ/თ 17 დღე	20	140 გრ 7,77±0,43 მმ^3 41.4% –	– 17,3±0,13 მმ^3 19.1% (4 არ განვ) p5	– 11,9±0,47 მმ^3 61.9% (10 რეზ) p6	148 გრ – 100% -

ცხრილიდან ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 27,29±3,23 დღე იყო, II-III საკვლევ ჯგუფებში – 35,28±0,83 დღე (t=0,6, p>0,2) და 41,28±3,4 დღე

(t=2,95 p<0,02) შესაბამისად. მე-4 ჯგუფში, სადაც 29-ე დღისთვის ყველა ცხოველის სიმსივნის სრული რეზორბცია დაფიქსირდა, ისინი ცოცხალი იყვნენ კვლევის დამთავრებიდან 3 თვის თავზე (t=22,48 p<0,001) და შემდეგ მათზე დაკვირვება შეწყდა.

დაკვირვების მე-7 დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 13,2±1,26 სმ^3 იყო, საკვლევ ჯგუფებში - 15±1,18 სმ^3 (t=1,03, p>0,2) ; 10,31±1,69 სმ^3 (t=1,38, p>0,1) და 7,77±0,43 სმ^3 (t=3,4, p<0,005) შესაბამისად.

დაკვირვების მე-17 დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 21,4±2,59 სმ^3 იყო, საკვლევ ჯგუფებში – 20,5±1,9 სმ^3 (t=0,28, p>0,2) ; 22,7±2,7 სმ^3 (t=0,39, p>0,2) და 17,3±0,13 სმ^3 (t=1,37, p>0,1) შესაბამისად.

დაკვირვების 22-ე დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 31,3±2,4 სმ^3 იყო, საკვლევ ჯგუფებში – 17,7±3,32 სმ^3 (t=3,3 p<0,01) ; 23±3,2 სმ^3 (t=2,14, p>0,05) და 11,97±0,47 სმ^3 (t=5,09, p<0,005) შესაბამისად.

დაკვირვების 29-ე დღისთვის საკონტროლო ჯგუფში ცხოველთა სიმსივნის საშუალო მოცულობა 31±8,47 სმ^3 იყო, საკვლევ ჯგუფებში – 12,68±3,93 სმ^3 (t=4,59, p<0,005) და 19,7±5,19 სმ^3 (t=2,7, p>0,05) შესაბამისად, ხოლო IV ჯგუფში ამ დროისთვის დაფიქსირდა ყველა ცხოველის სიმსივნის სრული რეზორბცია (t=22,48 p<0,001).

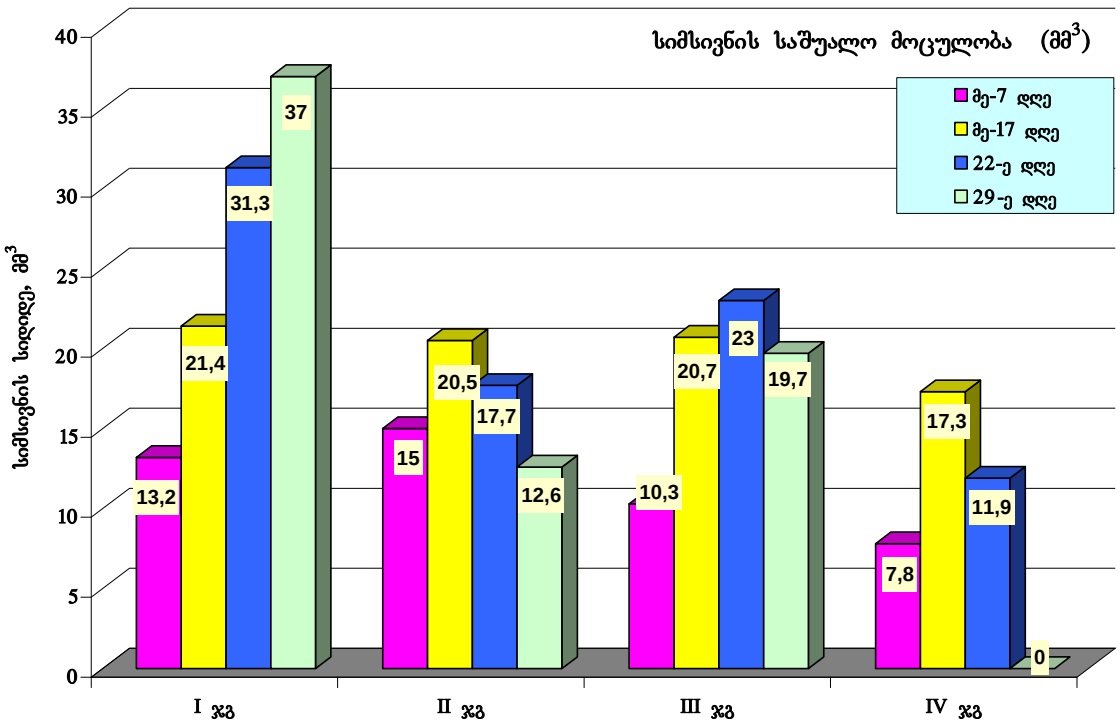
დაკვირვების მე-17 დღისთვის დადგინდა, რომ III საკვლევ ჯგუფში სიმსივნე არ განვითარდა 3 (p> 0,05), ხოლო IV ჯგუფში – 4 (p<0,05) შემთხვევაში. დაკვირვების 22-ე დღისთვის II საკვლევ ჯგუფში დაფიქსირდა სიმსივნის სრული რეზორბციის 6 (p<0,002),

III საკვლევ ჯგუფში – 3 ($p > 0,05$), ხოლო IV ჯგუფში – 10 ($p < 0,005$) შემთხვევა. დაკვირვების 29-ე დღისთვის III საკვლევ ჯგუფში დაფიქსირდა სიმსივნის სრული რეზორბციის 4 ($p < 0,05$) შემთხვევა.

ბოლო მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ტეტრავაქცინას გააჩნია მკვეთრად გამოხატული სიმსივნისსაწინააღმდეგო იმუნოთერაპიული და ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ადიუვანტური სამკურნალო ეფექტი.

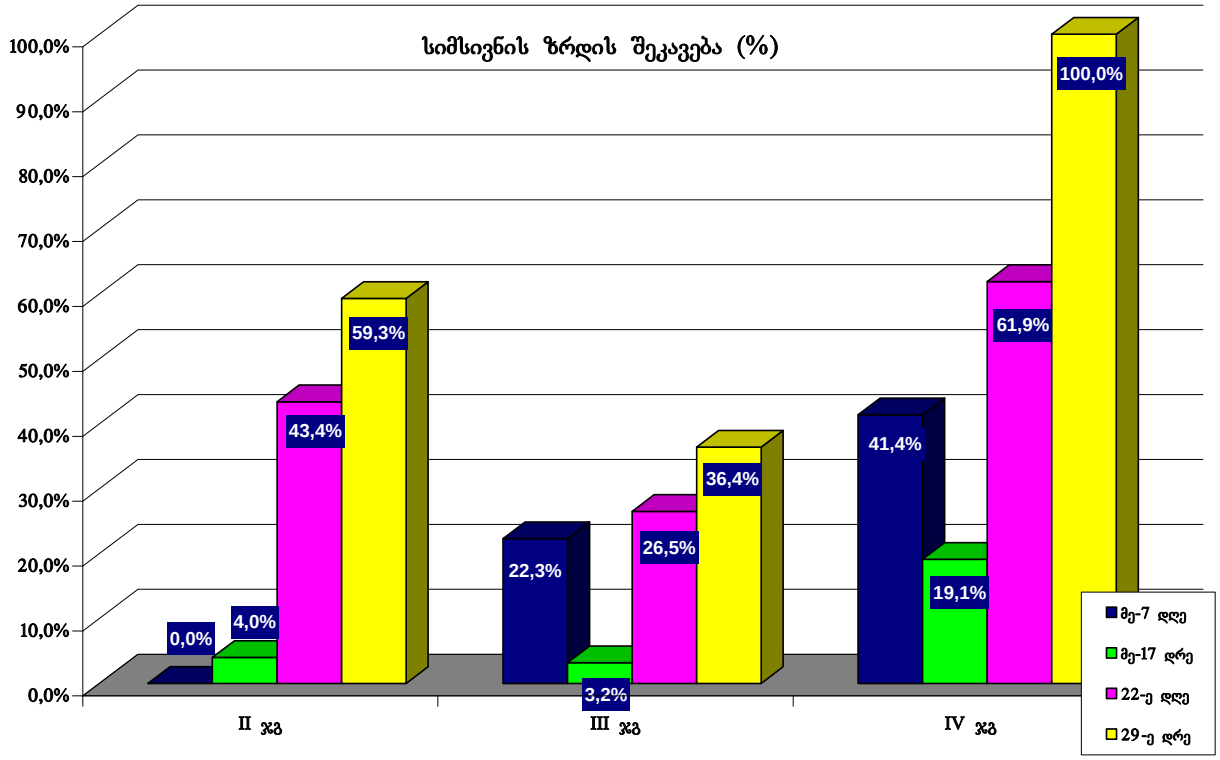
მე-13 დიაგრამაზე მოცემულია სიმსივნის საშუალო მოცულობის ცვლილება დინამიკაში. საუკეთესო შედეგია მე-4 ჯგუფში, სადაც 29-ე დღისთვის ყველა ცხოველის სიმსივნეთა რეზორბცია დაფიქსირდა.

დიაგრამა 13



მე-14 დიაგრამაზე სიმსივნის ზრდის შეკავების პროცენტული მაჩვენებელია ასახული. IV ჯგუფში, სადაც ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ტეტრავაქცინა გამოყენებულია როგორც ადიუვანტური იმუნოლოგიური პრეპარატი, ყველა ცხოველის სიმსივნეთა რეზორბცია დაფიქსირდა და შესაბამისად სიმსივნეთა ზრდის შეკავებამ 100% შეადგინა.

დიაგრამა 14



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

ამავე სერიაში ერითროციტების ოსმოსური რეზისტენტობა შევისწავლეთ, რომელიც მათი მემბრანების მდგრადობის შესახებ მსჯელობის საშუალებას გვაძლევს.

გამომდინარე იქიდან,რომ ერითროციტების მემბრანები გარემო ფაქტორების მიმართ საკმაოდ მაღალი მგრძნობელობით გამოირჩევიან, სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის მიმდინარეობისას მათი რეზისტენტობის ცვლილებები აღინიშნება. გარდა მაგისა, ერითროციტების მემბრანების ასეთი ცვლილებებით ორგანიზმის სხვა უჯრედთა გარსების მდგომარეობას აფასებენ.

ამ მიზნით, ერითროციტების მემბრანები ორგანიზმის სხვა უჯრედთა გარსების ცვლილების მარკერად შეიძლება ჩაითვალოს და ორგანიზმის მდგომარეობის უკეთ შეფასების საშუალებას გვაძლევს.

ერითროციტების ოსმოსური რეზისტენტობა მათი ლიზისის

კინეტიკით შევისწავლება. თავის მხრივ , იგი მაღალმგრძნობიარე ფოტოელექტროკოლორიმეტრული დიფერენცირებული მეთოდით დგინდება.

ცდის მსვლელობისას, ვითვლიდით დროს T (წამი) ჰემოლიზური აგენტის შეყვანიდან ერითროციტების მაქსიმალური ჰემოლიზის დადგომამდე, რომელიც საკვლევი ერითროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის საშუალო მაჩვენებლის შესაბამისია.კვლევის შედეგად დადგინდა (იხ.ცხრილი 8),რომ ერითროციტების ოსმოსური რეზისტენტობა ინოკულაციიდან 20-ე დღეს ნორმასთან (I საკონტროლო ჯგუფი) შედარებით მცირდება 38,8%-ით ($p<0,001$), ხოლო 30-ე დღეს - 32,8%-ით ($p<0,001$).

ცხრილი 8

ჯგუფი	ინოკულაციიდან მე-20 დღე	ინოკულაციიდან 30-ე დღე
საკონტროლო ინტაქტური ვირთაგვები	260 ± 4,3 (100 %)	260 ± 4,3 100 %
საკონტროლო S-45	159,1 ± 3,0 (38,8 % ↓) $p<0,001$	174,8 ± 3,5 (32,8 % ↓) $p<0,001$
S-45+პოლიქიმიოთერაპია	(18,3 % ↓) 130,0 ± 2,1 (50 % ↓) $p_1<0,01$ $p_2<0,001$	(29,1 % ↓) 124,0 ± 3,3 (52,2 % ↓) $p_1<0,001$ $p_2<0,001$
S-45+ტეტრავაქცინა	(3,7 % ↓) 165,0 ± 3,9 (36,5 % ↓) $p_1>0,5$ $p_2<0,001$	(0,9 % ↓) 170,0 ± 3,7 (30,8 % ↓) $p_1>0,5$ $p_2<0,001$
S-45+(ტეტრ.+პოლიქიმ.)	(32 % ↑) 210,0 ± 3,5 (19 % ↓) $p_1<0,01$ $p_2>0,5$	(10,4 % ↑) 193,0 ± 2,5 (30,8 % ↓) $p_1<0,01$ $p_2<0,001$

შენიშვნა: p_1 - კონტროლთან მიმართებაში

p_2 - ნორმასთან მიმართებაში

ქიმიოთერაპიული პრეპარატებით ნამკურნალები ვირთაგვების ერითროციტების რეზისტენტობა II საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით მცირდება 18,3%-ითა და 29,1%-ით ($p<0,01$, $p<0,001$), ხოლო ნორმასთან (I საკონტროლო ჯგუფი) შედარებით მცირდება 50%-ით და 52,2%-ით ($p<0,001$, $p<0,001$) შესაბამის დღეებში. ტეტრავაქცინით ნამკურნალები ვირთაგვების ერითროციტების რეზისტენტობა კონტროლთან შედარებით მცირდება

სტატისტიკურად არასარწმუნოდ 3,7%-ით და 0,9%-ით (p>0,5, p>0,5), ხოლო ნორმასთან შედარებით მცირდება 36,5%-ით და 30,8%-ით (p<0,001, p<0,001). კომბინირებული თერაპიისას ვირთაგვების ერითროციტების რეზისტენტობა კონტროლთან შედარებით მატულობს 32%-ით და 10,4% (p<0,01, p<0,01) შესაბამის დღეებში, ხოლო ნორმასთან შედარებით სიმსივნური ზრდის 20-ე დღეს ერითროციტების რეზისტენტობა მცირდება სტატისტიკურად არასარწმუნოდ 19%-ით (p>0,5), 30-ე დღეს კი მცირდება სტატისტიკურად სარწმუნოდ 25,8%-ით (p<0,001).

შეიძლება ითქვას, რომ ერითროციტების რეზისტენტობის შესწავლით მიღებული მონაცემები სიმსივნის საწინააღმდეგო ვაქცინაციის, პოლიქიმიოთერაპიისა და კომბინირებული თერაპიის ეფექტების შესწავლით მიღებულ მონაცემებთან სრულ კორელაციაშია.

XI სერიაში შესწავლილი იყო ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ტეტრავაქცინის ადიუვანტური სამკურნალო ეფექტი და იგი პოლიქიმიოთერაპიულ ანტიბლასტომურ ეფექტთან იყო შედარებილი. სამი ჯგუფიდან პირველი იყო საკონტროლო, ხოლო ორი – საკვლევი (ძირითადი). ცდა ჩატარდა უჯიშო (არახაზოვან) ვირთაგვებზე Sa-45 შტამის გამოყენებით, რომლის ინოკულციაც ხდებოდა კანქვეშ, ბეჭქვეშა მიდამოში. სამივე ჯგუფში სამოცივე ცხოველს (100%) ინოკულაციის შემდეგ განუვითარდათ სიმსივნე. ინოკულაციიდან მე-17, 24-ე და 31-ე დღეს ინტრაპერიტონულად შეყვანილი იყო ქიმიოპრეპარატები (დოქსორუბიცინი 1,4 მგ/კგ,

ვინკრისტინი 0,04 მგ/კგ , ციკლოფოსფანი 20 მგ/კგ). ქიმიოპრეპარატების შეყვანამდე 2 დღით ადრე ტარდებოდა ვაქცინაცია. ექსპერიმენტის შედეგად დადგინდა, რომ ინტოქსიკაციის კლების ფონზე საკვლევ ჯგუფებში სიმსივნის ზრდის შეკავებისა და სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის პროცენტული მაჩვენებელი მატულობს. კერძოდ, სიმსივნის ზრდის საგრძნობი დამუხრუჭება დაფიქსირდა შესაბამისად 40% და 56%-ით.

ცხრილი 10

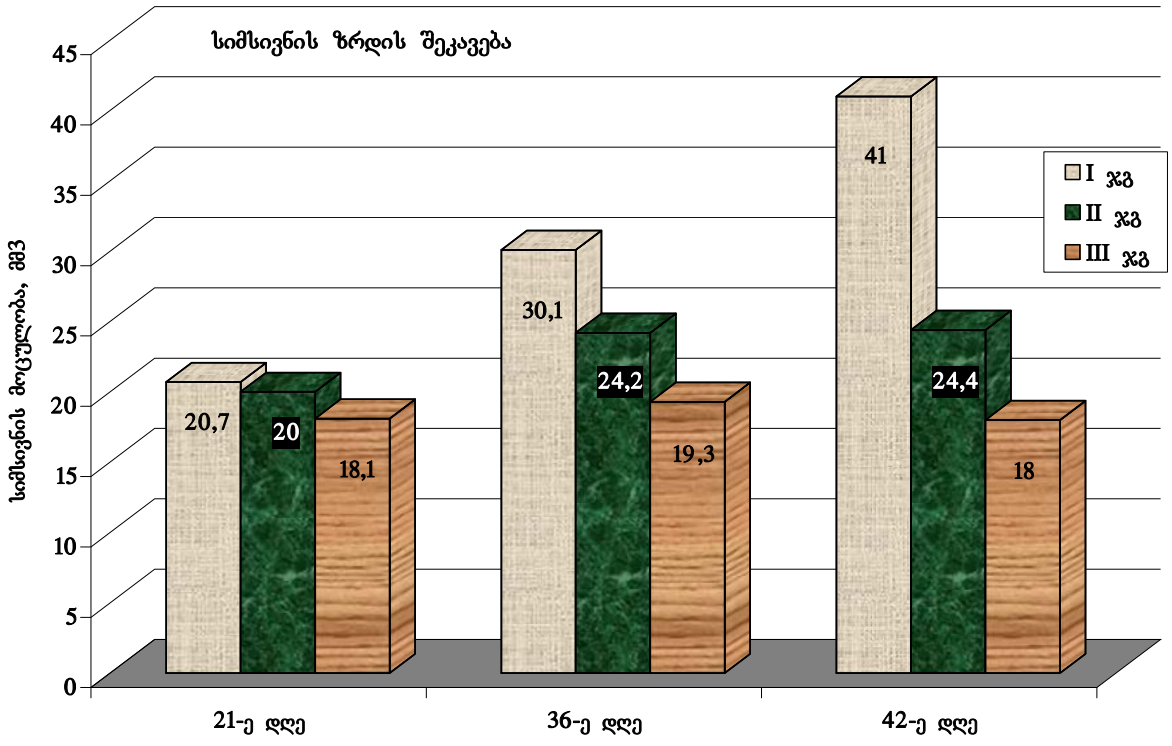
ჯგუფები	ცხოვ. რაოდ.	ცხოველთა საშ. წონა (გრ), სიმსივნის საშ. მოცულობა (მმ3), სიმსივნის ზრდის შეკავების %, სიცოცხლის საშ. ხანგრძლივობა (დღ)			
		1 დღე	21 დღე	36 დღე	42 დღე
საკონტროლო Sa-45	20	135 გრ – – –	151 გრ 20,7 მმ^3 – –	120 გრ 30,1 მმ^3 – –	113,57±2,61 გრ 41 მმ^3 — 37,9 2,1 დღე
Sa -45+ ქ/თ 17-24-31 დღ	20	130 გრ – – –	143,5 გრ 20 მმ^3 0,3% –	135 გრ 24,2 მმ^3 19,6% –	125,7±9,4 გრ 24,4 მმ^3 40% 51,2±3,7 დღ 35%
Sa -45 +(ტ.ვ.+ქ/თ) 15-17 დღ 22-24 დღ 29-31 დღ	20	135 გრ – – –	143 გრ 18,1 მმ^3 12,5% –	140 გრ 19,3 მმ^3 35,8% –	131,25±5,88 გრ 18 მმ^3 56% 62,4±0,74 დღ 64,6% (6 რ. $p<0.02$ 8 ცოცხ $p<0.001$)

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

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

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

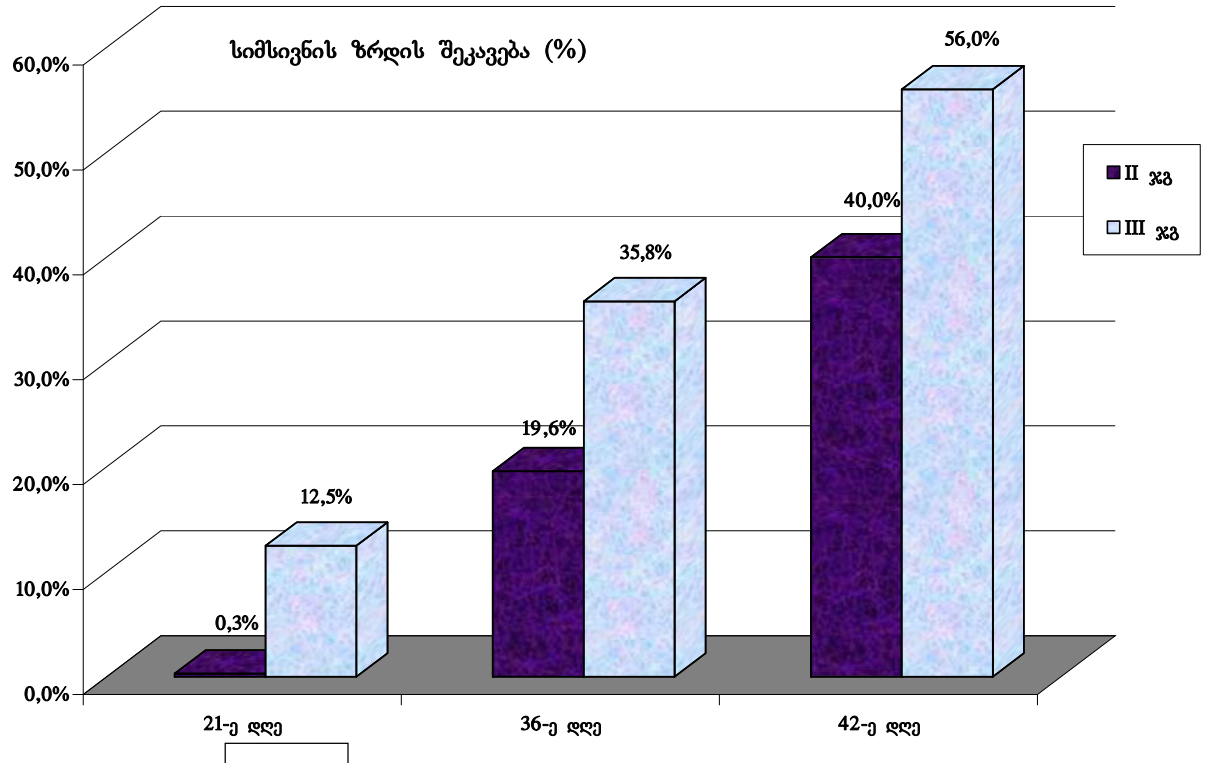
დიაგრამა 15



მე-15 დიაგრამაზე სიმსივნის საშუალო მოცულობის დინამიკაში ცვლილებაა მოცემული. უკეთესი შედეგი III ჯგუფშია, სადაც ტეტრავაქცინა, პოლიქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, როგორც ადიუვანტური იმუნოთერაპიული საშუალებაა გამოყენებული.

მე-16 დიაგრამაზე სიმსივნის ზრდის შეკავების პროცენტული მაჩვენებელია ასახული. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, საუკეთესო შედეგი აქაც III ჯგუფში დაფიქსირდა: ინტოქსიკაციის შემცირების ფონზე, სიმსივნის ზრდის შეკავებამ 56% შეადგინა.

დიაგრამა 16



სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭებისა და სიცოცხლის გახანგრძლივების მაღალი პროცენტული მაჩვენებელი მიუთითებს ტეტრავაქცინის როგორც იმუნოთერაპიულ, ასევე პოლიქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში მკვეთრად გამოხატულ ადიუვანტურ სიმსივნისსაწინააღმდეგო დადებით სამკურნალო ეფექტზე.

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

ბაქტერიული ვაქცინები და მათი შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმები არ შეიძლება აღქმული იყოს ქიმიოთერაპიის ალტერნატივად. სიმსივნურ უჯრედზე ზემოქმედების მექანიზმების

გათვალისწინებით, მათი ქიმიოპრეპარატებთან კომპლექსში გამოყენება მნიშვნელობნად აუმჯობესებს ამ უკანასკნელის შესაძლებლობებს,ხსნის მაკროორგანიზმის ინტოქსიკაციას და ქიმიოთერაპიას უფრო ეფექტურს ხდის.

დასკვნები

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

2. პრევენციული ანტიმიკრობული ტიტრის მქონე ჰიპერიმუნური პლაზმის ანტიბლასტომური ეფექტი მატულობს შეყვანილი პლაზმის რაოდენობის მატებასთან ერთად და მისი მინიმალური დოზა სხეულის წონის 2.5%-ს შეადგენს. ორგანიზმში ჰიპერიმუნური პლაზმის სამკურნალო დოზის 25%-ით მეტის შეყვანის შემთხვევაში სიმსივნიანი ცხოველების სიცოცხლის ხანგრძლივობა ორმაგდება.

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

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

4. სოლიდური სიმსივნეების დროს (S-45-ის შემთხვევაში) სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება და სიცოცხლის გახანგრძლივება დივაქცინის სამკურნალო მიზნით გამოყენებისას მიიღწევა შესაბამისად 39%-სა და 42,9%-ში. პროტეუსის ვაქცინის შესაბამისი ჰიპერიმუნური პლაზმის ერთჯერადი ინექციისას სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება აღინიშნა 34.7%-ში, 20%-ში დაფიქსირდა სიმსივნის რეზორბცია, 20%-ში კი ინტრატუმორული ჰემორაგია და ნეკროზი.

დარჩენილ ცხოველებში კი მოხდა 13.3%-ით სიცოცხლის გახანგრძლივება.

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

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

6. სიმსივნის ასციტური ფორმის დროს პროტეუსის ვაქცინით იმუნიზაციის ანტიბლასტომური ეფექტი უახლოვდება ციკლოფოსფანის სიმსივნისსაწინააღმდეგო მოქმედებას: სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭება შეადგენს შესაბამისად 29,1%-სა და 31,9%-ს, ხოლო სიცოცხლის გახანგრძლივების მაჩვენებელი კი 14,3%-სა და 15,6%-ს.

7. პროტეუსის ჰიპერიმუნური პლაზმით პასიური იმუნიზაციის ფონზე სოლიდური სიმსივნეების მონოქიმიოთერაპია უკეთესი ეფექტურობით გამოირჩევა, ვიდრე მხოლოდ ქიმიოთერაპია და პასიური იმუნიზაცია: აღნიშნულ ჯგუფების ცხოველებში სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭებამ შესაბამისად 50.5%, 46,4% და 34,7%

8. ტეტრავაქცინის გამოყენების ფონზე პოლიქიმიოთერაპიის ეფექტურობა გაცილებით მაღალია, ვიდრე მხოლოდ ქიმიოთერაპიისა და აქტიური იმუნიზაციის დროს. აღნიშნული ჯგუფის (ტეტრავაქცინა+ პოლიქიმიოთერაპია) ცხოველებში სიმსივნის ზრდის დამუხრუჭებამ 100%-ს მიაღწია (სრული რეზორბცია), მაშინ, როცა დანარჩენ ორ ჯგუფში ამ მაჩვენებელმა შესაბამისად 59,3% და 37.6% შეადგინა.

პრაქტიკული რეკომენდაციები:

1. ონკოლოგიური პაციენტები წარმოადგენენ კომპრომენტირებული იმუნური სისტემის მქონე კონტინგენტს – დაქვეითებული აქვთ როგორც ანტიინფექციური, ისე ანტიბლასტომური დაცვა. შედეგად, ძალიან მაღალია მათში ოპერაციისა და ქიმიოთერაპიის შემდგომი ინფექციური გართულებები, რომლებიც ხშირად ლეტალური გამოსავლით მთავრდება. ამიტომ, მიზანშეწონილია ონკოლოგიურ ავადმყოფთა მკურნალობის კომპლექსში უფრო ფართოდ იყოს გამოყენებული იმუნომოდულაცია (იმუნოთერაპია და იმუნორეაბილიტაცია),

როგორც ორგანიზმის არასპეციფიკური რეზისტენტობის ასამაღლებელი, ისე სპეციფიკური სელექტიური პრეპარატებით.

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

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

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

ლიტერატურა

1. ალადაშვილი ა. პერიოპერაციული იმუნოკორექციის როლი ონკოპროქტოლოგიური ავადმყოფების ქირურგიული მკურნალობის დროს. საკანდიდატო დისერტაციის ავტორეფერატი. თბილისი,2002,30 გვ.
2. ბალაბანი ნ. ზოგიერთი სიმსივნისსაწინაარმდეგო ქიმიოპრეპარატისა და მაიონიზირებელი რადიაციის გავლენა იონების ტრანსმემბრანულ გადატანაზე სიმსივნურ უჯრედში. საკანდიდატო დისერტაციის ავტორეფერატი. თბილისი, 2005, 40 გვ.
3. ბუცხრიკიძე ვ. პლაფერონის როლი საკვერცხის კიბოს მკურნალობაში. საკანდიდატო დისერტაციის ავტორეფერატი. თბილისი, 2003, 32 გვ.
4. ვ.ზახაროვი., ზ.ზარქუა. ანტიბლასტომური იმუნიტეტი ონკოპულმონოლოგიურ ავადმყოფებში. XX რესპუბლიკური სამეცნიერო კონფერენციის მასალები (თეზისები). ბაკურიანი. 1991. გვ. 55.
5. ზ.ზარქუა. ოფიციალური მითითებები, დებულებები, მეთოდური რეკომენდაციები, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ალგორითმები ონკოლოგიაში. თბილისი. ”მერიდიანი”. 2005. 108-111 გვ.

6. ზ.ზარქუა., გ.ძაძამიძე., გ.მენთეშაშვილი. პოსტოპერაციული ჩირქოვან-სეპტიკური გართულებების იმუნოპროფილაქტიკა ჰეპატოპანკრეატოდუოდენური ზონის სიმსივნიან ავადმყოფებში. რესპუბლიკური სამეცნიერო-პრაქტიკული კონფერენცია (თეზისები). ქუთაისი. 1996. 56-58 გვ.
7. მ.შავდია, ი.ბაქრაძე, თ.კოვზირიძე, გ.მენთეთაშვილი.ტერმინალურ პაციენტთა პალიატიური მკურნალობა. თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული, ტ. XXXIX, თბილისი, 2003, გვ. 39-42.
8. მ.შავდია. ონკოლოგიურ ინკურაბელურ პაციენტთა სიხშირე და ზოგიერთი თავისებურებანი. თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული, ტ. XL, თბილისი, 2004, გვ. 386-390.
9. ფირცხალაიშვილი დ. იმუნური სისტემისა და ბუნებრივი რეზისტენტობის ფაქტორების ურთიერთდამოკიდებულება და ეფექტურობა სიმსივნური პროცესების დროს. სადოქტორო დისერტაციის ავტორეფერატი. თბილისი, 1999, 84 გვ.
10. ფირცხალაიშვილი დ., დარახველიძე მ., ქაჩლიშვილი ნ. მწვავე ანთებითი რეაქციების გავლენა სიმსივნისსაწინაარმდეგო რეზისტენტობაზე. რესპუბლიკური სამეცნიერო-პრაქტიკული კონფერენცია (თეზისები). ქუთაისი. 1996. გვ. 135.
11. ქაჩლიშვილი ნ. ინდუცირებული მაკროფაგების როლი სიმსივნის მიმრთ ექსპერიმენტული ცხოველების რეზისტენტობაში. საკანდიდატო დისერტაციის ავტორეფერატი. თბილისი, 2002, 37 გვ.
12. Абелев Г.И. Моноклональные антитела. Соросовский Образовательный Журнал. №1 , 1998. ст.16-20.

13. Абелев Г.И. Основы иммунитета. Соросовский Образовательный Журнал. №5 , 1998. ст.4-10.
14. Авдеев Г.И. и др. Иммунотерапия опухолей. -М., 1985. -223 с.
15. Аладашвили А. Динамика факторов иммунной реактивности больных колоректальным раком. Georgian Medical News. Georgia. Tbilisi. Marsh. 2002. №3 (84). pp. 31-34.
16. Аутогемохимиотерапия – алтернативный путь в биотерапии злокачественных опухолей. Ю.С. Сидоренко ., К.Т. Аирапетов . ВО ; Тезисы Росийской конференции по фундаментальной онкологии . 2005 . ст 15-16.
17. Бакрадзе И., Аладашвили А., Бахуташвили В., Гвамичава Р., Шошиашвили. Применение биологического модификатора плаферона в онкопроктологии. Конференция хирургов закавказских Государств. Тбилиси, Грузия, 1999, ст. 117-118.
18. Бакрадзе И., Аладашвили А., Гвамичава Р., Шошиашвили. Первый опит применение плаферона при хирургическом лечении онкопроктологических больных. Конгресс онкологов закавказских Государств. Тбилиси, Грузия, 1998, ст. 48. Georgian Medical News. Georgia.Tbilisi.March.2002 №3 (84). pp 31-34.
19. Васильев Н.В., Биохимия и иммунология микробных ролисахаридов. Томск. 1984. 303 ст.
20. Гриневич Ю. А., Фильчаков Ф. В. Адаптивная иммунотерапия и ее влияние на эффективность лечения больных онкологического профиля // Онкология, 2003, т.5, №2, с. 90-95.
21. Давыдов М.И., Нормантович В.А., Киселевский М.В., Волков С.М. и др. Адоптивная иммунотерапия при опухолевых плевритах: клинико-лабораторное исследование. - Российский онкологический журнал. 2000.- № 6-с.14-17.

22. Ермольева З.Б., Вайсберг Г.Е., Стимулация неспецифической резистентности организма и бактериальные ролисахариды. Москва . «Медицина» .1976. 184с.
23. Заркуа З.Р., Кочеткова В.А. Иммунопрофилактика рослеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при раке желудка. «Советская Медицина». М., 1986, №12, ст 23-27.
24. Заркуа З.Р., Кочеткова В.А. Исследование профилактической активности протейной вакцины при наблюдении у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта. МРЖ, 1986, разд. VI , № 12. Публ. № 2427.
25. Заркуа З.Р. К вопросу возникновения рослеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных раком желудка. Республиканский слет молодых медиков. Тезиси докладов. Тбилиси , 1986, ст. 312-313.
26. Заркуа З.Р. Влияние протейной вакцины на некоторие показатели неспецифического иммунитета у больных раком желудочно-кишечного тракта. Республиканский слет молодых медиков. Тезиси докладов. Тбилиси, 1986, ст.366.
27. Заркуа З.Р. Иммунопрофилактика рослеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных раком желудка. Автореферат кандидатской диссертации. Москва. 1988. 26 ст.
28. Затула Д.Г. Микроорганизмы, рак и противоопухолевый иммунитет. Киев, “Наукова Думка” , 1985, 248 ст.
29. Киселевский М.В., Блюменберг А.Г. Адоптивная иммунотерапия рака яичников. - Сборник статей, приуроченный к Европейской школе по онкологии. 2001.- с. 164-176.
30. Коростелев С.А.. Противоопухолевые вакцины. Современная Онкология. Том. 05 /№4 /2003. Ст. 12-17.

31. Модуляция иммуногенной активности опухолевых клеток с помощью продуктов метаболизма Bac. mesentericus AB-56 / Потебня Г.П., Семерников В.А., Хуторной С.В. и др. // Экспериментальная онкология, 1999, № 3, с. 175-180.

32. Моисеенко В.М., Применение моноклональных антител для лечения злокачественных солидных опухолей. ВО, 1999, том 45. №4 ,ст 458-462.

33. Молчанов О.Е., Попова И.А., Козлов В.К., Карелин М.И., Современные тенденци ииммунотерапии злокачественных опухолей. СПб , 2001.ст 7-16.

34. Москалева Е.Ю., Северин С. Е. Перспективы создания противоопухолевых вакцин с использованием дендритных клеток человека // Иммунология, 2002, т.23, №1, с. 8-15.

35. Олийниченко П.И., Булкина З.П., Синиборова Т.И. Справочник по Химиотерапии опухолей. Київ, Здоро,я, 2000,368 ст.

36. Олишевский С.В., Шляховенко В.А., Козак. Иммуностимулируюшая СР ДНК как один из новых перспективных подходов к иммунотерапии злокачественных новообразовании. III съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда ,часть I, ст. 344. Минск, 2004.

37. Пол У., Сильверстайн А., Купер М., Иммунология. В 3-х т. «Мир». Москва. 1988.

38. Попова Н.А. Модели экспериментальной онкологии. Соросовский Образовательный Журнал.2000.том 6.№8. ст.33-38.

39. Попова Н.А. Иммунитет против опухолей. Миф или реальность. Соросовский Образовательный Журнал.2001.том 7.№3. ст.12-17.

40. Потебня Г.П., Лисовенко Г.С., Ялкут С.И. Противоопухолевые аутовакцины: перспективы применения // Доктор, 2002, №2 ст.24-28.

41. Роит А. Основы Иммунологии. «Мир». Москва. 1991. Ст.260-266.

42. Роль и место антител в терапии злокачественных новообразовании. Р.И. Якубовская ., Т.А. Кармакова. ВО ; Тезисы Росийской конференции по фундаментальной онкологии . 2005 . ст 28.
43. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний /Под ред. Н.И.Переводчиковой. -М.: Практическая медицина, 2005. -697 с.
44. Слинчак С.М. и др. Онкология. -К.: Вища школа, 1989. -400 с.
45. Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. Практическая онкология. Центр Томм, С-Петербург,2004,786 ст.
46. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак /Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им.Р.Е.Кавецкого. -К.: Морион, 1999. -182 с.
47. Шавдия М., Ревазишвили Т., Гвамичава Р., Арошидзе Т., Онкоепидемиологическая ситуация в г. Тбилиси. Материалы 3-го конгресса закавказких Государств, Ереван, 2004, ст. 264-265.
48. Шалимов С.А., Гриневич Ю.А. Справочник по онкологии. Київ, Здоро,я, 2000,560 ст.
49. Химиотерапия злокачественных новообразований. Сб. науч. тр. НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова. -Л., 1988. -139 с.
50. Этюды химиотерапии: юбилейн. сб., посвящ. 40-летию отд-ния химиотерапии РОНЦ им. Блохина РАМН /Под ред.В.А.Горбуновой. -М., 2000. -160 с.
51. Antopol W., Shryssanthou C. Gamma globulin potentiation of proteus lipopolysaccharide effect on sarcoma 180. – Cancer Res., 1972 , 22 ,89-93.
52. Ardavin C., Martinez del Hoyo G., Martin P., Anjuere F., Arias C. F., Marin A.R., Ruiz S., Parrillas V., Hernandes H. Origin and differentiation of dendritic cells. - Trends in Immunology. 2001. -vol. 22.- p. 691-700.

53. Askew D., Chu R.S., Krieg A.M., Harding C.V. CpG-DNA induces maturation of dendritic cell with distinct effects on nascent and recycling MHC-II antigen- processing mechanism. J Immunol 2000; 165 : 6889-95.
54. Bakradze I., Bakhutashvili V., Aladashvili A., Aroshidze T., The Perioperative Immunocorrection by Plaferon for Colorectal Cancer Patients. Annals of biomedical research and education. Tbilisi State Medical University, 2002, J.M,Volum 2,Issue 1, p 38-40.
55. Banchereau J., Steinman R. M. Dendritic cells and the control of immunity. – Nature. 1998.- vol. 392.- p. 245-252.
56. Baselga J., Pfizer D., Cooper MR., et al. Phase I studies of antiepidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and combination with cisplatin. J Clin Oncol 2000; 18:904914.
57. Baselmans A.H.,Koten J,W. The mechanism of regression of solid SL2 lymphosarcoma after local IL-2 therapy. Cancer Immunol Immunoter. 2002; 51: 492-8.
58. Berezhnaya N.J., Chekhun V.F. System of interleukins and cancer. Kyiv : DIA, 2000; 224 p.
59. Burstein H., et al. Multicenter phase II study of trastuzumab (Herceptin) and vinorelbine (navelbine) as first line therapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. [abstract] Proc ASCO 2002; p53a.
60. Buteau C., Markovic S.N., Challenges in the development of effective peptide vaccines for cancer. Mayo Clin Proc 2002; 77:339-49.
61. Carbonell Castellon X., et al. Efficacy and safety of 3weekly Herceptin monotherapy in women with HERpositive metastatic breast cancer. [abstract] Proc ASCO 2002; 19.
62. Casatary L., Gergely P. Vaccine therapy of malignant tumors // Orv Hetil. - 1990.- Vol. 131. – P. 2585-2588.

63. Chen Z., Dehm S., Bonham K., Kamencic H., Juurlink B., Zhang X., Gordon J. R., Xiang J. S. DNA array and biological characterization of the impact of the maturation status of mouse dendritic cells on their phenotype and antitumor vaccination efficacy. - Cell Immunol. 2001.- vol. 214.- p. 60-71.

64. Czuczman MS., GrilloLopez AJ., White CA., et al. Treatment of patients with lowgrade Bcell lymphoma with the combination of chimeric antiCD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. J Clin Oncol 1999; 17, 268276.

65. Davis T., et al. Rituximab (antiCD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory lowgrade of follicular nonHodgkins lymphoma. Annals of Oncology 1999; 10, 655661.

66. Desker T., Schneller F., Sparwasser T., Tretter T. Immunostimulatory CpG-oligodeoxynucleotides cause proliferation, cytokine production and an immunogenetic phenotype in chronic lymphocytes leukemia B cell. Blood 2000; 95: 998-1006.

67. Dhodapkar, M. V., Bhardwaj, N. Active immunization of humans with dendritic cells. - J. Clin. Immunol. 2000.- vol. 20.- p. 167-173.59. Eiermann W. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2positive metastatic breast cancer. Ann Oncol 2001; 12 (1), 5762.

68. Elizabeth B. Lamont. Tumor Smell Reduction with Antibacterial Essetial Oils.. CANCER. Feb.15,2004, Vol. 100, N 4, p 879-880.

69. Esteva F., et al. Phase II study of weekly Docetaxel and Trastuzumab for patients with HER2overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20 (7), 18001808.

70. Espinoza-Delgano I. Cancer vaccines. The Onkoogyst 2002 ; 7 :20-33.

71. Feldman E., Kalaycio M., Schulman P., et al. Humanized monoclonal antiCD33 antibody HuM195 in the treatmment of relapsed/refractory acute

myelogenous leukemia (AML): prelimenary report of a Phase II study. [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 4a.

72. Feller I., Burgess V., Callahn W., Waldyke J. Use of vaccine and hyperimmune serum for protection against Pseudomonas septicaemia. – J.Trauma, 1964, 4, 451p.

73. Flynn JM and Byrd JC. Campath1H monoclonal antibody therapy. Curr Opin Oncol. 2000;12:574581.

74. Foss F. M. Immunologic mechanisms of antitumor activity. - Semin. Oncol. 2002.- vol. 29.- p. 5-11.

75. Gordon B.R., Matus R.E., Saatz S.D. et al. 1983; Protein A – Independent Tumorocidal Responses in Dogs After Extracorporeal Perfusion of Plasma Over Staphylococcus aureus. – J.N.C.I.,1983, 70 , 6, 1127-1132.

76. Haddad E., et al. Treatment of Blymphoproliferative disorder with a monoclonal antiinterleukin 6 antibody in 12 patients. Blood 2001; 97: 1590-1597.

77. Hacker H., Vabulas P.M., Taceushi O., Hoshino K., Akira S., Wagner H. Immun cell activation by bacterial CpG-DNA through myeloid differentiation marker 88 and TNF – assotiated factor (TRAE). J Exper Medicine 2000 ; 192 : 595-600.

78. Harmey J., Lu W., McDonneii S. Lipopolysaccharide-inducer metastatic growth is associated with increased angiogenesis, vascular permeability and tumor cell invasion. Int. J Cancer 101 , 2002: 415-422.

79. Heaton K.M., GrimmE.A. Cytokine combinations in immunotherapy for solid tumor. A revive. Cancer Immun Immunother 1998 ; 37 : 213-9.

80. Hellstrom K.E., Gladstone P., Hellstrom I. Cancer vaccines – challenges and potencial solutions. Mol Med Today.1997; 3 : 286-90.

81. Hennge U.R., Benninghoff B., Ruzicka T., Goos M. Topical immunomodulators – progress toward treating inflammation, infection and cancer. Lancet Infect Diseases 2001; 1:189-98.

82. Henri C. Pitot., Daniel D. Loeb. Fundamentals of Oncology. MD,Inc. New York, 2003: 817-876.

83. Homma I.Y. Resent investigations on Pseudomonas aeruginosa.- Jph.J.Exp. Med.,1971,41,378-400.

84. Homma S., Toda G., Gong J., Kufe D., Ohno T. Preventive antitumor activity against hepatocellular carcinoma (HCC) induced by immunization with fusions of dendritic cells and HCC cells in mice. - J. Gastroenterol. 2001.- vol. 36., p. 764-771.

85. Immunogenicity and immune response in breast cancer. Carasevici E. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania. Roum Arch Microbiol Immunol 2001 Oct-Dec;60(4):285-96

86. Ivan M. Roitt., Peter J. Delves. Roitt Essential Immunology. Blackwell Science. London, 2000:386- 392.

87. Ivan Roitt, Jonathan Brostoff., Immunology. Blackwell Science. London,2001 : 297-301.

88. Jonson P., Glennie M. Rituximab: mechanisms and applications. Br J Cancer 2001: 85(11), 16191623.

89. Keating MJ, Byrd J, Rai K, et al. Multicenter study of CAMPATH1H in patients with chronic lymphocytic leukemia (BCLL) refractory to fludarabine. Blood. 1999; 94:705a.

90. Keller, R. Dendritic cells: their significance in health and disease. - Immunol. Letters. 2001.- vol. 78.- p. 113-122.

91. Klausner J.S., Miller W.I., Brien D.O., Branda R.F. Effects of Plasma Treatment with Purified Protein A and Staphylococcus aureus Cowan 1 on Spontaneus Animal Neoplasms.- Cancer Res., 1985, 45, 1263-1268.

92. Koten J.W., Van LuynM.J., IL-2 loade dextran mikrospheres with attractive histocompatibility properties for local IL-2 cancer therapy. Cytokine 2003; 24: 57-66.

93. Lappin M. B., Weiss J. M., Delattre V., Mai B., Dittmar H., Maier C., Manke K., Grabbe S., Martin S., Simon J. C. Analysis of mouse dendritic cell migration in vivo upon subcutaneous and intravenous injection. - Immunology. 1999.- vol. 98.- p. 181-188.

94. Leonard JP, Coleman M, Schuster, MW, et al. Immunotherapy of NHL with Epratuzumab (antiCD22 monoclonal antibody): excellent tolerability with objective responses. Proc Am Soc Clin Oncol. 2000;19:17a.

95. Leonard, JP, Coleman, M, Chadburn A, et al. Epratuzumab (HLL2, antiCD22 humanized monoclonal antibody) is an active and welltolerated therapy for refractory/relapsed diffuse large Bcell nonHodgkins lymphoma (NHL). Blood. 2000;96:578a.

96. Le Cesne A., Vassal G., Farace F. Combination interleukin-2 and doxorubicin in advanced adult solid tumors : circumvention of doxorubicin resistance in solf-tissue sarcoma. J Immunother 1999 ; 22 :268-77.

97. Link BK, Wang H, Byrd JC, et al. Phase I Study of Hu1D10 monoclonal antibody in patients with B cell lymphoma. Proc Am Soc Clin Oncol. 2001;20:284a. (abstr.).

98. Machiels J.P., Reilly R.T. Cyclophosphamide,doxorubicin and paclitaxel enhance the antitumour immune perfons of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor-secreting whole-cell vaccines in HER-2/neu tolerized mice. Cancer Res 2001; 61 : 3689-97.

99. Maloney DG., GrilloLopez AJ., White CA., et al. IDECC2B8: (Rituximab) antiCD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed lowgrade lymphoma. Blood. 1997; 90: 21882195.

100. Mann M., et al. Targeting cyclooxygenase 2 and HER2/neu pathways inhibits colorectal carcinoma growth. Gastroenterology 2001; 120 (7), 17131719.

101. Moiseeva E.V., Merculova I.B., Therapeutic effect of a single peritumoral dose of IL-2 on transplated murin breast cancer. Cancer Immunol Immunother. 2003; 52 : 487-96.

102. Morse M. A., Coleman R. E., Akabani G., Niehaus N., Coleman D., Lyerly H. K. Migration of human dendritic cells after injection in patients with metastatic malignancies. - Cancer Res., 1999, vol. 59, p. 56-58.

103. Nair S. K., Morse M., Boczkowski D., Cumming R. I., Vasovic L., Gilboa E., Lyerly H. K. Induction of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes in cancer patients by autologous tumor RNA-transfected dendritic cells. - Ann. Surg. 2002.- vol. 235.- p. 540-549.

104. Natural anti-Gal antibody as a universal augmenter of autologous tumor vaccine immunogenicity. Immunology Today. vol.18, No. 6, june 1997, pp. 281-285. Uri Galili and Denise C. LaTempl.

105. Nawroccki S., Mackiewicz A. Genetikally modified tumor vaccines – where we are today. Cancer Tret Rew 1998; 25: 29-46.

106. Nestle F. O., Alijagic S., Gilliet M., Sun Y., Grabbe S., Dummer R., Burg G., Schadendorf D. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. - Natur. Med. 1996. - vol. 2. - p. 328-332.

107. Niiya M., Niiya K., Kigushi T. Induction of TNF-alfa, uPA, IL-8, MCA-1 by doxorubicin in human lung carcinoma cells. Cancer Chemother Pharmacol 2003; 52 : 391-8.

108. Normanno N et al. Cooperative inhibitory effect of ZD 1839 (Iressa) in combination with trastuzumab (Herceptin) on human breast cell growth. Annals of Oncology. 2002; 13, 6572.

109. Nouri-Shirazi M., Banchereau J., Fay J., Palucka K., Dendritic cell based tumor vaccines. - Immunol. Letters. 2000.- vol. 74.- p. 5-10.

110. Novikov D.K., Novikiva V. I., Derkatch U.N., Novikov P.D. The basic immune corrections. Vitebsk, 1998, pg. 106.

111. Oberling F., Girot C., Bareiss M.O. et al. Vaccination antipyocyaniques et anti-staphylococciques aucours hemopathies malignes. – Nov.Rev. Fr.Hematol., 1975,15,386-390.

112. Old L.J. Tumor necrosis factor.- Clin. Bull., 1976,6,118-120.

113. Pantel, K. et al. / Establishment of micrometastatic carcinoma cell lines: a novel source of tumor cell vaccines. / J. Natl. Cancer Inst. 1995, 87 (15), 1162-1168. 15.

114. Pergam M. Docetaxel and Herceptin: foundation for future strategies. Oncologist 2001; 6 (suppl 3), 2225.

115. Pidgeon G.,Harmey J. The role of endotoxin/ lipopolysaccharide in surgically induced tumor growth in a murine model of metastatic disease. BJC.2002 81: 311-317.

116. Pirtskhalaishvili D.S., Kachlishvili N.L. Stimulation of tumor development by non-immunological inflammation . Ninth Congress on Avti-Cancer Treatment. Paris, France.1999, p 369.

117. Pirtskhalaishvili D.S. Induction of anti-tumoral activity of inflammatory mononuclear hpagocyte. V Internacional Congress " Immunorehabilitacion and rehabilitacion in medicine". Tenerife ,Canary Ilands, 1999 , p 57.

118. Potebnya G.P., Tanasienko O.A., Cheremshenko N.L. Regularities of biosynthesis of cytotoxic lestines by *Bacillus subtilis* B-7025 culture, growing on different media. Ukr J Chemother 2002; 1: 54-7.

119. Potebnya G.P., Tanasienko O.A., Cheremshenko N.L. Influence of cultural conditions on synthesis of cytotoxic lestines by *Bacillus subtilis* B-7025 culture, growing on different media. Ukr J Chemother 2001; 4: 38-41.

120. Ray P.K., Idiculla A., Mark R. et al. Exstracorporeal Immunoadsorption of Plasma from a Metastatic Colon Carcinoma Patient by Protein A.- conteining Nonviable Staphylococcus aureus .- Cancer ,1982a; 49, 1800-1809.

121. Ray P.K., Raychaudhuri S., Alien P. Mechanism of Regression of Mammary Adenocarcinomas in Rats following of Plasma Adsorption Over Protein A.- conteining Nonviable Staphylococcus aureus .- Cancer ,1982b; 42, 4970-4974.

122. Romaguera JE, Dang NH, Hagemeister FB, et al. Preliminary report of rituximab with intensive chemotherapy for untreated aggressive mantle cell lymphoma (MCL) [abstract]. Blood. 2000; 96: 733a.

123. Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) antiHer2 monoclonal antibody clinical program in HER2overexpressing metastatic breast cancer. Semin Oncol 1999; 26 (4 suppl 12), 7177.

124. Shin J.Y., Lee S.K., Kang C.D. Antitumor effect of reactions of specific and nonspecific immunity. Proc Ser Biol Ecol (National University Kyiv Academy) 2001; 19 : 26-31 .

125. Stevenson F.K. Tumor vaccines // FASEB J. – 1991. – Vol. 5. – P. 2250-2257.

126. Thierry Boon, Pierre G. Coulie and Benoit Van den eyde. Tumor antigens recognized by T cells. Immunology Today.. vol.18, No. 6, june 1997, pp. 267-268.

127. Tumor antigen recognized by T cells. Immunology Today. Thierry Boon, Pierre G. Coulie and Benoit Van den eyde. vol.18, No. 6, june 1997, pp. 267-268.

128. Turk J.L. Tumor immunology. Mechanisms, Diagnosis, Therapy. Elsenier, Amsterdam-New York-Oxford. 1987, p 352.

129. Ujhary P., Zaleskin G., Mihich E. Doxorubicin induces specific immune functions and cytokine expression in peritoneal cells. Cancer Immunl Immunother 2003; 52: 463-72.

130. Uri Galili and Denise C. LaTempl. Natural anti-Gal antibody as a universal augmenter of autologous tumor vaccine immunogenicity. Immunology Today. vol.18, No. 6, june 1997, pp. 281-285.

131. Usach O.M., Tanasienko O.A., Yudina O.Y. Efficiency and characteristics of antitumor vaccines based on metabolites of by *Bacillus subtilis* B-7025 culture, growing on different media. Exp Oncol 2002; 24: 76-9.

132. Van der Veen A., TNF- alfa augments intra tumoral concentrations of doxorubicin in TNF- alfa – based isolated limb perfution in rat sarcoma models and enhanced anti-tumour effect . Br J 2000; 82 : 973-80.

134. Van Es R.J., Baselman A.H., Perilesional IL-2 treatment of a VX2 heard-and-neack cancer model can induce a systemic antitumor activity. Anticancer Res. 2003: 20: 4163-70.

135. Vogel CL., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of Trastuzumab as a single agent in firstline treatment of HER2 overexpressing metastatic breast cancer ($HER2^{+}$/MBC). J Clin Oncol 2002; 3, 719726.

136. Vose J., et al. Phase II study of Rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive nonHodgkins lymphoma. J Clin Oncol 2001; 19, 387397.

137. Weighardt H., Feterovski C., Veit M., Rump M. Increased resistance against acute polymicrobian sepsis in mine challenger with immunostimulatory CpG oligodeoxynucleotides is related to an enhanced in-nate effector cell response. J Immunol 2000; 165 : 4537-43.

138. Weiner G.J., Liu H.M., Wooldridge J.E., Immunostimulatory oligodeoxynucleotides containing the CpG motif are effective as immun adjuvants in tumor antigen immunization. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94 : 10833-7.

139. Weiner G.J. The immunobiology and clinical potential of immunostimulatory CpG oligodeoxynucleotides. J Leykocyte Biol 2000; 68 : 455-63.

140. Weimann B., Starnes C.O. Coley's toxins, TNF and cancer reaserch: a historical perspective. Pharm Ther 1994; 64:529-64.

141. Wooldridge J.E., Ballas Z., Krieg A.M., Weiner G.J. Immunostimulatory oligodeoxynucleotides containing the CpG motifs enhance the efficacy of monoclonal antibody therapy of lymphoma. Blood 1997 ;89 : 2994-8.

142. Witzig T.E, White C.A, Gordon L.I, et al. Final results of a randomized controlled study of the Zevalin radioimmunotherapy regimen versus a standard course of rituximab immunotherapy for Bcell NHL. Blood. 2000;96:831a. (abstract).

143. Yarilin A.A. Antigen presentation and initiation of immune response. Uspehi Physiol Nauk 2000; 31 :38-47.

144. Zagadarchuk N.L. The experimental substantion of methods to enchance the efficiency of the antitumor vaccine produced with an omployment of *B.mesentericus* AB-56 metabolic products.Ph.D. Thesis. Kyiv, 1997. 147 p.

ინფორმაცია გამოყენებულია ინტერნეტ-საიტებიდან: http://www.uni.udm.ru, http://www.rmj.net, http://www.doktor.ru, http://www.medline.com, www.health-ua.com, www. medi.ru, http://www.govallo.ru/index.htm, www.medlinks.ru, www.biotech.spb.ru .