

МЕХАНИЗМЫ АНТИБЛАСТОМНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ПРОБИОТИКА, ПРОДУЦИРУЮЩЕГО ИНТЕРФЕРОН

Н.В. Литвяков¹, Н.В. Чердынцева¹, В.А. Белявская²

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН¹

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Новосибирская область²

В настоящее время показано, что при пероральном введении интерфероны способны оказывать иммуномодулирующее и терапевтическое действие (противовирусное и антибластомное) (Tomprkins W.A., 1999). Это открывает перспективы для создания пероральных форм интерферона. В ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово, Новосибирская обл.) получен рекомбинантный штамм *B. subtilis* 2335pMBM105, в который введена генетическая информация, кодирующая синтез ИФН- α человека. На основе этого штамма, способного продуцировать интерферон- α *in vitro* и *in vivo* в тонком кишечнике, создан пробиотический препарат субалин (Белявская В.А., 1992). Препараты на основе живых рекомбинантных бактерий, продуцирующих интерферон, обеспечивают пролонгированный синтез интерферона вблизи иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки кишечника и защиту лекарственной субстанции от деградирующего влияния протеолитического содержимого ЖКТ. Субалин обладает способностью индуцировать в организме синтез эндогенных цитокинов (ИФН- α и γ , ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-4). Нами была показана противоопухолевая и антимагастатическая активность субалина, а также его способность повышать эффективность цитостатической терапии экспериментальных опухолей (Чердынцева Н.В. и др., 1997, 2001). В настоящей работе проводилось исследование механизмов антибластомного и химиомодулирующего действия субалина.

В работе использовались половозрелые мыши обоего пола разводки питомника НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН следующих линий: C57Bl/6j (H-2b), DBA/2j (H-2d), гибриды F1 CBAxС57Bl/6j, а также мыши BALB/c, несущие мутацию *nude*, характеризующиеся врожденным отсутствием тимуса. В качестве модели экспериментального злокачественного роста использова-

ли карциному Льюиса (LLC). Субалин мышам вводили перорально по $5 \cdot 10^8$ микробных клеток в 0,5 мл воды. Определяли мембранотоксическую активность естественных киллерных клеток (ЕК клеток), цитостатическую и цитолитическую активность макрофагов (Мф), антипролиферативную активность супернатантов спленоцитов.

Субалин является препаратом интерферонового ряда. Известно, что интерфероны, помимо прямого цитотоксического и цитостатического действия на опухолевые клетки, способны повышать активность эффекторных клеток системы естественной резистентности организма. В настоящее время в качестве основных эффекторов системы естественной резистентности, осуществляющей противоопухолевую защиту организма, рассматриваются Мф и ЕК клетки, и можно полагать, что они играют важную роль в реализации антибластомного действия субалина. Курсовое введение субалина мышам с карциномой легких Льюиса приводило к существенному усилению цитостатического действия макрофагов на тест-клетки мастоцитомы Р-815. Кроме того, повышалась антипролиферативная и цитолитическая активность в отношении сингенных клеток карциномы легких Льюиса, что указывает на участие макрофагов в реализации антибластомного действия субалина. Если ингибировать функциональную активность макрофагов у мышей с помощью каррагенана, отмечается существенная стимуляция интенсивности метастазирования и увеличения размеров метастатических колоний в легких по сравнению с показателями животных, которым вводили только субалин и не ингибировали активность макрофагов. Эти результаты дают основания считать, что антимагастатическое действие субалина обусловлено противоопухолевой активацией макрофагов.

Курсовое введение субалина мышам с карциномой легких Льюиса привело на 10-е сут к существенному повышению естественной киллерной активности спленоцитов. Интересен тот факт, что стимуляция метастазирования LLC при введении ингибитора макрофагов мышам, получавшим субалин, сочетается с ингибицией роста первичной опухоли, и это ассоциировано с повышением естественной киллерной активности спленоцитов на фоне снижения активности Мф. Эти данные приводят к выводу, что ингибирующее действие субалина на рост первичной опухоли обусловлено противоопухолевой активацией ЕК клеток. Нам не удалось выявить ингибирующего действия субалина на рост карциномы легких Льюиса, перевитой бестимусным мышам *pude*, что свидетельствует о вовлечении Т-системы в его антибластный эффект. Эти механизмы могут вносить вклад в усиление антибластного эффекта при сочетанном использовании цитостатических препаратов и субалина.

Наши исследования показали, что субалин изменял функциональное состояние перитонеальных макрофагов мышей с карциномой легких Льюиса, подвергавшихся цитостатической терапии, восстанавливая их способность оказывать антипролиферативное действие на опухолевые клетки-мишени, которая практически отсутствовала у макрофагов мышей, леченных циклофосфаном. Мы оценили противоопухолевое действие на циклофосфан-резистентную комбинацию субалина и циклофосфана по сравнению с одним субалином. Циклофосфан, изначально не оказывающий антиметастатического эффекта на клетки резистентной LLC, в комбинации с субалином начинает проявлять антиметастатическое действие. Это свидетельствует о том, что субалин повышает чувствительность клеток метастатических колоний к циклофосфану, то есть проявляет химиосенсибилизирующие свойства.