ღამბაშიძე ქ.გ.[1], სეფაშვილი ა.ლ.[1], ფანცულაია ი.ჯ.[2], ბეჟიტაშვილი ნ.დ.[1], თედიაშვილი მ.ი.[2]

ფაგოლიზატის შემცველი ბაქტერიული პრეპარატით ვაქცინაციის საპასუხოდ განვითარებული იმუნური სისტემის ცვლილებები ერლიხის კარცინომიან თაგვებში

[1]თსსუ, პათოფიზიოლოგიის დეპარტამენტი: 2ვ. ბახუტაშვილის სახ. სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; 3გ. ელიავას ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი

თანამედროვე ონკოლოგიაში ავთვისებიანი სიმსივნური ზრდის საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებად ძირითადად სხივური თერაპია, ქიმიოთერაპია და ქირურგიული ჩარევა მიიჩნევა. ამ სფეროში მიღწეული გარკვეული წარმატებების მიუხედავად, მკურნალობის აღნიშნული მეთოდები, სამწუხაროდ, ყოველთვის არ განაპირობებს ონკოლოგიურ პაციენტთა სრულ განკურნებას. უფრო მეტიც, ქიმიოთერაპიის ისეთი გვერდითი მოვლენები, როგორიცაა მიელოდეპრესია, კარდიო-, ნეირო და ჰეპატოტოქსიკურობა, იმუნოდეპრესიის ფონზე განვითარებული ინფექციები და მრავალი სხვა, არცთუ იშვიათად ონკოლოგიურ პაციენტთა ლეტალობის უშუალო მიზეზადაც კი გვევლინება. რაც შეეხება ქირურგიულ ჩარევას, დაავადების ადრეულ ეტაპზე მისი ფარული მიმდინარეობის გამო, უმეტეს შემთხვევაში დაგვიანებით ტარდება, რაც, თავის მხრივ, მკვეთრად ამცირებს მკურნალობის ეფექტს.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, უკანასკნელ პერიოდში ონკოლოგიურ კლინიკებში პაციენტთა სამკურნალოდ, ტრადიციული მეთოდების პარალელურად, აქტიურად დაიწყო მკურნალობის იმუნოლოგიური მეთოდების შემუშავება და დანერგვა.

იმუნური სისტემის როლი ნეოპლაზმის ზრდის და ელიმინაციის მექანიზმში მეტად მნიშვნელოვანია, განსაკუთრებით სიმსივნური ზრდის ადრეულ ეტაპზე. სიმსივნური ზრდის პროგრესირებაში მნიშვნელოვან როლს ორგანიზმში განვითარებული იმუნოდეფიციტური ფონი თამაშობს, რომელიც თვით სიმსივნური უჯრედების მიერ პროდუცირებული იმუნოსუპრესორული მოქმედების ციტოკინებით (TGF-□, IL10) და შემდგომში ბუნებრივი T-მარეგულირებელი (T-reg, CD4+/CD25+/FoxP3) და CD8 T-რეგულატორული/ სუპრესორული (CD8+/CD25+/FoxP3) ლიმფოციტების გააქტივებით და პროლიფერაციით არის განპირობებული [4,12]. შესაბამისად, ნებისმიერი ღონისძიება და იმუნოთერაპიის ის მეთოდები, რომელიც მიმართული იქნება ორგანიზმის იმუნური "ზედამხედველობის" გასაძლიერებლად, იმუნოსუპრესიის ფონის მოსახსნელად და სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნომოდულაციის მისაღწევად უდაოდ პერსპექტიულია.

ავთვისებიანი სიმსივნეების საწინააღმდეგო იმუნური დაცვის გააქტივების მიზნით წარმატებით შეიძლება იქნეს გამოყენებული ბაქტერიული წარმოშობის კომპონენტები, ე.წ. პათოგენთან ასოცირებული მოლეკულური სტრუქტურები

(Pathogen-Associated Molecular Patterns–PAMP), როგორიცაა: ლიპოპოლისაქარიდები (LPS), ფლაგელინი, ლიპოთეიქოის მჟავა, პეპტიდოგლიკანი და მიკრობული ნუკლეინის მჟავები. PAMP-ების მიმართ იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებზე ექსპრესირდება სპეციალური Toll-ის მსგავსი (Toll-like receptors - TLRs) დაNODის მსგავსი (NOD-like receptors - NLRs) რეცეპტორები. პატერნები მძლავრი იმუნომასტიმულირებელი თვისებებით გამოირჩევიან, რომელთა მოქმედებაც თანდაყოლილი იმუნიტეტის გააქტივებით გამოიხატება. მათ ძირითად სამიზნეს დენდრიტული უჯრედები, მონოციტ/მაკროფაგები, ნეიტროფილები, პოხიერი და NK-უჯრედები წარმოადგენენ. ბაქტერიული პრეპარატების სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობის მიუხედავად, მათი ფართო დანერგვა კლინიკურ ონკოლოგიაში ვერ ხერხდება არასასურველი ტოქსიკურ-პიროგენული მოქმედების (ტკივილი, ინფილტრატი ინექციის საპროექციო არეში, დოზის გადამეტების შემთხვევაში ე.წ. "ციტოკინური შოკი" და სხვა) გამო.

TLR-ების აქტივაცია და, შესაბამისად, იმუნომოდულაცია უდაოდ აქტუალურია სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიაში, მაგრამ მთავარია TLR-ების ისეთი აგონისტების პოვნა და შერჩევა, რომელთაც საუკეთესო იმუნომარეგულირებელი თვისებები და ნაკლები გვერდითი ეფექტები ექნებათ გამოხატული. TLR-ის აგონისტებს შეუძლიათ გამოიწვიონ თანდაყოლილი იმუნური სისტემის უჯრედების მყისიერი და მძლავრი აქტივაცია, რაც, თავის მხრივ, გააქტიურებს შეძენილი იმუნური სისტემის კომპონენტებს, რომლებიც შესაძლოა წარმატებულად იქნას მიმართული ავთვისებიანი ზრდის საწინააღმდეგოდ.

გ. ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტში წარმოებული მრავალწლიანი და ჩვენს მიერ ბოლო წლებში ჩატარებული სამეცნიერო კვლევების საფუძველზე დადგენილია [3, 7], რომ ბაქტერიული ფაგოლიზატები (ფაგებით ლიზირებული ბაქტერიები) გამოირჩევიან მაღალი იმუნოგენობით და მინიმალური ტოქსიკურპიროგენული ეფექტით სხვა მეთოდებით მიღებული ბაქტერიულ ლიზატებთან შედარებით. სავარაუდოდ, ფაგების მიერ ბაქტერიული უჯრედის კედლის ლიზირება ხდება იმ სახით, რომ გამოთავისუფლებული PAMP-ების შემცველი კონგლომერატები არ ახდენენ იმუნურ უჯრედებზე გადაჭარბებულ მასტიმულირებელ გავლენას, რითიც შეიძლება აიხსნას ბაქტერიული ფაგოლიზატების მინიმალური რეაქტოგენური ეფექტები.

კვლევის მიზანი: ზემოთქმულიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გრამ-უარყოფითი ბაქტერიული პრეპარატის, კერძოდ, E. Coliს ფაგოლიზატის სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტის და იმუნური სისტემის რეაქციის შესწავლა ექსპერიმენტული სიმსივნური ზრდის მოდელზე ლაბორატორიულ თაგვებში.

მასალა და მეთოდები: ბაქტერიული პრეპარატი შეიქმნა გ.ელიავას ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტის მიკრობული ეკოლოგიის ლაბორატორიაში. E.coli-ის ფაგოლიზატების მიღება განხორციელდა სტაციონარულ პირობებში და აერაციით (ფრაზერის ფერმენატორში) ფაგით ინფიცირების გზით მაღალი მრავლობითობის (ლიზისი გარედან) და დაბალი

მრავლობითობის პირობებში. პრეპარატში ფაგების ტიტრი განისაზღვრა 660 ნმ ოპტიკურ სიმკვრივეზე, ხოლო ცილების კონცენტრაცია - ბრედფორდის მეთოდით [1]. პიროგენული კომპონენტების - ენდოტოქსინების შემცველობა მიღებულ საკვლევ პრეპარატებში შემოწმდა Gel-Clot ტესტით, Limulus amebocyte lysate (LAL) ნაკრების (Associates of Cape cod, Inc, MA, USA) გამოყენებით. ცდებისთვის გამოყენებულ იქნა E.coli ფაგოლიზატი საშუალოდ 1×1010 pfu/მლ ფაგის ტიტრით და 0.12 მგ/მლ ცილის კონცენტრაციით.

ექსპერიმენტი ჩატარდა 2-3 თვის, 20-25 გ წონის 30 უჯიშო თეთრ ლაბორატორიულ თაგვზე, რომლებიც მოთავსებული იყვნენ სტანდარტულ ლაბორატორიულ პირობებში. სიმსივნური მოდელის შესაქმნელად ექსპერიმენტულ ცხოველებს კანქვეშ გადაენერგათ ერლიხის კარცინომა (1x106 სიმსივნური უჯრედი). ცხოველები დაიყო 3 ძირითად ჯგუფად. პირველ ჯგუფში განთავსდა ჯანმრთელი თაგვები, მე-2 ჯგუფში - სიმსივნიანი და არანამკურნალები თაგვები (სიმსივნური კონტროლი), ხოლო მე- 3 ჯგუფში - სიმსივნის მქონე თაგვები, რომელთაც ჩაუტარდათ მკურნალობა ბაქტერიული ფაგოლოზატის ინტრაპერიტონეალური ინიექციებით (E.coli-ის ფაგოლიზატის 0,25 მლ 8-ჯერ ინიექცია, 5-დღიანი ინტერვალებით).

სიმსივნის ზრდისა და მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად შესწავლილ იქნა შემდეგი პარამეტრები: ა) სიმსივნური ქსოვილის მოცულობის ცვლილების დინამიკა შრეკის ფორმულის გამოყენებით V = π/6 (AxBxC), სადაც π=3,14, (A) არის სიმსივნური ქსოვილის სიგრძე, (B) არის სიგანე, ხოლო (C) - სიმაღლე; ბ) სიმსივნის ზრდის ინჰიბირების პროცენტი (V1-V2)/V1)x100%; გ) იმუნოლოგიური პარამეტრი IL-12 - ELISA-ს მეთოდით (თაგვის IL-12 p70 Quantikine ELISA ნაკრები; R&D Systems Inc., USA). სიმსივნური ქსოვილის მოცულობა იზომებოდა სიმსივნის ზრდის ყოველ მე-3 დღეს. მიღებული მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკური პროგრამის SPSS- 20-ის მეშვეობით. სიმსივნური კონტროლის და ნამკურნალები ჯგუფის შედარებისთვის გამოყენებულ იქნა Student's **t** ტესტი. სარწმუნოების კოეფიციენტი $p<0.05$.

მიღებული შედეგები და განხილვა: ექსპერიმენტული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ E.coli-ის ფაგოლიზატს ზოგადად გააჩნია სიმსივნის ზრდის მაინჰიბირებელი თვისება. სიმსივნის საწინააღმდეგო საუკეთესო ეფექტი დაფიქსირდა მე-3 და მე-4 ვაქცინაციის შემდეგ. ამ პერიოდისთვის სიმსივნის ზრდის შეფერხების პროცენტი, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, შეადგენდა 71%-75%-ს. ფაგოლიზატით მე-5-8 ვაქცინაციის შემდეგ პრეპარატის სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი შემცირდა. მიუხედავად იმისა, რომ ნამკურნალები ცხოველების სიმსივნური ქსოვილის ზომები სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების მონაცემებთან შედარებით, სიმსივნური ზრდის შეფერხების პროცენტული მაჩვენებელი საგრძნობლად დაქვეითდა, შესაბამისად, 41%, 38%, 21% და 5%-ით. ნეოპლაზმის ზრდის შეფერხება ვერ მოხერხდა და ადგილი ჰქონდა სიმსივნური ქსოვილის პროგრესულ ზრდას (სურ. 1).

ფაგოლიზატით 3- და 4-ჯერადი ვაქცინაციის შემდეგ გამოვლენილი სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი, შესაძლებელია, აიხსნას ბაქტერიული პრეპარატის

იმუნომოდულაციური თვისებებით. იმუნოლოგიური კვლევის შედეგებმა, ფაგოლიზატით ნამკურნალები სიმსივნიანი თაგვების ჯგუფში, აჩვენა IL-12- ის გაზრდილი კონცენტრაცია სიმსივნიან და ჯანმრთელ კონტროლთან შედარებით (სურ. 2).

ცნობილია, რომ ინტერლეიკინ-12 (IL-12) არის ჰეტეროდიმერული ციტოკინების ოჯახის წევრი [2] და წარმოადგენს პროანთებით მოლეკულას, რომელიც წარმოიქმნება ისეთი ანტიგენწარმდგენი უჯრედების მიერ, როგორიცაა მონოციტები/მაკროფაგები და დენდრიტული უჯრედები [18]. IL-12-ს შეუძლია გააქტიუროს იმუნური სისტემის თითქმის ყველა ცოტოტოქსიკური ქილერი და ჰელპერი უჯრედი (NK, NKT, CD4+ და CD8+T-უჯრედები), რომელთაც გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვთ სიმსივნის განვითარებისა და პროგრესირების დროს იმუნური პასუხის ჩამოყალიბებაში [5, 19]. მთელ რიგ, in vivo ექსპერიმენტულ და კლინიკურ კვლევებში ნაჩვენებია IL-12- ის სიმსივნის საწინააღმდეგო კარგად გამოხატული ეფექტები [16]. უფრო მეტიც, არის მოსაზრება, რომ IL-12-მა სიმსივნის მიკროგარემოში შესაძლოა შეცვალოს სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების ანერგიული მდგომარეობა და მოახდინოს სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების სუპრესორულიM2 ფენოტიპის ჩანაცვლება პროანთებითი, სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედებისM1 ფენოტიპით [20]. აგრეთვე, ხელს უწყობს გააქტივებული CD4 T უჯრედების დიფერენცირებას Th1 ეფექტორულ უჯრედებად როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი - [19] IFN-γ სეკრეციის გაძლიერების გზით [10, 15]. ამგვარად, IL-12 სავარაუდოდ აძლიერებს სიმსივნის საწინააღმდეგო უჯრედულ იმუნიტეტს მოქმედებს რა გააქტივებული CD4+T, CD8+T და NK უჯრედების დიფერენციაციასა და ფუნქციობაზე.

ბაქტერიული პრეპარატით 5-8-ჯერადი ვაქცინაციის შემდეგ, სიმსივნის ზრდის ინჰიბირების პროცენტის დაქვეითების პარალელურად მკვეთრად დაეცა IL-12-ის მაჩვენებელიც. თუ IL-12-ის სეკრეციის პიკი აღინიშნებოდა მე-3-4 ვაქცინაციის შემთხვევაში, 5-8 ვაქცინაციის შემდეგ IL-12-ის მაჩვენებელი სტატისტიკურად აღარ განსხვავდებოდა საკონტროლო, სიმსივნიანი და არანამკურნალები ცხოველების მონაცემებისაგან.

ჩვენი აზრით, ბაქტერიული პრეპარატით მრავალჯერადი ვაქცინაციის შედეგად, სავარაუდოდ, მონოციტ/მაკროფაგების და დენდრიტული უჯრედების მიერ IL-12-ის ჰიპერსეკრეციამ გამოიწვია იმუნური სისტემის ე.წ. "გამოფიტვა". ამ მოსაზრებას ადასტურებს ლიტერატურაში არსებული მონაცემები, რომლის მიხედვითაც, ფოლიკულური B უჯრედული არა-ჰოჯკინის ლიმფომის დროს IL-12-მა გამოავლინა ორმაგი ეფექტი: ტრადიციული იმუნური პასუხის გამაძლიერებელი ეფექტის შემდგომ გამოიწვია T უჯრედების გამოფიტვა TIM-3-ის (T უჯრედის იმუნოგლობულინი და მუცინის დომენის შემცველი ცილა-3) ექსპრესიის გაძლიერებით. რამდენადაც TIM-3 წარმოადგენს სიმსივნის საწინააღმდეგო T-უჯრედების მარკერს, ეს მიუთითებს იმ ფაქტზე, რომ გადამეტებულმა ექსპრესიამ დახარჯა T უჯრედების რესურსი, რამაც გამოიწვია სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტის შემცირება [21]. ჯანმრთელ თაგვებში IL-12–ის დიდი დოზებით ხანგრძლივი

ზემოქმედება იწვევს ძვლის ტვინის ჰიპოპლაზიას და ლიმფოპენიას, რაც, თავის მხრივ, უარყოფითად აისახება იმუნურ სისტემაზე და იმუნური დაცვის მექანიზმებზე [8, 11, 17].

ამრიგად, ვფიქრობთ, რომ E.coli-ს ფაგოლიზატით ვაქცინაცია იწვევს ორგანიზმის იმუნური სისტემის სიმსივნის საწინააღმდეგო რეაქციების გააქტიურებას. ფაგოლიზატის გამოყენებისას ჩვენს მიერ აღწერილი სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი, სავარაუდოდ, არის E.coli-ს ფაგოლიზატის შემადგენელი კომპონენტის, ბაქტერიული PAMP-ების მოქმედების შედეგი იმუნური სისტემის სხვადასხვა რგოლზე, რამაც საბოლოო ჯამში გააძლიერა სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი და შეაფერხა სიმსივნური ზრდა. IL-12 კონცენტრაციის ცვლილება გარკვეულწილად გვიდასტურებს ამ ჰიპოთეზას. თუმცა, მომდევნო ინიექციებისას პრეპარატის ანერგიული ან პროსიმსივნური რეაქცია, სავარაუდოდ, როგორც უკვე ავღნიშნეთ, უნდა იყოს მუდმივი სტიმულაციით გამოწვეული იმუნური უჯრედების გამოფიტვა. აქედან გამომდინარე, მკურნალობის დადებითი შედეგების მისაღწევად სწორად შერჩეულ სამკურნალო პრეპარატთან ერთად, აუცილებელია ვაქცინაციის/მკურნალობის ოპტიმალური რეჟიმის შერჩევა, რათა თავიდან ავიცილოთ იმუნური სისტემის "გამოფიტვა", რაც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს ავთვისებიან ზრდას.

პრეპარატის ძირითადი მოქმედი ნივთიერების გამოსავლენად საინტერესოა დადგინდეს, თუ რომელ კომპონენტს აქვს მთავარი გამააქტიურებელი მოქმედება ფაგოლიზატის ნარევში – ფაგურს თუ ბაქტერიულს. ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ T4 ფაგისა და E.coli ლიზატის ერთობლივი გამოყენება (იგულისხმება E.coli ფაგოლიზატი) პერიფერული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების (PBMC) არააქტიურ კულტურაზე იწვევს IL-6 და IL-12-ის წარმოქმნის მკვეთრ ზრდას [9, 21]. აგრეთვე, ცნობილია, რომ T4 ფაგის ზედაპირის კაფსიდის ცილებს აქვთ მასპინძლისგან განსხვავებული ამინომჟაური თანმიმდევრობა, რაც ზრდის შესაძლებლობას, რომ ფაგების კაფსიდის ცილებმა გამოიწვიონ მონოციტების გააქტიურება [6]. ვფიქრობთ, აღნიშნული საკითხის გარკვევა მნიშვნელოვანია და სამომავლო კვლევების საგანს წარმოადგენს.

ლიტერატურა:

1. Bradford M. Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 1976, 72: 248- 254.

2. Chang, H. , Radbruch, A. The pro- and anti-inflammatory potential of interleukin-12. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2007. 1109, 40–46.

3. Chanishvili N. Immune response to phage therapy. In: "A literature Review of the Practical Application of Bacteriophage Research", Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Tbilisi, Georgia, 2009, pp.107-112.

4. Chen ML, Pittet MJ, Gorelik L, et al. Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF-beta signals in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;

5. Colombo M., Trinchieri, G. Interleukin-12 in antitumor immunity and immunotherapy. Cytokine Growth Factor Rev., 2002, 13(2), 155–68.

6. Fokine A., Rossmann M. Molecular architecture of tailed double-stranded DNA phages. 2014, Bacteriophage.

7. Gambashidze K., Khorava P., Kalandarishvili K., et.al. M. Application of bacterial thermo- and phagelysates for suppression of malignant growth: anti-tumor efficacy of thermo- and phagelysates of E.coli (in Russian) Georgian Medical News. 2012, N1(202):42-47

8. Gately M, Warrier R, Honasoge S., et al. Administration of recombinant IL-12 to normal mice enhances cytolytic lymphocyte activity and induces production of IFN-ã in vivo. Int Immunol 1994;6:157–167.

9. Górski, A., Bocian, K., Borysowski, J., et al. LPSActivated Monocytes Are Unresponsive to T4 Phage and T4-Generated Escherichia coli Lysate. 2016. Front Microbiol., 7, 1356.

10. Hsieh C., Macatonia S., Tripp C., et al. Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeriainduced macrophages. Science 1993;260:547–549.

11. Jackson J, Yan Y, Brunda MJ et al. Interleukin-12 enhances peripheral hematopoiesis in vivo. Blood. 1995; 85:2371–2376.

12. Jarnicki AG, Lysaght J, Todryk S, Mills KH. Suppression of antitumor immunity by IL-10 and TGF-beta-producing T cells infiltrating the growing tumor: influence of tumor environment on the induction of CD4+ and CD8+ regulatory T cells. J Immunol. 2006 Jul 15;177(2):896-904.

13. Kerkar S., Goldszmid R., Muranski P., et al. IL-12 triggers a programmatic change in dysfunctional myeloidderived cells within mouse tumors. J Clin Invest. 2011; 121:4746–4757.

14. Kerkar S., Leonardi A., van Panhuys N., et al. Collapse of the tumor stroma is triggered by IL-12 induction of Fas. Mol Ther. 2013;21:1369–1377.

15. Manetti R., Parronchi P., Grazia M. et al. Natural killer cell stimulatory factor IL-12 induces T helper type 1 (Th1)- specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. J Exp Med 1993; 177:1199–1204.

16. Robertson M, Ritz J. Interleukin 12: Basic Biology and Potential Applications in Cancer Treatment. The Oncologist February 1996; 1(1);2:88-97.

17. Tare N., Bowen S., Warrier R. et al. Administration of recombinant interleukin-12 to mice suppresses hematopoiesis in the bone marrow but enhances hematopoiesis in the spleen. J Interferon Cytokine Res 1995; 15:377–383.

18. Trinchieri, G. Interleukin-12: a cytokine produced by antigen-presenting cells with immunoregulatory functions in the generation of T-helper cells type 1 and cytotoxic lymphocytes. Blood, 1994; 84(12), 4008–27.

19. Trinchieri G. Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. Immunol Today. 1993;14:335–338

20. Watkins S., Egilmez N. Suttles J. IL-12 rapidly alters the functional profile of tumor-associated and tumorinfiltrating macrophages in vitro and in vivo. J Immunol, 2007; 178(3):1357–62.

21. Yang Z., Grote D., Ziesmer S. et al. IL-12 upregulates TIM-3 expression and induces T cell exhaustion in patients with follicular B cell non-Hodgkin lymphoma. The Journal of Clinical Investigations, 2012; 122(4):1271–1282.

Gambashidze K.G., Sepashvili A.L., Pantsulaia I.J., Bejitashvili D.A., Tediashvili M.V.

THE IMMUNE SYSTEM REACTION OF EHRLICH CARCINOMA BEARING MICE IN RESPONSE TO VACCINATIONS WITH THE USE OF PHAGELYSATE CONTAINING BACTERIAL PREPARATION

TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY, DEPARTMENT OF PATHOPHYSIOLOGY; TSMU INSTITUTE OF MEDICAL BIOTECHNOLOGY; G. ELIAVA INSTITUTE OF BACTERIOPHAGE, MICROBIOLOGYAND VIROLOGY

Anticancer treatment effects of E.coli phage lysate vaccinations (0,25 ml, 1x intraperitoneally, with 5 days interval) have been studied in 2-3 months old 30 lab. mice with Ehrlich carcinoma. The treatment efficacy was estimated by the dynamic of growth of cancer tissue and cancer growth inhibition percent. Immune system status was studied by measurement of IL-12 concentration with the use of ELISA. The trials have shown that E.coli phage lysate injections delay the cancer growth. Anticancer treatment effect was especially obvious and well expressed in case of 3 and 4 times vaccinations. During the same period increased secretion of IL- 12 in treated mice compared to the untreated and healthy control was detected. After 5-8 injections the anticancer action of the preparation decreased. Although the cancer volume in treated group animals was less than in the control's one, the prolonged vaccinations supported further cancer growth. After 5-8 injections concentration of IL-12 was decreased as well. The peak of IL-12 secretion was reached on 3rd injection, but after 5-8 vaccinations there was no statistically significant difference between results of experimental and control group animals. Could be concluded that the bacterial preparation - E.coli phage lysate reveal anticancer immunomodulatory properties. For positive treatment results the detection of optimal dosage and regimen of vaccinations is important.

Key words: cancer, phage lysate, vaccination, IL-12