

УДК 616.361. – 006. – 085 + 615.382

Місцевий протипухлинний імунітет: фактори, що його визначають, вплив на перебіг ракової хвороби та шляхи покращення.

А.В. Чернобай

Українська медична стоматологічна академія

У 50-і роки ХХ ст. почала формуватися концепція імунного нагляду за антигенною сталістю організму. Уперше цю концепцію висловив L.Thomas (1959) [4,12] у дискусії з основних аспектів гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ). Він вважав, що явище відторгнення трансплантату являє собою первинний механізм природного захисту організму від неоплазії. Ф. Бернет (1970) [4,12] розвинув цю концепцію в теорію і підтвердив основні її положення результатами численних експериментальних досліджень. Відповідно до цієї теорії, наявність пухлино-специфічних антигенних детермінант на поверхні ракових клітин уможливорює їхнє розпізнавання і руйнування елементами імунної системи як „чуже”. Підтвердженням даної теорії служать факти про співвідношення виникнення злоякісних новоутворів з імунодефіцитним станом [4]. Теорія імунного нагляду Бернета набула широкої популярності. Вона пояснила, яким чином організм захищається від новоутвору, що розвивається, зіграла важливу роль у здійсненні досліджень, спрямованих на виявлення пухлинних антигенів і вивчення механізмів виникнення імунних протипухлинних реакцій, з'явилася обґрунтуванням для розробки схем комбінованого лікування онкологічних хворих із проведенням імунотерапії [4].

У розвитку загальної відповіді організму на пухлинний процес значне місце займає місцевий протипухлинний імунітет. Існування локальної імунної відповіді на пухлинні клітини також доводить вірність гіпотези імунного нагляду за антигенною сталістю клітин організму. Інтенсивність місцевих протипухлинних реакцій оцінюється гістологічними методами за ступенем лімфоцитарної інфільтрації пухлини і тканини навколо неї, реакції стромы, гіперплазії фолікулів, гістіоцитозу синусів регіональних лімфатичних вузлів [4,24]. Строма навколо пухлини містить багато клітин, що супроводжують

запальну реакцію (серед яких 33—38 % лімфоцитів), у тканині пухлини їх у 6—8 разів менше. Пухлинний інфільтрат може містити до 30—40 % моноклеарних клітин, що мігрують у пухлину з лімфоїдної тканини. Морфологічні прояви імунологічних реакцій спостерігаються в більшості випадків. У залежності від виду пухлини варіює ступінь виразності цих реакцій, що в значній мірі корелює з прогнозом захворювання [2,4,5]. Зі стадією процесу інфільтрація пухлини Т-клітинами знаходиться в зворотній кореляції, а зі сприятливим прогнозом — у прямій. Вміст Т-лімфоцитів у пухлині більш виражено, чим їхня чисельність у крові, відбиває напруженість імунітету. Однак для визначення інтенсивності протипухлинних реакцій необхідно встановити не тільки кількість лімфоцитів у пухлинній тканині, але і їхню функціональну активність. Існують дані про те, що лімфоцити, які інфільтрують злоякісні новоутвори, не виявляють антитілозалежної клітинної цитотоксичності і володіють низькою природною кілерною активністю, що не підсилюється після обробки їх екзогенним інтерфероном [9,13,]. У присутності лімфоцитів з пухлинної тканини активність природних кілерів може пригнічуватися [25]. Гістопатологічний доказ впливу регіональних лімфатичних вузлів на перебіг раку привертає велику увагу дослідників і широко висвітлюється в літературі. Так у 1953 англійські вчені M.Black at all. [3] уперше знайшли при раку молочної залози зміни в регіональних лімфатичних вузлах, що характеризуються присутністю великої кількості гістіоцитів у синусах. Такі зрушення в стані лімфатичних вузлів, на думку деяких авторів, асоціюються з кращою виживаністю хворих. У нормі в лімфатичних вузлах мається чітке розмежування Т- і В- залежних зон. Кортикальна, зовнішня, частина лімфатичного вузла, що безпосередньо примикає до крайових синусів, представлена В- залежною зоною, лімфоїдними фолікулами з В-лімфоцитів з невеликою домішкою Т-хелперів. При антигенній або мітогенній стимуляції в первинних лімфоїдних фолікулах утворюються центри проліферації — гермінативні, світлі центри. Глибше розташовується паракортикальна зона, звичайно досить широка, не утримуюча фолікулярних структур. Це - Т-залежна

зона лімфатичних вузлів, де компактною масою локалізовані Т-лімфоцити зі своїм спеціалізованим мікро оточенням. Серед лімфоцитів у лімфатичних вузлах переважають Т-лімфоцити (70%), співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів таке ж, як у крові і селезінці. Плазматичні клітини, що утворюються в лімфоїдних фолікулах кортикальної зони, у міру дозрівання мігрують через паракортикальну зону в м'якитні тяжі центральної частини лімфатичного вузла, де нерідко можна бачити їхні великі скупчення [6]. Реакція лімфатичних вузлів на пухлинні клітини виражається проліферацією в синусах макрофагів, розмноженням клітин зародкових центрів, міграцією макрофагів і лімфоцитів у лімфатичні вузли з посткапілярних венул яка контролюється хомінг-рецепторами лімфоцитів, їх рецепторно-лігандною взаємодією з мембранними продуктами посткапілярних венул, медіаторами лімфоцитів. Не можна виключити їхню міграцію по аферентних і еферентних лімфатичних судинах, хоча цей процес вивчений у меншому об'ємі.

Після розробки методів оцінки стану клітин опосередкованого імунітету початі нові спроби вивчення імунореактивності лімфатичних вузлів, що дрениують пухлину. При порівнянні співвідношення окремих субпопуляцій клітин у лімфатичних вузлах і периферичній крові виявлена в них ідентична кількість Т-лімфоцитів, а В-лімфоцитів було більше лімфатичних вузлах, що в дрениують пухлину, незалежно від того, вражалися вони метастазами чи ні [4,8]. Лімфоцити регіональних лімфатичних вузлів хворих різними видами злоякісних неоплазм реагують у такому ж ступені, як і лімфоцити крові. Природна й антитілозалежна цитотоксична активність лімфоцитів лімфатичних вузлів низька і виявляється тільки при рівному або більшому, ніж 100:1, співвідношенні кількостей лімфоцитів і клітин-мішеней. У лімфатичних вузлах формуються також протипухлинні гуморальні реакції. Про це свідчить виявлення в 50 % хворих специфічних протипухлинних антитіл у лімфатичних вузлах [4,6]. Клітини регіональних лімфатичних вузлів пригнічують стимулюючу активність аутологічних або алогенних лімфоцитів крові при проведенні односпрямованої реакції в змішаній культурі. Це пригнічення

корелює зі стадією захворювання і гістологічною характеристикою лімфатичних вузлів. У більшості хворих регіональні лімфатичні вузли, клітини яких виявляють супресорну активність, є «виснаженими», тому що вони в значній мірі позбавлені лімфоцитів і мають ознаки фіброзу й звапніння [6] .

Специфічний протипухлинний імунітет у регіональних лімфатичних вузлах розвивається при досягненні пухлиною достатнього розміру, причому він менше при метастазуючих пухлинах, чим при не метастазуючих [12] . При подальшому зростанні пухлини імунореактивність регіональних лімфатичних вузлів слабшає, але виникає імунітет у віддаленій лімфоїдній тканині. У термінальній стадії раку дистальна лімфоїдна тканина і лімфоцити крові втрачають протипухлинну активність. У зв'язку з можливістю формування протипухлинних імунних реакцій у регіональних лімфатичних вузлах виникає питання про доцільність їхнього видалення, зокрема, пахвових при раку молочної залози. Необхідність проведення лімфектомії базується на спостереженнях про те, що найбільш визначальним фактором прогнозу, наприклад, при раку молочної залози, є наявність або відсутність метастазів у лімфатичні вузли. Однак дослідження імунологічної активності лімфатичних вузлів показало, що в 70 % хворих I стадією раку молочної залози клітини лімфатичних вузлів зберігають імунокомпетентність. На підставі цих результатів автори рекомендують обмежувати лікування даної групи хворих тільки мастектомією [4,5] .

При проведенні імуноморфологічного дослідження регіональних лімфатичних вузлів хворих раком виявлено, що стан і ступінь виразності Т- і В-зон у них значно коливаються не тільки в окремих хворих, але й у різних лімфатичних вузлах того самого хворого. Різко виражена гіперплазія Т-залежних зон в сполученні з плазматизацією медулярних тяжів - імуноморфологічний стан лімфатичних вузлів які відносяться до числа активних реакцій (I тип реакції). Помірно виражена гіпоплазія імунореактивних зон, особливо Т-залежних, котра стоншена, бідна лімфатичними елементами. Медулярні тяжі виражені помірно. Коркова речовина розвита добре, хоча в

окремих лімфатичних вузлах стоншена, фолікули визначаються нерегулярно. Даний тип імуноморфологічних змін у лімфатичних вузлах свідчить про знижену їхню реактивність (II тип реакції). Імуноморфологічні зміни в регіональних лімфатичних вузлах, що свідчать про повну або часткову їхню анергію (III тип реакції) характеризуються наступними ознаками: лімфатичні вузли збіднені лімфатичними клітками. У них Т- і В-зони не диференціюються. Тканина лімфатичних вузлів заміщена пухлинними елементами або спостерігаються ознаки розвиненої жирової дегенерації. Лише в одиничних лімфатичних вузлах хворих цієї групи поблизу невеликих по розміру метастатичних вогнищ визначені фолікули зі світлими центрами. Коркова речовина витончена, фолікулів не містить [4,21,23].

При I типі імуноморфологічної реактивності вміст Т-лімфоцитів у лімфатичних вузлах більше, ніж при II і III типі реактивності. Отримані дані свідчать про роль Т-лімфоцитів і, у меншому ступені, В-лімфоцитів у протипухлинній резистентності регіональних лімфатичних вузлів, що виражається в частоті виникнення метастазів пухлини. У залежності від типу імуноморфологічних реакцій і вмісту Т-лімфоцитів у регіональних лімфатичних вузлах частота виявлення метастазів є різною. Метастази частіше реєструють у хворих з III типом імуноморфологічних реакцій у регіональних лімфатичних вузлах, що містять найменше Т-лімфоцитів. Між типом імуноморфологічної реакції регіональних лімфатичних вузлів і частотою враження їх метастазами спостерігається тісний кореляційний зв'язок [24].

У лімфатичних вузлах, уражених пухлиною, кількість Т-лімфоцитів знижується до 15-16% у порівнянні з 33 % у лімфатичних вузлах без метастазів. Вміст В-лімфоцитів при цьому істотно не змінюється, складаючи відповідно 8% і 9 % . Очевидно, кількість Т-лімфоцитів у суспензії з лімфатичних вузлів без метастазів 33-35 % представляється мінімальною для забезпечення їхньої реактивності, тому що в лімфатичних вузлах практично здорової людини Т-лімфоцитів утримується значно більше до 70% [4, 6] .

При добре вираженій реактивності (I тип) регіональних лімфатичних вузлів пухлини з низьким ядерним диференціюванням клітин зустрічаються рідше, ніж з високим. При виснаженій реактивності лімфатичних вузлів (III тип реакції) виявлена закономірність протилежного характеру. Відзначено зворотний взаємозв'язок між ступенем цитогенетичої анаплазії пухлинних клітин, їхньою здатністю до росту і поширення і типом імуноморфологічної реакції регіональних лімфатичних вузлів [2,3]. Встановлена закономірність дає підставу вважати, що більш анаплазовані раки мають виражені імунодепресивні властивості. Синусовий гістіоцитоз виражений слабкіше в тих регіональних лімфатичних вузлах, у яких маються метастази. Можливо, що відсутність або ослаблення ретикулогістіоцитарної реакції лімфатичних вузлів є однією з важливих причин підвищення частоти враження їх метастазами. Виражений гістіоцитоз синусів регіональних лімфатичних вузлів у більшості хворих раком поєднується зі сприятливими в прогностичному відношенні факторами, що характеризують взаємодію: пухлина — організм. Данні про стан синусового гістіоцитоза лімфатичних вузлів можна використовувати як морфологічний критерій визначення функції макрофагальної системи у формуванні протипухлинної резистентності організму. У хворих з вираженою імуноморфологічною реакцією регіональних лімфатичних вузлів (I тип) нормальний зміст Т- і В-лімфоцитів у крові виявляється частіше, ніж у хворих зі значно порушеною реактивністю регіональних лімфатичних вузлів (III тип). Для хворих раком з I типом імуноморфологічних реакцій регіональних лімфатичних вузлів характерно найбільший зміст у крові IgM і найменше — IgA. Приведені дані свідчать про те, що морфологічні зміни в регіональних лімфатичних вузлах відображають ступінь виразності протипухлинних імунних реакцій в організмі хворого злоякісним новоутвором [2,6].

Оскільки насичення лімфатичних вузлів лімфоцитами в значній мірі контролюється гормонами коркової речовини наднирників і залежить від рівня глюкокортикоїдів, був досліджений функціональний стан коркової речовини у хворих з різним типом імуноморфологічних реакцій регіональних лімфатичних

вузлів. Встановлено, що, чим вище глюкокортикоїдна функція коркової речовини наднирників (по екскреції 17-КТС з добовою сечею), тим більше придушені імуноморфологічні реакції регіональних лімфатичних вузлів. У хворих з III типом імуноморфологічної реакції екскреція 17-КТС підвищується частіше, ніж у хворих з I типом. Таким чином ступінь виразності морфофункціональних змін регіональних лімфатичних вузлів залежить від глюкокортикоїдної функції коркової речовини наднирників [4] .

Розвиток різних способів терапії онкологічних захворювань засновано на існуванні виражених розходжень між пухлинною і нормальною тканиною. Анатомічні розходження дозволяють проводити хірургічне лікування, а особливості метаболізму і кінетики клітинного циклу обох типів клітин є основою для проведення хіміо- і радіотерапії. Прогрес в області імунології пухлин привів до встановлення імунологічної несумісності між пухлиною і організмом внаслідок появи в пухлинах чужорідних антигенів, встановленню взаємодії організму і пухлини, що росте усупереч вираженій імунній відповіді на неї, встановленню здатності багатьох агентів природного походження підсилювати імунні реакції організму на зростаючу пухлину. Ці кардинальні факти з'явилися тим фундаментом, на якому виникла і розвинулася в самостійну область імуноterapia раку (ІТТ). Хоча ІТТ в основному застосовується як ад'ювантний метод при лікуванні злоякісних новоутворів, але мається достатня кількість даних, які показують, що імунотерапевтичні методи і без залучення хіміо- або радіологічних методів можуть забезпечувати пролонгований клінічний ефект [12,15,21,23,24]. Виявлений в 70—75% випадків збіг між зниженням імунної відповіді і прогресуванням захворювання з'явився підставою для широкого застосування ІТТ у комплексному лікуванні пухлин. Перші спроби виявилися досить успішними. Це стимулювало розвиток досліджень спрямованих на з'ясування причин зазначених явищ. Як самостійний науковий напрямок ця область досліджень сформувалась наприкінці 50-х — початку 60-х років минулого сторіччя завдяки зусиллям вітчизняних і закордонних дослідників, зокрема А.А. Прочанина, Л.А.

Зільбера, К. Prehn, E. Foley, C. Dolein і ін. [1, 2, 7]. Однак до останнього часу всі ці відкриття мали в основному фундаментальний характер і тільки тепер є базисом для нового напрямку в лікуванні хворих раком, що одержав назву біотерапії. Використання методу біотерапії було б неможливо без одночасного швидкого розвитку біотехнологічної індустрії, що зробила доступними окремі молекули в кількостях, достатніх для впливу на біологічні процеси *in vivo* [1]. Біотерапія, по визначенню S. Rosenberg, (1995) [27], має на увазі лікування хворих раком шляхом активізації природних захисних механізмів або введення природних полімерних молекул (цитокіни, фактори росту й ін.). Цей напрямок представляється дійсно вкрай перспективним, тому що на відміну від хіміотерапії, заснованої на використанні клітинних отрут, в основі застосування методу біотерапії лежить використання природних для організму речовин або активізація природних механізмів імунного захисту, тобто цей вид лікування є найбільше патогенетичним. Зараз обговорюється кілька можливих механізмів девіталізації й елімінації з організму пухлинних клітин при адоптивному переносі цитотоксичних ПК (природних кілерів): пряме знищення пухлинних клітин у результаті атаки цитотоксичними клітинами; секреція ПК цитокінів, що викликають загибель пухлинних клітин (індукція апоптозу) або блокаду їхньої проліферації; ініціація в організмі реципієнта специфічної протипухлинної клітинно-опосередкованої імунної відповіді з залученням Т-клітин; порушення і/або руйнування васкуляризації пухлинної паренхіми цитотоксичними ПК [12].

У нашому арсеналі є достатньо багато можливостей для посилення протипухлинних реакцій організму: - використання цитокінів; модифікація генів пухлинних клітин; модифікація генів лімфоцитів; протипухлинні вакцини; ад'юванти. Особливе поширення знайшли препарати на основі рекомбінантних цитокінів, які усе частіше використовуються в імунотерапії злоякісних новотворів. У 1957 р. Ісаак і Лінденман описали фактор білкової природи, появу якого зв'язали з противірусною резистентністю клітин. Оскільки це явище раніше описане як інтерференція вірусів, автори назвали виявлений білковий

фактор інтерфероном. Вперше інтерферон в онкології використали у Швеції в 1973 р. для лікування остеогенної саркоми [21]. Тепер цей цитокін знайшов більше поширення в лікуванні пухлин інших локалізацій (насамперед, меланоми шкіри і раку нирки). Інтерферон (ІФН) не є типовим протипухлинним препаратом. Проте, його можна віднести до класу засобів, що володіють протипухлинною дією, завдяки цілому ряду біологічних властивостей, включаючи вплив на процеси програмування клітинного росту, диференціювання та інші клітинні функції. За структурою ІФН - це секреторний глікопротеїн. На сьогоднішній день відомо 3 типи ІФН (α , β , γ). Біологічна активність ІФН-ів полягає у їх противірусній, протимікробній, антипроліферативній і імуномодуючій дії. Антиканцерогенні властивості α -ІФН зв'язані зі здатністю стимулювати систему репарації ДНК, модулювати експресію генів, що втягнуті у процес канцерогенезу, придушувати клітинну реплікацію онковірусів, контролювати ангіонеогенез, активувати ефекторні клітки (Т-лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини, а також збільшувати клітинну адгезію, продукцію інших цитокінів. До речовин, протипухлинну активність яких потенціює ІФН- α , відносяться такі цитостатики як 5-фторурацил (5-ФУ), цисплатин, циклофосфан і доксорубицин [9,13,25].

Історія поліпептидного фактора, відомого зараз як інтерлейкін-2 (ІЛ-2), нараховує 30-річний період. За цей час він був ідентифікований як прототип представника класу гормонів, що впливають на ріст і функцію лімфоїдних клітин. ІЛ-2 відіграє ключову роль у імунорегуляції; використання його лікувального потенціалу при ревматичних, інфекційних захворюваннях і комплексних проблемах, зв'язаних із трансплантацією, імовірно, приведуть до подальшого розуміння його ролі в імунорегуляції. Інтерлейкіни поєднуються наступними загальними властивостями: 1) синтезуються клітинами імунної системи в процесі реалізації механізмів природного або специфічного імунітету; 2) виявляють свою активність при дуже низьких концентраціях (порядку 10^{-11} моль/л); 3) служать медіаторами імунної і запальної реакцій і володіють аутокринною, паракринною і ендокринною активністю; 4) діють як

фактори росту і диференціювання клітин (при цьому викликають переважно повільні клітинні реакції, що вимагають синтезу нових білків); 5) утворюють регуляторну мережу, у якій окремі елементи володіють синергичною або антагоністичною дією; 6) мають поліфункціональну активність. ІЛ-2 також має вище перераховані властивості. Він є чинником росту Т-клітин, фізіологічним мітогеном для попередників цитотоксичних лімфоцитів. Крім того, ПК-клітини (природні кілери) у середовищі з ІЛ-2 дозрівають у ЛАК-клітини (лімфокін-активовані кілери), активність яких на порядок вище. ІЛ-2 є чинником росту В-лімфоцитів, стимулює синтез антитіл, активує систему комплементу. Його можна розглядати як компонент «мікроендокринної системи». Адекватне функціонування цієї системи забезпечується підвищенням рівня ІЛ-2 у відповідь на агент і експресією нормальної кількості рецепторів до нього на клітинах. Вище перераховані функції ІЛ-2 дозволяють використовувати його як компонент імунотерапії раку в лікувальному й ад'ювантному режимах. Перші дослідження С. Розенберга [26,27] показали можливість досягнення об'єктивного ефекту при метастазах меланоми шкіри і нирково-клітинного раку. У результаті застосування ІЛ-2 спостерігається лімфоїдна проліферація і реверсія імунодефіцитних станів *in vivo* і *in vitro*. ІЛ-2 активно використовується в клінічній практиці за кордоном при меланомі, раку нирки і товстої кишки. З його допомогою в 10% хворих удається домогтися повного зникнення ознак захворювання, у 15% — часткового регресу. З 1992 р. ІЛ-2 був дозволений FDA для практичного застосування при раку нирки. Таким чином, він виявився першим модифікатором біологічної відповіді, що стандартно застосовується в онкологічній практиці, не володіючи прямою протипухлинною активністю, впливаючи тільки на імунну систему [10,14,16,18,19,26,27]. Крім того, ІЛ-2 є найважливішим компонентом так названої адоптивної терапії. Цей вид лікування припускає введення хворому клітин із протипухлинною активністю (лімфокін активованих лімфоцитів). Для вирішення цієї проблеми була використана модель активації природних клітин імунної системи цитокінами поза організмом з наступною їх реінфузією хворому. Така

імуноterapia одержала назву адоптивної (АІТ) [8,19,27]. Так само, як ІФН, ІЛ-2 модулює фармакокінетику деяких протипухлинних препаратів. Підвищуючи проникність капілярів для дакарбазину і препаратів платини, ІЛ-2 сприяє зростанню їх протипухлинній ефективності. ІЛ-2 стимулює утворення моноцитами окису азоту, що підсилює цитотоксичний ефект хіміотерапії. Відзначений синергічний інгібуючий вплив сполучення ІФН- α і ІЛ-2 на пухлину, причому коли кожний з них міг бути неефективний у моно режимі [3,9].

S. Rosenberg, і співавт. [29] запропонували генерувати кілери в системі *in vitro* у присутності рекомбінантного ІЛ-2. Для цього лімфоцити периферичної крові людини інкубують від 3 до 5 діб у середовищі, що містить високі концентрації (1000-1500 МЕ/моль) ІЛ-2. Адоптивний переніс таких клітин пухлиноносію в сполученні з високими дозами ІЛ-2 здатний запобігти або призупинити розвиток метастазів. Цей метод лікування одержав назву — ЛАК-терапії [11,14,20]. ЛАК-клітини (лімфокін-активовані кілерні клітини) - це здебільшого натуральні кілери периферичної крові, що дозрівають у присутності ІЛ-2 *in vitro* і мають значну цитотоксичність. Тому сьогодні велике значення надається антиметастатичній ЛАК-терапії. У клінічних умовах дослідження кінетики розподілу ЛАК; показало, що до 50—80% уведених клітин акумулюється в печінці і легенях, причому через 20—40 хвилин тільки 6% уведених клітин залишалося в периферичній крові, 26% виводиться із сечею протягом перших 24 годин і протягом наступної доби виявляються в основному в печінці, що створює достатні труднощі для проведення ефективною АІТ. Тому в цих умовах одним з найбільш перспективних методів насичення організму ЛАК-клітинами є їх ендолімфатичне введення, що напряду буде активізувати Т-залежну зону лімфовузлів і посилювати здатність лімфоїдних елементів ушкоджувати пухлинну клітину [3]. При застосуванні ендолімфального способу лікування пухлин важливим питанням є вибір оптимальних доз препаратів. З цією метою в багатофакторному експерименті з використанням способу випадкового балансу був вивчений ряд препаратів і їхніх доз, що стимулювали б Т-

лімфоцитарну систему. Виявилося, що малі дози метотрексату, на порядок нижче звичайно застосовуваних, так само як і малі дози БЦЖ, введені у лімфатичну систему, мають таку ж здатність як і стандартні дози введені в/мязово та в/венно стимулювати імунну систему. Також заслуговує на увагу безпосереднє ендолімфатичне введення інтерферонів (лаферону, реаферону, роферону), а також тимогену і Т-активіну. Результат впливу на лімфоїдну тканину як гетерогенне утворення не може бути однозначним. Цей результат внутрішньо суперечливий. З одного боку, настає безсумнівна активація імунокомпетентності визначеної частини функціональної системи антигенного гомеостазу, але разом з тим набирають сили і фактори «протирегуляції» (антитіла що блокують відношення між кілерами, хелперами, і супресорами їх активності) [3,6].

Серед реакцій організму, що опосередковують вплив ендолімфальної терапії, значне місце належить імунологічним реакціям. У свій час було показано в експерименті і клініці, що в результаті ендолімфальної терапії збільшується число лімфоцитів, що дають реакцію бласттрансформації і розеткоутворення, тобто активізуються показники Т-клітинного імунітету. Однак дотепер не знайдено вказівок на те, що активізація Т-лімфоцитарної системи є пусковим механізмом регресії пухлин в умовах ендолімфальної терапії [26,27]. У той же час не виключено, що роль депонування хіміопрепаратів у лімфатичній системі не зводиться до поступового виділення їх у кров з лімфоїдної тканини. Мова йде про те, що лімфоцити, «навантажені» надлишком хіміопрепаратів в умовах їх ендолімфатичного введення, потрапляючи в тканину пухлини, можуть стати «штучними кілерами», створюючи навколо пухлинної клітини таке мікросередовище, у якому різко підвищується локальна цитотоксична доза хіміопрепарату. У цих умовах загибель лімфоцита, збагаченого хіміопрепаратом, може приводити до додаткового ушкодження пухлинних клітин тими лізосомальними ферментами, зокрема, протеїназами, що виділяються після загибелі лімфоцита. Ролі імунологічних реакцій, спрямованих проти зростаючої пухлини в умовах

ендолімфальної терапії, суперечить, здавалося б, факт швидкого настання клінічного ефекту, що формується в найближчі години після лімфоінфузії, у той час, як для реалізації імунологічних зрушень необхідно, як відомо, кілька діб. Однак останнім часом з'явилися роботи [26,27], що показують можливість швидкої зміни кілерної активності лімфоцитів. Велику роль при цьому відіграють такі гуморальні фактори, як рівень інтерлейкінів, інтерферону, простагландинів, а також статеві гормони і кортикостероїди.

Таким чином все вище зазначене дозволяє рекомендувати введення у лімфатичні судини не тільки хіміопрепарати, а й імуномодуляторів і цитокінів, зокрема вакцини БЦЖ, що, як відомо, є Т-залежним антигеном для активації і покращення місцевого протипухлинного імунітету.

Резюме: Представлений огляд літератури присвячений особливостям розвитку місцевого протипухлинного імунітету, його визначенню та впливу на злоякісні новоутворення, а також можливості і перспективи його покращення різними методиками регіональної імунотерапії.

Ключові слова: місцевий протипухлинний імунітет, регіональні лімфовузли, регіональна імунотерапія.

Местный противоопухолевый иммунитет: определяющие его факторы, влияние на течение раковой болезни, пути активизации.

А.В. Чернобай

Украинская медицинская стоматологическая академия

Резюме: обзор литературы посвящён особенностям развития местного противоопухолевого иммунитета, его определению и влиянию на злокачественные образования, а также возможности повышения его различными методиками региональной иммунотерапии.

Ключевые слова: местный противоопухолевый иммунитет, региональные лимфоузлы, региональная иммунотерапия.

Література:

1. Бережная Н.М. Иммунология и иммунотерапия злокачественных новообразований // Журн. Практ. Врача 1997. - №4. – С. 11-14
2. Бутенко Г.М. Современные фармакологические подходы к иммунотерапии // Журн. Практ. Врача 1997. - №4. – С. 8-10
3. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. – Киев: Наукова думка, 1998. – 315 с.
4. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я. Основы клинической иммунологии опухолей. – Киев: Здоров'я, 1986. – 160 с.
5. Гриневич Ю.А. Основные принципы использования иммунотерапии при лечении больных со злокачественными новообразованиями // Онкология.- 2001. – Т.3. - № 2-3. –С.216-219
6. Колобов С.В., Ярема И.М., Зайратьянц О.В. Основы регионарной иммунотерапии. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 182 с.
7. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – С.39-59
8. Прокопович С.К., Винницкий В.Б. Дендритные клетки и перспективы их использования в иммунотерапии злокачественных опухолей // Онкология. – 2001. - № 2-3. – С.126-131
9. Фільчаков Ф.В. Метод одержання активованих *in vitro* лімфоїдних клітин людини для адаптивної імунотерапії онкологічних хворих. // Лаб. Діагностика. – 2001. - № 6. – С.42
10. Cerea K. Phase IB study on prevention of surgery-induced immunodeficiency with preoperative administration of low- dose subcutaneous interleukin-2 in gastric cancer patients // J. Surg. Oncol. - 2001. - Vol. 78(1) - P. 32-37.
11. Cohen PA, Kjaergaard J. T-cell adoptive therapy of tumors: mechanisms of improved therapeutic performance // J. Center for Cleveland Surg. Res. - 2001. - № 9. - P. 90.
12. Darell D, Ashley D. Tumor Immunology // B.M.J. - 2000. - Vol. 319. - P. 1090-1067.
13. Feun L.G. Recombinant leukocyte interferon, doxorubicin and 5-FUDR in patients with hepatocellular carcinoma-A phase II trial // J. Cancer. Res. Clin. Oncol. - 2003. - Vol. 129(1). - P. 17-20.
14. Flores D., Beltran S, Falcon S. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), interleukin-2 and interferon-alfa-2b in patients with metastatic melanoma // Proc. ASCO. - 2002. - Vol. 21. - P.2416.

15. Fu Q.G., Meng FD., Shen XD., Guo RX. Efficacy of intraperitoneal thermochemotherapy and immunotherapy in intraperitoneal recurrence after gastrointestinal cancer resection // World J. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 8(6). - P. 1019-1022.
16. Hurtado de Mendoza F. A phase II trial of IL-2, IFN and 5-FU in metastatic renal cell carcinoma // Proc. ASCO. - 2002. - Vol. 21. - P. 1506.
17. Keilholz U., Conradt C, Legba S. et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma // J. Clin. Oncol. - 1998. - Vol. 16. - P. 1-10.
18. Kimura H, Yamaguchi Y. Adjuvant immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells after noncurative resection of primary lung cancer // Lung-Cancer. - 1995. - Vol. 13(1). - P. 31.
19. Kountouras J., Boura P., Kouklakis G. Locoregional immunochemotherapy in hepatocellular carcinoma // Hepatogastroenterology. - 2002. - Vol. 49(46). - P. 1109-1112.
20. Kuppen PJ. Role of NK cells in adoptive immunotherapy of metastatic colorectal cancer in a syngeneic rat model // Immunol. Rev. - 2001. - Vol. 184. - P. 236-243.
21. Legba S. Current therapy for malignant melanoma // Semin. Oncol. - 1989. - Vol. 16 (Suppl. I). - P. 34-44.
22. Legba S., Ring S., Eton O. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon-alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. - 1998. - Vol. 16. - P. 1752-1759.
23. Lomen K. Biological Therapies: Using the Immune System To Treat Cancer // J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol. - 1996. - Vol. 19. - P. 81-84.
24. Nagano H. Development and research of the new therapy for hepatocellular carcinoma—combined interferon and 5-fluorouracil therapy // Nippon Rinsho. - 2002. - Vol. 60(11). - P. 2237.
25. Patt YZ. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon-alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma // Clin. Oncol. - 2003. - Vol. 21(3). - P. 421-427.
26. Rosenberg SA., Loire M/, Muun LM. Observation on the systemic administration of autologous lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin-2 in patients with metastatic cancer // N. Engl. J. Med. - 1985. - Vol. 313. - P. 1485- 1492.
27. Rosenberg S. Principles and practice of the biological therapy of cancer // Lippincott Williams and Wilkins, 2000. - P. 32-83, 209-275.