

14. Sherard G., Atkinson S. – Focus on primary care: pruritic dermatological conditions in pregnancy// *Obst. Gynecol. Survey*, 2001, #56(7), 427-432.
 15. Mullin G., Eastern J. – Cutaneous signs of thyroid disease// *Am. Family Physician*, 1986, #34(4), 93-98.
 16. Siegel F., Tauscher J., Petrides P. – Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients// *Am. J. Hematol.*, 2013, v88, #8, 665-669.
 17. Rubenstein M., Duvic M. – Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease// *Int. J. Dermatol.*, 2006, v45, #3, 251-256.
 18. Yosipovitch G. – Chronic pruritus: a paraneoplastic sign// *Derm. Ther.*, 2010, v23, #6, 590-596.
 19. Serling S., Leslie K., Maurer T. – Approach to pruritus in the adult HIV-positive patient// *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 2011, v30, #2, 101-106.
- Greaves M. – Itch in systemic disease: therapeutic options// *Derm. Ther.*, 2005, v18, #4, 323-327.



**ქ.ღამბაშიძე, ა.სეფაშვილი, პ.ხორავა, ი.შანტულაია, მ.იობაძე,
ბ.ლასარეიშვილი, ე.ჯაიანი, მ.თედიაშვილი**
**E.coli-ს შაბოლიზატის გავლენა IL-12-ის და IFN-γ-ის სეკრეციასზე
და სიმსივნური ზრდის პარამეტრებზე ერლიხის
კარცინომიან თაგვებზე**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოფიზიოლოგიის დეპარტამენტი;
 თსსუ-ის ე.ბახუტაშვილის სახ. სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; გ.ელიავას
 ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

*GAMBASHIDZE K., SEPASHVILI A., KHORAVA P., PANTSULAIA I., IOBADZE M.,
 LASAREISHVILI B., JAANI E., TEDIASHVILI M.*

**EFFECT OF E.COLI PHAGE LYSATE VACCINATIONS ON IL-12 AND IFN- γ SECRETION
 AND PARAMETERS OF CANCER GROWTH IN LAB MICE WITH EHRlich CARCINOMA**
 Tbilisi State Medical University, Department of Pathophysiology; V. Bakhutashvili Institute of Medical
 Biotechnology; Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

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 status was studied by measurement of IL-12 and IFN- γ concentration using ELISA. Investigations 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 and IFN- γ in treated mice compared to the untreated and healthy control was detected. After 5-8 injections the anticancer action of the preparation decreased. Prolonged vaccinations supported progressive cancer growth. Concentration of IL-12 and IFN- γ was decreased as well. The peak of cytokines' secretion was reached after 3-times administration of phagelysate, but after 5-8 vaccinations there were 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.

იმუნოთერაპია ავთვისებიანი სიმსივნური ზრდის საწინააღმდეგოდ მიმართულ სამკურნალო ღონისძიებებს შორის სულ უფრო და უფრო მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს თანამედროვე ონკოლოგიაში. უშუალოდ სიმსივნური ქსოვილის საწინააღმდეგოდ მიმართულ ე.წ. სპეციფიკური მკურნალობის მეთოდების შემუშავებასთან ერთად, ორგანიზმის იმუნურ სისტემაზე ზემოქმედება და სიმსივნის საწინააღმდეგო თანდაყოლილი იმუნური რეაქციების გააქტივება იმუნოთერაპიის ერთ-ერთ მთავარ ამოცანას წარმოადგენს.

სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნომოდულაციის მიღწევის მიზნით მიკრობული პრეპარატების გამოყენებას ხანგრძლივი ისტორია აქვს. მათი სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება განპირობებულია მიკრობული პრეპარატების შემადგენელი კომპონენტებით, სტრუქტურული ერთეულებითა და "Toll-ის მსგავს" რეცეპტორებზე (TLRs) მოქმედების უნარით.

TLRs მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ იმუნური რეაქციების რეგულაციაში მათი სტიმულაციით ხდება მიკრობული ანტიგენების პროცესირება და ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედების აქტივაცია, თანამასტიმულირებელი მოლეკულების (CD80, CD86) და შესაბამისად CD4⁺-T-უჯრედების სტიმულაცია, IL-6-ის პროდუქცია და FoxP3⁺-რეგულატორული უჯრედების (Tregs) სუბრესია [7]. აგრეთვე, B-უჯრედების პროლიფერაცია და მომწიფება [11]. დღეისათვის ცნობილია TLR-ების 13 ტიპი. TLR-ების სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობა სავარაუდოდ აიხსნება მათი უნარით:

ა) მოასდინონ ინტერფერონების (IFN I-II ტიპი) სეკრეცია და ბ) გაააქტიურონ უჯრედული იმუნიტეტი.

სიმსივნური უჯრედების კვდომა, მათი ფაგოციტოზი და შემდგომი სიმსივნის სპეციფიკური ანტიგენების ექსპრესია/პრეზენტაცია ხელს უწყობს დამატებით სიმსივნის საწინააღმდეგო სპეციფიკური იმუნიტეტის გააქტივებას.

ამგვარად, მთელი რიგი კვლევების და ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, დაბეჯითებით შეიძლება ითქვას, რომ TLR აგონისტების გამოყენება და TLRs სტიმულაცია იწვევს უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის გააქტივებას და შესაბამისი ციტოკინების პროდუქციას. ადგილი აქვს იმუნოსუპრესიული Tregs, MDSC (მიელოიდური ხაზის სუპრესორული უჯრედები) და M2 მაკროფაგების აქტივობის დაქვეითებას და სიმსივნის საწინააღმდეგო M1 მაკროფაგების და ციტოტოქსიკური CD8⁺ T უჯრედების გაძლიერებულ პროლიფერაციას. თუმცა, ვასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ TLRs-ები ავლენენ ორმაგ ბუნებას, რაც გულისხმობს იმას, რომ მათი ნაწილის (მაგ. TLR3,4,7,8,9) აქტივაცია აფერხებს, ხოლო ნაწილი (TLR2) – ხელს უწყობს სიმსივნურ ზრდის პროგრესირებას [14,6]. TLRs-ის სიმსივნის მაინჰიბირებელი ეფექტი დამოკიდებულია მთელ რიგ ფაქტორებზე, კერძოდ: TLRs-ის ან მათი ლიგანდების ტიპზე, აგონისტებსა და მათი ადმინისტრაციის მეთოდზე, ავთვისებიანი სიმსივნის ტიპზე და ლიგანდების კონცენტრაციაზე [12].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ ყველა მიკრობული პრეპარატი, მათი შემადგენლობის და მოქმედი აქტიური კომპონენტების განსხვავებულობის გამო, არ შეიძლება იყოს ერთნაირად ეფექტური ავთვისებიანი ზრდის საწინააღმდეგოდ მიმართული და გამოყენებული. საჭიროა ისეთი აგონისტის შერჩევა, რომელიც კონკრეტულად სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედების TLRs-ებს გაააქტიურებს.

ბაქტერიებით და ბაქტერიული პრეპარატებით ინდუცირებულ თანდაყოლილი იმუნიტეტის მასტიმულირებელ მთავარ მედიატორად IL-12 მიიჩნევა, რომლის ძირითად წყაროს გააქტივებული მაკროფაგები და დენდრიტული უჯრედები წარმოადგენენ. ციტოკინები ანუ მოლეკულური "მესინჯერები" ზოგადად უმნიშვნელოვან როლს ასრულებენ იმუნური სისტემის უჯრედების კოორდინირებულ, ეფექტურ და მიზანმიმართულ მოქმედებაში.

IL-12 ასტიმულირებს მთელ რიგ იმუნურ რეაქციებს, რომელთა შორისაც აქტიურად არიან ჩართული მაკროფაგები, NK უჯრედები და T ლიმფოციტები. ადგილი აქვს Th1(CD4⁺T) უჯრედების დიფერენცირებას და NK უჯრედების მიერ IFN- γ -ის პროდუქციას. IL-12 აძლიერებს გააქტივებული NK უჯრედების და CD8⁺T ციტოტოქსიკური (CTLs) ლიმფოციტების ციტოლიტიკურ მოქმედებას.

სიმსივნური ზრდის საწინააღმდეგოდ მიმართულ რეაქციებს შორის არანაკლებ ყურადღებას იქცევს IFN- γ და მისი მოქმედებით გამოწვეული ისეთი ეფექტები როგორცაა: მაკროფაგების გააქტივება და სიმსივნურ უჯრედებზე ციტოლიტიკური მოქმედების მქონე NO-ს პროდუქცია, I და II კლასის MHC მოლეკულების ექსპრესიის გაძლიერება, CD4⁺T უჯრედების დიფერენცირება Th1 სუბტიპად, Th2 უჯრედების ინჰიბირება, NK და CD8⁺T უჯრედების გააქტივება და ციტოლიტიკური მოქმედების გაძლიერება, IFN- Γ სეკრეციის სტიმულაცია [10,16].

IL-12-ის და IFN- γ -ის აღნიშნული თვისებებიდან და მოქმედებიდან გამომდინარე, ეს ციტოკინები ონკოლოგიაში მომუშავე მკვლევართა დიდ ინტერესს იწვევს. მთელი რიგი ექსპერიმენტული კვლევებით დადგენილია IL-12-ის სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნომარეგულირებელი მოქმედება [2,4,9,15]. ბოლო დროს კლინიკური კვლევები მიმდინარეობს აგრეთვე GM-CSF, IL-7, IL-15, IL-18 და IL-21 ციტოკინების გამოყენებით. მრავალი პრეკლინიკური კვლევა ტარდება IL-10 და TGF- β სუბრესია-ნეიტრალიზაციის და სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური რეაქციების გასაძლიერებლად. ციტოკინები აქტიურად გამოიყენება in vitro კვლევებში სიმსივნის საწინააღმდეგო T-უჯრედების განვითარებისათვის. მაგრამ, მკურნალობის ამ მეთოდების შემთხვევაშიც, ჯერ კიდევ მრავალი დაბრკოლება არსებობს. მაგალითად, ციტოკინების სასიხანალო მოქმედების პლეოტროპიზმი, მათი უმეტესობის მოქმედების ორმაგი ბუნება (იმუნოსტიმულაცია, თუ იმუნოსუპრესიული მოქმედება). აღსანიშნავია ისიც, რომ in vitro კვლევებისგან განსხვავებით, კლინიკურ კვლევებში მკურნალობას სწორად თან სდევს უარყოფითი გვერდითი მოვლენები, რომლებიც მკვეთრად ამცირებენ ციტოკინების გამოყენებით პაციენტთა თერაპიის პერსპექტივას და მნიშვნელოვნად აფერხებენ მკურნალობის აღნიშნული მეთოდების კლინიკაში დროულ და ეფექტურ დანერგვას.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, სიმსივნის საწინააღმდეგო თანდაყოლილი იმუნური რეაქციების გასაძლიერებლად, გადავწყვიტეთ სუფთა ციტოკინების და ბაქტერიული თერმული ლიზატების ნაცვლად გამოგვეყენებინა ჩვენს მიერ ადრე ჩატარებულ კვლევებში შესწავლილი ნაკლებად ტოქსიკური და მაღალი იმუნოგენურობის მქონე ფაგებით ლიზირებული ბაქტერიული პრეპარატი [3], რომელს შეჰადგენლობამიც არსებული პათოგენთან ასოცირებული კომპონენტები საგარაუდოდ, სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედების TLRs-ებს ასტიმულირებს.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გრამ-უარყოფითი ბრობით-პათოგენური ბაქტერიის ეშერიხია კოლის ფაგოლიზატის გავლენის შესწავლა ავთვისებიან სიმსივნურ ზრდაზე და IL-12-ის და IFN- γ -ის სეკრეციაზე ექსპერიმენტში ერლიხის კარცინომიან ლაბორატორიულ თაგვებში.

მასალა და მეთოდები. ექსპერიმენტი ჩატარდა 2-3 თვის, 20-25 გწონის 30 უჯიმო თეთრ ლაბორატორიულ თაგვზე. სიმსივნური მოდელის შესაქმნელად ექსპერიმენტულ ცხოველებს კანქვეშ გადაენერგათ ერლიხის კარცინომის ასციტური სითხის 0,5 მლ (1×10^6 სიმსივნური უჯრედი). ცხოველები დაიყო 3 ძირითად ჯგუფად. პირველ ჯგუფში განთავსდა ჯანმრთელი თაგვები, მე-2 ჯგუფში სიმსივნეანი და არანამკურნალები თაგვები (სიმსივნური კონტროლი), ხოლო მე-3 ჯგუფში სიმსივნის მქონე თაგვები, რომელთაც მკურნალობა ჩაუტარდათ ბაქტერიული ფაგოლოზატის ინტრაპერიტონეალური ინექციებით (E.coli-ის ფაგოლიზატის 0,25 მლ 8×10^8 ინექცია, 5-დღიანი ინტერვალებით).

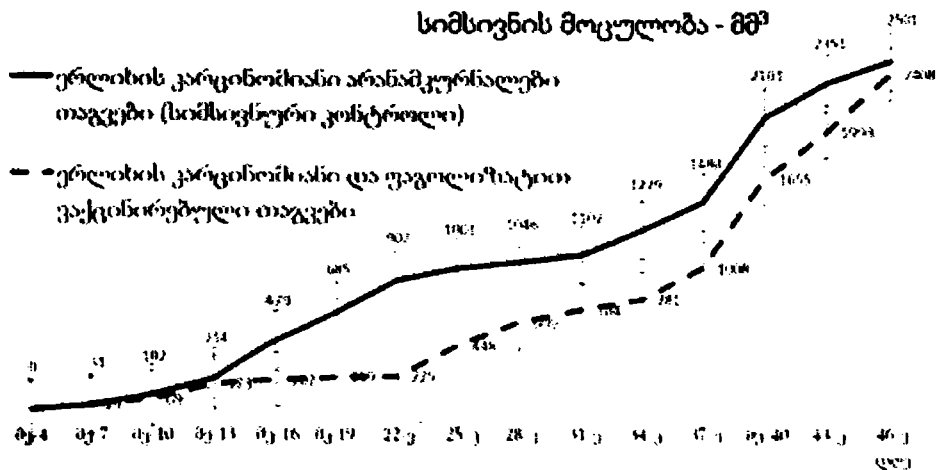
E.coli-ის ფაგოლინატიების მიღება განხორციელდა სტაციონარულ პირობებში და აერაციით (ფრაზერის ფერმენტატორში) ფაგით ინფიცირების ვსით მაღალი მრავლობითობის (ლიზისი ვარედან) და დაბალი მრავლობითობის პირობებში. პრეპარატიზაფების ტიტრი განისაზღვრა 6606 მ ოპტიკურ სიკვრივეზე, ხოლო ცილების კონცენტრაცია ბრედფორდის მეთოდით [1]. ენდოტოქსინების შემცველობა მიღებულ საკვლევ პრეპარატებში შემოწმდა Limulus amoebocyte lysate (LAL) ტესტით (Associates of Cape cod, Inc, MA, USA). ცდებში გამოყენებული ბაქტერიული პრეპარატი შეიცავდა E.coli-ის ფაგოლინატს საშუალოდ 1×10^{10} pfu/მლ ფაგის ტიტრით და 0.12 მგ/მლ ცილის კონცენტრაციით.

სიმსივნური ქსოვილის ზრდის, ბაქტერიული ფაგოლინატით მკურნალობის ეფექტურობის და იმუნური სისტემის რეაქციის შესაფასებლად შესწავლილი იქნა შემდეგი პარამეტრები: ა) სიმსივნური ქსოვილის მოცულობის ცვლილების დინამიკა შრეკის ფორმულის გამოყენებით $V = \pi/6 (Ax Bx C)$, სადაც $\pi=3,14$, (A) არის სიმსივნური ქსოვილის სიგრძე, (B) არის სიგანე, ხოლო (C) – სიმაღლე; ბ) სიმსივნის ზრდის ინჰიბირების პროცენტი $(V1-V2)/V1 \times 100\%$; გ) იმუნოლოგიური პარამეტრები: IL-12 და IFN- γ ELISA-ს მეთოდით (IL-12 p70 Quantikine ELISA და Mouse IFN-gamma Quantikine ELISA ნაკრებები 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. ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ E.coli-ის ფაგოლინატით ვაქცინაცია ზოგადად იწვევს სიმსივნის ზრდის შეფერხებას, რაც განსაკუთრებით კარგად გამოვლინდა მე-3 და მე-4 ვაქცინაციის შემთხვევაში. ამის დამადასტურებელია ის ფაქტი, რომ მკურნალობის აღნიშნული პერიოდისთვის სიმსივნური ქსოვილის მოცულობა ფაგოლინატით ნამკურნალებ ცხოველებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსვადდებოდა და 3-4-ჯერ ნაკლები იყო საკონტროლო, არანამკურნალები ცხოველების სიმსივნური ქსოვილის მოცულობასთან შედარებით (იხ. სურათი 1).

სურ.1 ავთვისებიანი სიმსივნის ზრდის მრუდი კარცინომათა არანამკურნალებ და ფაგოლინატით ვაქცინირებულ თაგულებში

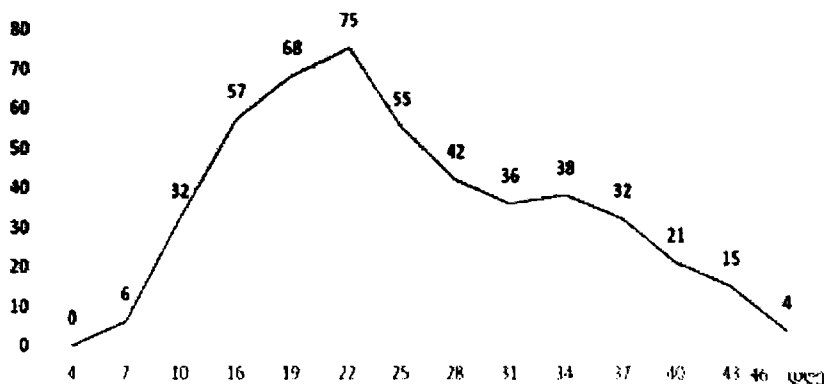


შესაბამისად, სიმსივნის ზრდის შეფერხების პროცენტი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით შეადგენდა 69% -75% -ს. ფაგოლინატით 5-8-ჯერადი ვაქცინაციის შემდეგ პრეპარატის სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი შემცირდა. მართალია, ნამკურნალები ცხოველებს სიმსივნური ქსოვილის

ზომები თავიდან სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების მონაცემებთან შედარებით, ეს სხვაობა სიმსივნური ქსოვილის მოცულობებს შორის კარცინომის ზრდის 25-ე, 28-ე, 31-ე, 34-ე 37-ე და მე-40 დღეს უკვე ბევრად ნაკლები იყო და პროგრესულად მცირდებოდა 2,2, 1,7, 1,5, 1,6, 1,4 და 1,2-ჯერ შესაბამის დღეებში.

ნეოპლაზმის ზრდის მე-40 და 43-ე დღეს სახვაობა ფაგოლიზაციით გაქცინებულ და საკონტროლო ცხოველების სიმსივნური ქსოვილის მოცულობებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღარ განსხვავდებოდა. საგრძნობლად დაქვეითდა სიმსივნური ზრდის შეფერხების პროცენტის მაჩვენებელიც 41%, 38%, და 21% -ით შესაბამის პერიოდში. მე-40 და 43-ე დღეს კი ნეოპლაზმის ზრდის 15% და 3,7% -იანი ინჰიბირება სტატისტიკურად სარწმუნო აღარ იყო (იხ. სურათი 2).

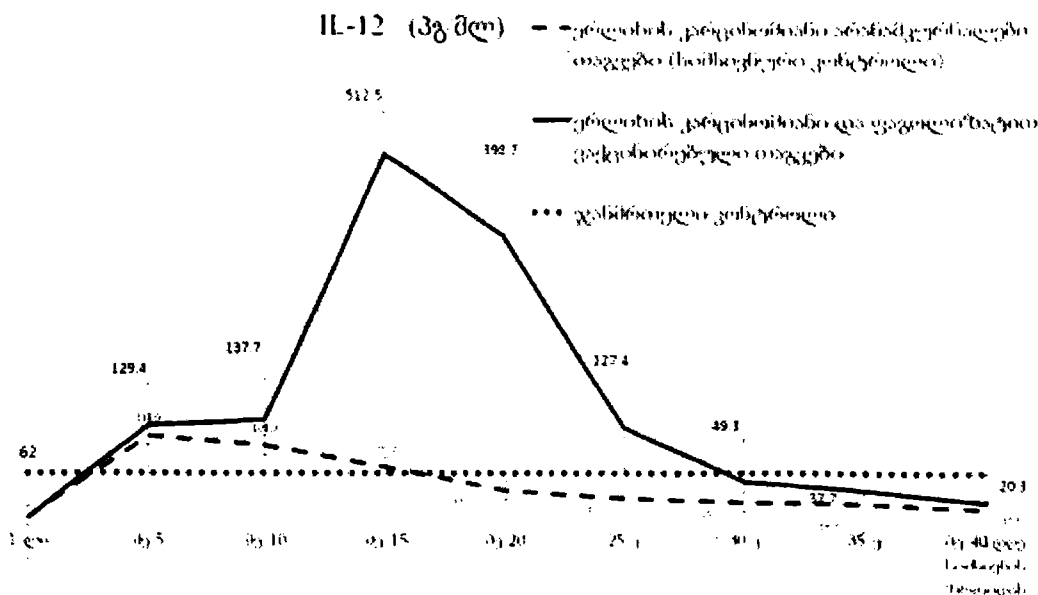
ხურ.2 სიმსივნის ზრდის ინჰიბირების პროცენტი ფაგოლიზაციით ნამკურნალებ ღაბ. თაგვებში



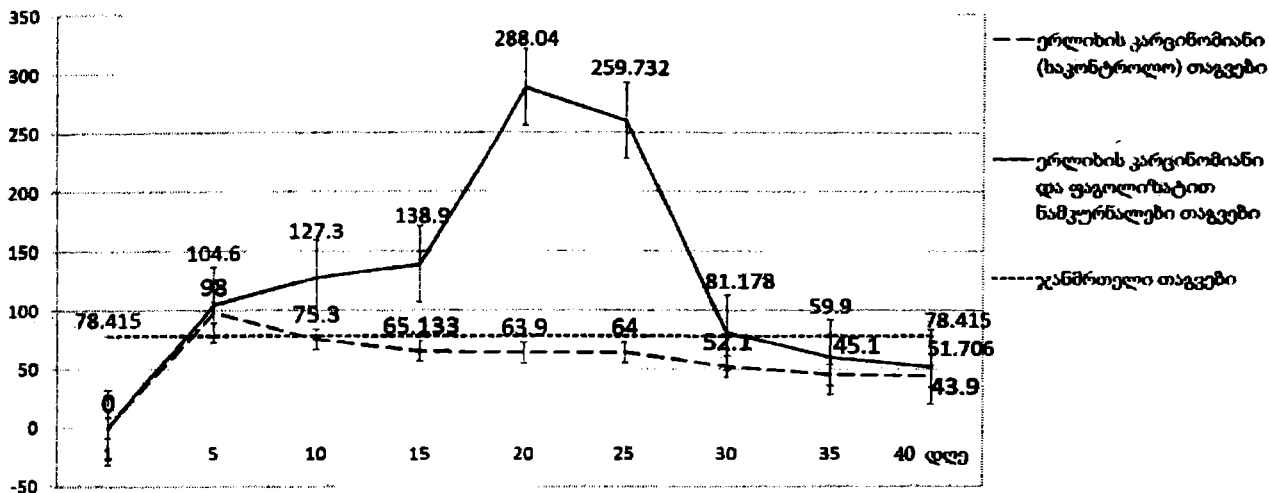
ამგვარად, შეიძლება ითქვას, რომ მრავალჯერადი გაქცინაციის შემთხვევაში ვერ მოხერხდა ნეოპლაზმის ზრდის შეფერხება და ლაბორატორიულ თაგვებში ადგილი ჰქონდა სიმსივნური ქსოვილის პროგრესულ ზრდას.

იმუნოლოგიური კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ფაგოლიზაციით ნამკურნალები სიმსივნის თაგვების ჯგუფში თავიდან, სიმსივნური ზრდის მე-15 და მე-20 დღეს მკვეთრად მოიმატა IL-12-ის და IFN- γ კონცენტრაციამ. ნეოპლაზმის ზრდის 25-ე დღესასევე აღინიშნა ცვლილება, მაგრამ ამჯერად IL-12-ის და IFN- γ კონცენტრაციის მკვეთრი დაქვეითება. მოგვიანებით, ერლისის კარცინომის ზრდის 35-ე და მე-40 დღეს, ფაგოლიზაციით გაქცინებულ და საკონტროლო ცხოველების IL-12-ის და IFN- γ მონაცემებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ დაფიქსირებულა (იხ. სურათი 3 და სურათი 4).

ხურ.3 IL-12-ის კონცენტრაციის ცვლილების მრუდი



IFN- γ (პგ/მლ)



თუ სიმსივნური პარამეტრების შესწავლისას ფაგოლიზატით ვაქცინირებულ თავგებში სიმსივნური ქსოვილის მოცულობის ცვლილების და სიმსივნური ზრდის ინჰიბირების პროცენტის მაქსიმალური მაჩვენებელი ნეოპლაზმის ზრდის დაახლოებით 22-ე დღეს იყო გამოხატული, ციტოკინების IL-12-ის და IFN- γ სეკრეციის პიკი შედარებით უფრო ადრე მე-15 და მე-20 დღეს გამოვლინდა. ერლოხის კარცინომის ზრდის 25-ე, 30-ე, 35-ე და მე-40 დღეს აღინიშნა ციტოკინების კონცენტრაციის მკვეთრი დაქვეითება, რაც თითქმის თანხვედრაშია სიმსივნური ზრდის ინჰიბირების პროცენტის დაქვეითებასთან.

ფაგოლიზატით ვაქცინაციის შემდეგ გამოვლენილი სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტი შესაძლებელია აიხსნას ბაქტერიული პრეპარატის, ამ შემთხვევაში ფაგოლიზატის შემადგენელი ანტიგენური თვისებების მქონე კომპონენტების იმუნურ სისტემაზე ზემოქმედების უნარით და მძლავრი იმუნომოდულატორული თვისებებით.

ცნობილია, რომ გრამ-უარყოფითი ბაქტერიები შეიცავენ ენდოტოქსინ ლიპოპოლისაქარიდს (LPS) და მათი დნმ ე.წ. არამეთილირებულ CpG-ს (CpG oligodeoxynucleotides - CpG ODN). არამეთილირებული CpG უკავშირდება TLRs (კერძოდ TLR9-ს), რის გამოც ადგილი აქვს თანდაყოლილი იმუნური სისტემის გააქტივებას და ციტოკინების სეკრეციას, მათ შორის IL-12, TNF- α , TNF- β , IFN- α და IFN- γ [13].

LPS-იც თავის მხრივ, მოქმედებს რა TLRs-ზე (კერძოდ, TLR4-ზე), რომლებიც უხვად არიან ექსპრესირებული მონოციტ-მაკროფაგებზე და ნეიტროფილებზე, აგრეთვე ასტიმულირებენ TNF- α , IL-12, IL-6 და აზოტის ოქსიდის (NO) სეკრეციას. ეს უკანასკნელი სიმსივნური უჯრედების მიმართ მძლავრ ციტოსტატიკურ/ციტოლიტიკურ თვისებებს ავლენს.

ყურადსაღებია ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ კვლევებში E.coli-ს DNA-ს ადმინისტრაცია სუსტ რეაქციას იწვევდა TLR9-ით ტრანსფორმირებულ (ტრანსფექცია) HEK293 უჯრედებში. მაშინ, როდესაც E.coli-ს DNA-ს მოკლე SS ფრაგმენტები, რომელიც მიღებული იყო სონიკაცია/დენატურაციით, ახდენდა TLR9-ს მძლავრ აქტივაციას. ამ ფაქტის ასახსნელად შეიძლება ითქვას, რომ საფარაუდოდ, სონიკაციის დროს ხდება დნმ-ს დაშლა CpG-ს პატარა SS ფრაგმენტებად, რომლებიც უშუალოდ იწვევენ TLR9-ს სტიმულაციას და შესაბამისი იმუნური რეაქციების გააქტივებას [18].

ჩვენს მიერ შესწავლილი პრეპარატის, E.coli-ის ფაგოლიზატის შემთხვევაშიც, აქტიურ კომპონენტს, LPS-თან ერთად, სავარაუდოდ, ფაგებით ლიზირების/სონიკაციის შედეგად მიღებული ბაქტერიული CpG ODN ფრაგმენტები უნდა წარმოადგენდნენ. თუმცა, ამ ფაქტის დადგენა აუცილებლად მოითხოვს დამატებით კვლევებს.

რაც შეეხება ბაქტერიული პრეპარატით მრავალჯერადი ვაქცინაციის შემდეგ სიმსივნური ზრდის პროგრესულ მატებას, სიმსივნის ზრდის ინჰიბირების პროცენტის და იმუნური პარამეტრების IL-12 და IFN- γ კონცენტრაციის დაქვეითებას, სავარაუდოდ გამოწვეული უნდა იყოს იმუნური სისტემის გამოფიტვით [17]. ჩვენს მოსაზრებას ადასტურებს მთელი რიგი კვლევები, სადაც ნაჩვენებია, რომ TLR4 ლიგანდების სისტემატური სტიმულაცია ხელს უწყობს სიმსივნურ ზრდას [5].

ამგვარად, შეიძლება ითქვას, რომ E.coli-ის ფაგოლიზატი ავლენს იმუნომოდულატორულ თვისებებს და ექსპერიმენტში ერლინის კარცინომიან ლაბორატორიულ თაგვებში იწვევს ავთვისებიანი ზრდის შეფერხებას. პრეპარატის მოქმედების მექანიზმი ჩვენი აზრით უკავშირდება ფაგოლიზატის შემადგენლობაში არსებულ სპეციფიკურ მოლეკულურ სტრუქტურებს, პატერნებს, რომლებიც ავლენენ სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედების TLRs-ზე მძლავრ და ეფექტურ ზემოქმედებას, შესაბამისად, ციტოკინების IL-12 და IFN- γ სეკრეციას, თანდაყოლილი და სავარაუდოდ შეძენილი იმუნური რეაქციების გაძლიერებას.

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. Cavallo F. et al. – Immune events associated with the cure of established tumors and spontaneous metastases by local and systemic IL-12// *Cancer Res.*, 1999, #59, 414-421.
3. Gambashidze K. et al. – 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, #1(202), 42-47.
4. Hiscox S., Jiang W. – Interleukin-12, an emerging anti-tumour cytokine// *In Vivo*, 1997, #1, 125-132.
5. Huang B. et al. – Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance// *Cancer Res.*, 2005, #65(12), 5009-5014.
6. Huang B. et al. – *Listeria monocytogenes* promotes tumor growth via tumor cell toll-like receptor 2 signaling// *Cancer Res.*, 2007, #67(9), 4346-4352.
7. Iwasaki A., Medzhitov R. – Toll-like receptor control of the adaptive immune responses// *Natl. Immunol.*, 2004, #5(10), 987-995.
8. Krieg A. – Development of TLR9 agonists for cancer therapy// *J. Clin. Invest.*, 2007, #117(5), 1184-1194.
9. Lee S. et al. – The regulation and biological activity of interleukin 12// *Leuk Lymphoma*, 1998, #29, 427-438.
10. Ngai P. et al. – Gamma interferon responses of CD4 and CD8 T-cell subsets are quantitatively different and independent of each other during pulmonary *Mycobacterium bovis* BCG infection// *Infect. Immunol.*, 2007, #75(5), 2244-2252.
11. Pasare C., Medzhitov R. – Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity// *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2005, #560, 11-18.
12. Sheblyakov D. et al. – Toll-like receptors (TLRs): The role in tumor progression// *Acta Naturae*, 2010, #2(3), 21-29.
13. Shirota H., Klinman D. – Recent progress concerning CpG DNA and its use as a vaccine adjuvant// *Expert Rev. Vaccines*, 2014, #13, 299-312.

14. Stockfleth E. et al. – The use of Toll-like receptor-7 agonist in the treatment of basal cell carcinoma: an overview// Br. J. Dermatol., 2003, #149, Suppl. 66, 53-56.
15. Sun Y. et al. – Vaccination with IL-12 gene-modified autologous melanoma cells: preclinical results and first clinical phase I study// Gene Ther., 1998, #5, 481-490.
16. Tutemeyer S. et al. – IFN-gamma enhances production of nitric oxide from macrophages via a mechanism that depends on nucleotide oligomerization domain-2// J. Immunol., 2006, #176(8), 4804-4810.
17. Yang Z. et al. – IL-12 upregulates TIM-3 expression and induces T cell exhaustion in patients with follicular B cell non-Hodgkin lymphoma// J. Clin. Invest., 2012, #122(4), 1271-1282.
18. Dalpke A. et al. – Activation of Toll-Like Receptor 9 by DNA from Different Bacterial Species// Infection and Immunity, 2006, #74(2), 940-946.



ზ.დაბრუნდაშვილი, დ.ბახტურიძე, კ.მარდალეიშვილი
თავისა და კისრის კიბოს მეტასტაზირების ტოპოგრაფიული
თავისებურებანი პრაქტიკულ ონკოლოგიაში

ონკოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი, თბილისი, საქართველო

Z.DABRUNDASHVILI, D. BAKHTURIDZE, K. MARDALEISHVILI
TOPOGRAPHIC FEATURES OF METASTASIS IN MALIGNANT TUMORS OF THE HEAD
AND NECK

Oncological Research Center of Georgia, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Metastases in the neck occur mostly due to a primary tumor in the head and neck region. Surgical treatment of the neck is the treatment of choice for resectable disease i.e. various types of neck dissections. In current oncology practice there is great emphasis on organ-saving and function saving procedures that suit to the head and neck region too. Selective neck dissections are in common practice in cancer clinics due to the good understanding of the patterns of metastatic spread to various neck levels. This publication emphasizes on the need for adapting the internationally accepted classification of neck lymphnodes in oncology practice.

ანატომიური მიდამოს მიხედვით, კისრის ლიმფური კვანძები შემდეგ ჯგუფებად იყოფა: ნიკაბქვეშა, ყბისქვეშა, ზედა, შუა და ქვედა საუღლე, ლავიწზედა, ტრაქეის წინა, ტრაქეის ირგვლივ მდებარე, აგრეთვე კისრის გვერდითი სამკუთხედის ლიმფური კვანძები. კლინიკურ პრაქტიკაში ხშირად გვხვდება არასწორი ტერმინები, როგორცაა კისერ-ლავიწზედა ლიმფური კვანძები, კისერ-ლავიწზედა ზონა. ლავიწზედა ზონა წარმოადგენს კისრის ნაწილს, ამიტომ ეს ტერმინები, თავისი შინაარსით, აღნიშნავენ კისერ-კისრის ლიმფურ კვანძებს და კისერ-კისრის ზონას . და ეს მიუხედავად იმისა, რომ ყოფილი საბჭოთა კავშირისა და აღმოსავლეთ ევროპაში ზოგიერთ ქვეყანაში უკვე კარგა ხანია გამოიყენება ლიმფური კვანძების დონეების მიხედვით კლასიფიკაცია. ყველაზე ფართოდ აღიარებულია ამერიკის კიბოსთან ბრძოლის გაერთიანებული კომიტეტისა (American Joint Committee on Cancer, AJCC) და ამერიკის ოტორინოლარინგოლოგიისა და თავისა და კისრის ქირურგიის აკადემიის (American Academy of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, AAOHNS) მიერ 2001 წელს შემოღებული კლასიფიკაცია, რომელიც მასუხობს კლინიკის თანამედროვე მოთხოვნებს, მოხერხებული და ადვილად დასამახსოვრებელია.

ლიმფურ კვანძებზე ავთვისებიანი სიმსივნის გავრცელება პირველად აღწერა H. F. Le Dran-მა (1685-1770). 1840 წელს A. Cooper-მა გამოიკვლია ლიმფური სადინარები ძუძუს კიბოს დროს და დაადასტურა მათში სიმსივნური უჯრედების არსებობა, ანუ სიმსივნის მეტასტაზირება