

креатиту зменшується, а за гострого аргінінового панкреатиту, корегованого згодовуваною лляною олією, — зростає ( $p < 0,05$ ).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Чернобровий В. М.* Роль шлункової секреції в патогенезі хронічного панкреатиту / В. М. Чернобровий, І. В. Феджага // Буковинський медичний вісник. – 2008. – № 1 (12). – С. 156–162.

2. *Konturek S. J.* Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control / S. J. Konturek, J. Pepera, K. Zabielski [et al.] // Journal of Physiology and Pharmacology. – 2003. – Vol. 54, N 3. – P. 293–317.

3. *Привроцька І. Б.* Жиринокислотний склад ліпідів крові за гострого аргінінового панкреатиту у шурів / І. Б. Привроцька, О. С. Покотило // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2011. – № 4. – С. 19–24.

4. *Coleman R. A.* Mammalian triacylglycerol metabolism: synthesis, lipolysis, and signalling / R. A. Coleman, D. G. Mashek // Chemical Reviews. – 2011. – Vol. 111, N 10. – P. 6359–6386.

5. *Guo Y.* Lipid droplets at a glance / Y. Guo, K. R. Cordes, R. V. Farese [et al.] // Journal of Cell Science. – 2009. – Vol. 122, N 6. – P. 749–752.

6. *Іващук І. О.* Морфологічне та біохімічне обґрунтування деяких спо-

собів моделювання гострого деструктивного панкреатиту на дрібних лабораторних тваринах / І. О. Іващук, І. С. Давиденко, І. К. Морар // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – № 4 (38). – С. 40–45.

7. *Рівіс Й. Ф.* Кількісні хроматографічні методи визначення окремих ліпідів і жирних кислот у біологічному матеріалі / Й. Ф. Рівіс, Р. С. Федорук. – Львів : Сполом, 2010. – 109 с.

8. *Лопач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excel / С. Н. Лопач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Мартон, 2001. – 410 с.

УДК 577.115.3:636.92:616.37-036

О. О. Гопаненко

**ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД МОНОАЦИЛГЛЦЕРОЛІВ І ДІАЦИЛГЛЦЕРОЛІВ ПЛАЗМИ КРОВІ КРОЛІВ ЗА ГОСТРОГО АРГІНІНОВОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ**

Встановлено, що в плазмі крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту є тенденція до зростання вмісту суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцерами. За згодовування лляної олії в плазмі крові кролів з гострим аргініновим панкреатитом проявляється тенденція до зменшення концентрації наведених вище класів ліпідів. У жиринокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцерами плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту, корегованого згодовуваною лляною олією, зменшується відносний вміст мононенасичених жирних кислот, але зростає — поліненасичених. У жиринокислотному складі суміші моноацилгліцеролів із діацилгліцерами плазми крові кролів за гострого аргінінового панкреатиту, корегованого згодовуваною лляною олією, зменшується відносний вміст мононенасичених жирних кислот, але зростає — поліненасичених.

**Ключові слова:** кролі, панкреатит, моноацилгліцери, діацилгліцери, жирні кислоти.

UDC 577.115.3:636.92:616.37-036

О. О. Hopanenko

**FATTY ACID COMPOSITION OF MONOACYLGLYCEROLS AND DIACYLGLYCEROLS IN THE BLOOD PLASMA OF RABBITS WITH ACUTE ARGININE PANCREATITIS**

It was found that there is a tendency to increase the content of the mixture of monoacylglycerols and diacylglycerols in the blood plasma of rabbits with acute arginine pancreatitis. And there is a tendency to reduce concentration of the above mentioned classes of lipids in the blood plasma of rabbits with acute arginin pancreatitis. The relative content of saturated and monounsaturated fatty acids increases but polyunsaturated fatty acids reduced in the fatty acid composition of the mixture of monoacylglycerols and diacylglycerols in the blood plasma of rabbits with acute arginine pancreatitis. In the fatty acid composition of the mixture of monoacylglycerols and diacylglycerols the relative content of monounsaturated fatty acids reduced but polyunsaturated fatty acids grows in the blood plasma of rabbits with acute arginine pancreatitis corrected by the linseed oil.

**Key words:** rabbits, pancreatitis, monoacylglycerols, diacylglycerols, fatty acids.

УДК 616-006-085:615.37

О. І. Горбач

Н. М. Храновська, канд. біол. наук,

О. В. Скачкова,

Р. І. Сидор

В. К. Позур, д-р біол. наук, проф.

## ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ХІМІОІМУНОТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН І НИЗЬКИХ ДОЗ ДОКСОРУБІЦИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Національний інститут раку, Київ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

### Вступ

Імуноterapia сьогодні вважається перспективним напрямом підвищення ефективності

лікування хворих на злоякісні новоутворення. Проте результати клінічних випробовувань класичних методів імунотерапії залишаються незадовільними,

що ставить перед дослідниками завдання пошуку нових підходів до підвищення її ефективності [1]. Останнім часом активно розвивається напрям комбі-

нованої хіміоімунотерапії (ХІТ), зокрема поєднання вакцино-терапії на основі дендритних клітин (ДК) і низьких доз хіміопрепаратів [2; 3]. Хіміотерапія та імунотерапія раніше, як правило, розглядалися як не пов'язані або, частіше, як антагоністичні форми лікування, але нині все більше уваги приділяють поєднанню цих двох підходів [4; 5].

Хіміопрепарати застосовують у метрорномному режимі, що включає використання медикаментів низькими дозами щодня або кілька разів на тиждень протягом тривалого часу [6]. Низькі дози хіміопрепаратів істотно впливають на мікрооточення пухлини за рахунок антиангіогенного ефекту, а не на проліферативну активність пухлинних клітин [7]. Показано, що під впливом низьких доз хіміопрепаратів відбувається зменшення популяції CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> клітин, які чинять імуносупресорну дію, внаслідок чого може значно посилюватися протипухлинний вплив вакцини [8]. Виходячи з цього, розробка ефективної схеми ХІТ є актуальною проблемою сучасної онкології.

**Метою** дослідження було розробити схему комбінованої ХІТ на основі ДК-вакцини та низьких доз доксорубіцину в експерименті та дослідити її вплив на ріст перещепленої пух-

лини і стан імунної системи мишей-пухлиноносіїв.

### Матеріали та методи дослідження

В експерименті використано 50 мишей лінії СВА, самці масою 18–22 г віком 1,5–2 міс., розведення віварію Національного інституту раку. Всі процедури з тваринами проводили з дотриманням принципів гуманності, викладених у директиві Ради Європейського Союзу 86/609/ЄС «Про зближення законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей» від 24 листопада 1986 р.

Як експериментальну пухлинну модель використовували лінію пухлинних клітин саркома-37 (С-37). Клітини вводили внутрішньом'язово в концентрації  $2 \cdot 10^6$  клітин на тварину. В експерименті було застосовано два режими метрорномного введення доксорубіцину (рис. 1).

Тварини були розподілені на такі групи:

- контрольна група (тварини з перещепленою С-37);
- ДК1 (тварини з С-37, що отримували тільки ДК-вакцину на 15, 18-ту та 22-гу добу після перещеплення пухлини);
- ДК2 (тварини з С-37, що отримували тільки ДК-вакцину

на 23-тю, 26, 30-ту добу після перещеплення пухлини);

— DOX1 (тварини з С-37, що отримували доксорубіцин (доза 0,2 мг/кг) на 7, 8-му, 9, 10 та 11-ту добу після перещеплення пухлини);

— DOX2 (тварини з С-37, що отримували доксорубіцин (доза 2 мг/кг) на 7-му, 10, 13, 16, 19-ту добу після перещеплення пухлини);

- DOX1+ДК1 (рис. 1, а);
- DOX2+ДК2 (рис. 1, б).

ДК-вакцину вводили внутрішньовенно,  $0,2 \cdot 10^6$  ДК на тварину, починаючи з 15-ї або 23-ї доби після перещеплення пухлини, тричі з інтервалом 3–4 доби (див. рис. 1). Протягом експерименту проводили заміри об'єму первинної пухлини у трьох проєкціях з інтервалом у 2–3 доби, починаючи з 10-ї доби після перещеплення пухлинних клітин, та визначали її об'єм за формулою:

$$V = 0,52D^3, \quad (1)$$

де  $V$  — об'єм пухлини; 0,52 — коефіцієнт;  $D$  — діаметр пухлини, мм.

На 35-ту добу після перещеплення С-37 тварин девіталізували, брали біологічний матеріал для подальших імунологічних досліджень.

*Отримання ДК-вакцини.* Як джерела ДК використовували спленоцити інтактних сингенних

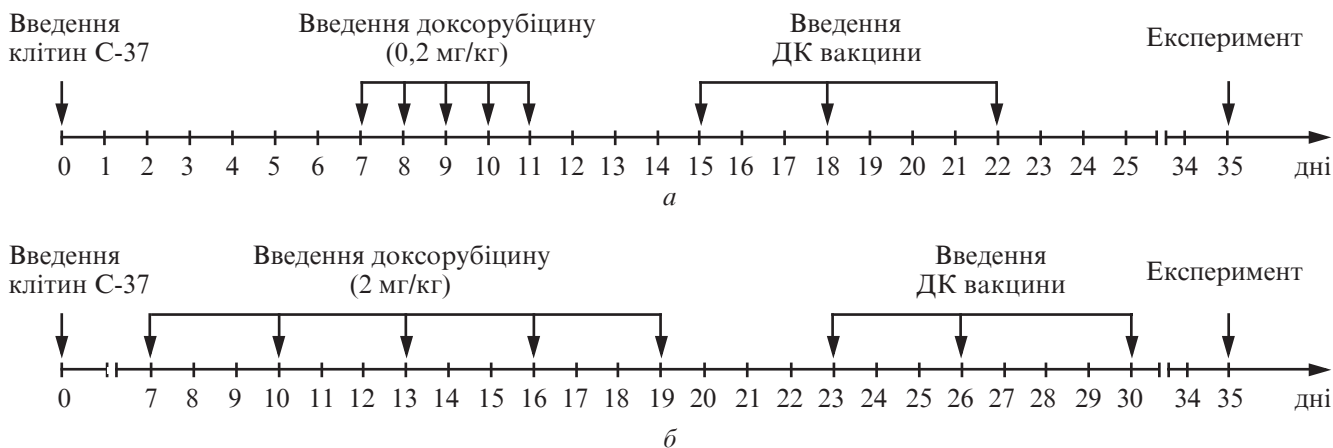


Рис. 1. Схема експерименту: а — схема ХІТ з доксорубіцином дозою 0,2 мг/кг; б — схема ХІТ з доксорубіцином дозою 2 мг/кг

мишей. Дендритні клітини отримували за методикою [10] з деякими модифікаціями. Усі маніпуляції з клітинами проводили з дотриманням правил асептики. Суспензію спленоцитів у концентрації  $5 \cdot 10^6$ /мл інкубували при  $37^\circ\text{C}$  і  $5\%$   $\text{CO}_2$  протягом доби в повному культуральному середовищі RPMI-1640. Клітини концентрували шляхом центрифугування протягом 15 хв при 1000 об/хв на градієнті щільності  $14,5\%$  метризаміду. «Навантажували» ДК пухлинним антигеном так: клітини інкубували в концентрації  $1 \cdot 10^6$ /мл у середовищі RPMI-1640 протягом 4 год при  $37^\circ\text{C}$  і  $5\%$   $\text{CO}_2$  в присутності механохімічно активованих ліофілізованих пухлинних клітин. Потім ДК відмивали, доводили концентрацію до  $1 \cdot 10^6$ /мл і використовували як ДК-вакцини.

**Імунологічні методи.** Кількість активованих лімфоцитів селезінки окремих субпопуляцій визначали з використанням проточного цитофлуориметра та моноклональних антитіл (МкАТ) анти-CD69, -CD54 FITC (BD, США).

Функціональну активність природних кілерних клітин (ПКК) і цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ) селезінки мишей оцінювали з використанням проточного цитофлуориметра. Як неспецифічні клітини-мішені використовували лімфому мишей ОН-1, отриману з трансплантованої лімфоми, індукованої *B. megaterium*. Як специфічні клітини-мішені використовували клітинну лінію саркоми-37.

Показник фагоцитарної активності (ФА) спленоцитів визначали за допомогою проточної цитометрії на основі оцінки відносної кількості спленоцитів, що фагоцитували бактерії *St. aureus*, мічені флуоресцеїна-ізоціанатом (ФІЦ) [9].

Здатність спленоцитів до продукції активних форм кисню (АФК) визначали за допомо-

гою проточної цитометрії в реакції взаємодії дигідрородаміну 123 (ДГР 123) з перекисом водню і пероксинітритом, внаслідок якої утворюється флуоресцентна сполука (ділянка зеленого спектра). В результаті аналізу отримували показники спонтанної та стимульованої флуоресценції та розраховували коефіцієнт стимуляції ( $k = \text{стимул. флуор.} / \text{спонт. флуор.}$ ) окремо для нейтрофілів і моноцитів.

Усі проточноцитометричні дослідження проводили на приладі FACS Calibur ("Becton Dickinson", США), який обладнаний двома лазерами (довжиною хвилі 488 та 625 нм) з використанням програми CellQuest-PRO для аналізу даних.

Статистичну обробку даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента для параметричних даних і критерію Манна — Уїтні для непараметричних даних. Для аналізу об'єму первинної пухлини використовували дисперсійний аналіз для повторних вимірів.

Дослідження виконували в рамках науково-дослідної роботи Національного інституту раку України за темою «Розробити метод специфічної та неспецифічної імунотерапії в експерименті та визначити показання до його застосування в комплексному лікуванні хворих на злоякісні новоутворення» (шифр теми — В.Н.14.01.07.122-10, № державної реєстрації 010U002206, 2010–2012 рр.).

### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що монотерапія DOX2 та комбінована ХІТ сприяють достовірному зменшенню об'єму первинної пухлини у тварин порівняно з контролем (рис. 2). Максимальний пригнічувальний вплив на ріст пухлини було зареєстровано у тварин, що одержували комбіновану ХІТ. Так, у тварин, які отримували ХІТ за схемою DOX1+

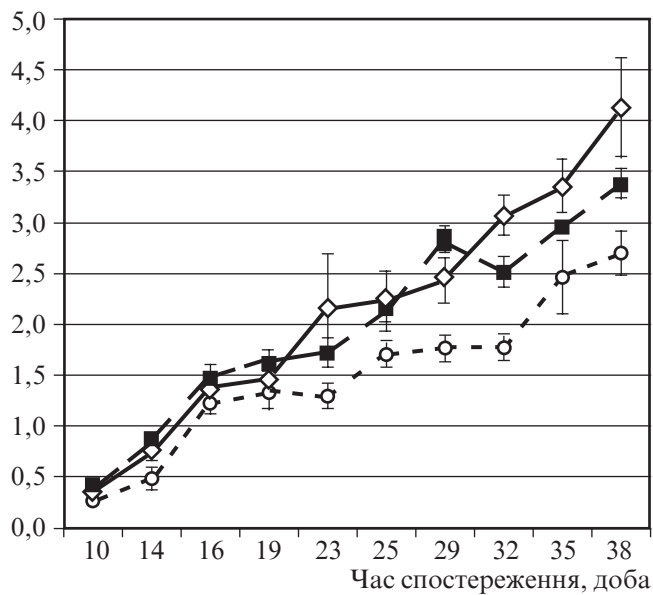
+ДК1, зафіксовано достовірне зменшення об'єму пухлини порівняно як з контролем ( $p = 0,007$ ), так і монотерапією ДК1 ( $p = 0,001$ ) та DOX1 ( $p = 0,007$ ). Схожу тенденцію спостерігасмо у тварин, що одержували ХІТ за другою схемою — DOX2 + ДК2, у яких також відмічено статистично достовірне зменшення об'єму пухлини як порівняно з контролем ( $p = 0,001$ ), так і монотерапією ДК-вакциною ( $p = 0,00037$ ) і DOX дозою 2 мг/кг ( $p = 0,011$ ). У тварин, що одержували ДК1, ДК2 та DOX1, не спостерігали статистично достовірного зменшення об'єму первинної пухлини.

Відповідно до одержаних даних, застосування двох схем ХІТ, а саме DOX1+ДК1 та DOX2+ДК2, однаковою мірою підвищує протипухлинну ефективність ДК-вакцини. Разом із тим відомо, що хіміотерапія не тільки сприяє елімінації регуляторних клітин-супресорів, але спричинює також певні негативні ефекти, а саме здатна негативно впливати на стан імунної системи. Тому для розробки найбільш ефективної схеми комбінованої ХІТ й обґрунтування рекомендацій для застосування в клініці ми дослідили стан імунної системи тварин-пухлиноносіїв після застосування комбінованої ХІТ.

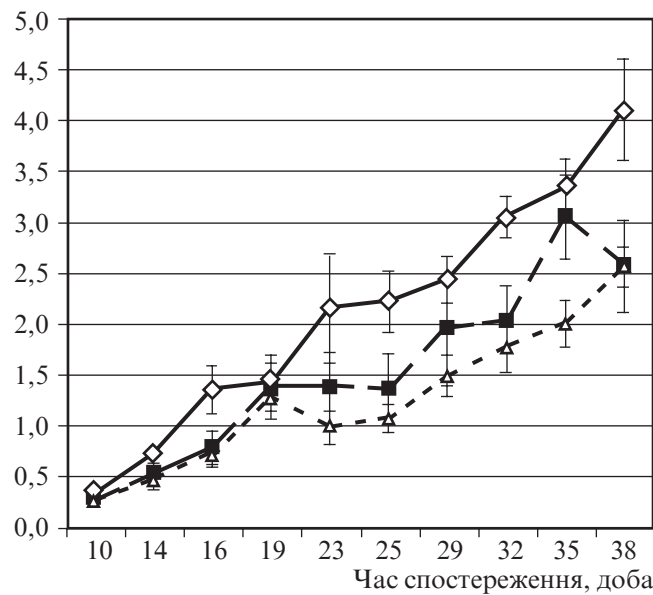
Протипухлинна імунна відповідь залежить від функціонування як природної ланки імунітету (макрофаги та ПКК), так і специфічної ланки імунітету (цитотоксичні Т-лімфоцити та плазматичні клітини). Тому наступним завданням було дослідити цитотоксичну активність (ЦА) Т-лімфоцитів щодо алогенних клітин-мішеней С-37 і ЦА ПКК — щодо сингенних пухлинних клітин ОН-1.

Результати досліджень показали, що підвищення ЦА щодо сингенних клітин-мішеней спостерігали у тварин усіх груп,

Об'єм пухлини, см<sup>3</sup>



Об'єм пухлини, см<sup>3</sup>



◇ Контрольна група      ■ DK1      ○ DOX1+DK1      △ DOX2+DK2

Рис. 2. Об'єм пухлини у мишей лінії СВА із саркомою-37, що одержували комбіновану хіміотерапію

найбільш істотно збільшувався цей показник у тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX1+DK1, — до  $(59,33 \pm 9,00)$  проти  $(38,33 \pm 3,67)$  % у контролі ( $p=0,004$ ). У тварин, які отримували ХІТ за схемою DOX2+DK2, також відмічено статистично достовірне збільшення ЦА — до  $(48,67 \pm 2,60)$  % ( $p=0,049$ ) порівняно з контролем.

При взаємодії ефекторних клітин з алогенними клітинами-мішенями відмічено статистично достовірне підвищення ЦА лише у тварин, що отримували ХІТ за схемою DOX1+DK1, — до  $(48,67 \pm 5,33)$  проти  $(29,67 \pm 4,10)$  % у контрольній групі ( $p=0,018$ ).

Як ранній маркер проліферації лімфоцитів використовували рівень експресії антигену CD69 на поверхні клітин. Виявлено, що кількість CD69<sup>+</sup>-клітин збільшується у 4 рази в групі тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX1+DK1 порівняно з групою тварин, що не отримувала терапію ( $p=0,017$ ). У тварин, які отримували ХІТ за схемою DOX2+DK2, не відмічено статистично достовір-

них змін у кількості CD69<sup>+</sup>-клітин порівняно з контрольною групою.

Здатність клітин до діapedезу визначали за експресією молекули CD54 (ICAM-1) на поверхні клітин селезінки. Як відомо, молекула ICAM-1 експресується на поверхні Т-, В-лімфоцитів, макрофагів і ДК і, зв'язуючись з LFA, що експресується на поверхні ендотеліоцитів, сприяє проникненню клітин у місце запалення з кров'яного русла. У тварин, що одержували комбіновану терапію за схемою DOX1+DK1, відмічено збільшення на 10 % кількості клітин, які експресують CD54 на своїй поверхні, порівняно з групою тварин, що не одержували терапію. Разом із тим, у тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX2+DK2, не відмічено істотних змін у кількості CD54<sup>+</sup>-клітин у селезінці порівняно з контрольною групою.

Фагоцитарна активність нейтрофілів і моноцитів є важливою характеристикою природної ланки протипухлинного імунітету. Після проведеного лікування ми спостерігали знач-

не збільшення ФА нейтрофілів і моноцитів у тварин, що отримували комбіновану терапію за схемою DOX1+DK1. При цьому істотних змін ФА фагоцитів у тварин, у яких застосовували ХІТ за схемою DOX2+DK2, не спостерігали. Так, ФА нейтрофілів у тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX1+DK1, збільшується на 16 % порівняно з контрольною групою ( $p=0,044$ ). Також у даній групі статистично достовірно збільшувалася ФА моноцитів — до  $(51,00 \pm 9,05)$  проти  $(7,67 \pm 2,85)$  % у контролі ( $p=0,003$ ).

Головну роль у функціональній активності фагоцитів відіграє кисневий вибух, внаслідок якого генеруються активні форми кисню в системі НАДФН-оксидази [9]. Статистично достовірну відмінність продукції активних форм кисню зафіксовано тільки у тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX1+DK1, а у тварин, у яких застосовували іншу схему ХІТ, істотних відмінностей досліджуваного показника порівняно з контрольними значеннями не спостерігали (рис. 3).

Так, коефіцієнт стимуляції продукції активних форм кисню нейтрофілами у тварин, що одержували ХІТ за схемою DOX1+ДК1, збільшується на 77 % відповідно до контрольної групи ( $p=0,046$ ). Аналогічно збільшувався коефіцієнт стимуляції у моноцитів на 63 % порівняно з групою тварин, що не одержували лікування ( $p=0,05$ ).

Отже, застосування низьких доз доксорубіцину сприяє підвищенню ефективності ДК-вакциноterapiї, результатом чого є достовірне зменшення первинного об'єму перещепленої пухлини. Доза доксорубіцину 0,2 мг/кг не має негативного впливу на функціональний стан імунної системи, навпаки, деякою мірою навіть підсилює функціональну активність клітин імунної системи.

Таким чином, запропонована схема ХІТ показала високу

протиухлинну активність та імуномодуючу дію на організм пухлиноносія, що свідчить про доцільність її використання у подальших клінічних дослідженнях з метою профілактики розвитку рецидивів і метастазів.

### Висновки

1. Комбінована ХІТ на основі ДК-вакцини та низьких доз доксорубіцину має суттєвий протиухлинний ефект при її застосуванні у тварин із перещепленою пухлиною.

2. Ескалація дози доксорубіцину не призводить до підвищення ефективності ХІТ. Найбільш оптимальним є комбінування ДК-вакцини та доксорубіцину дозою 0,2 мг/кг.

3. Використання доксорубіцину дозою 0,2 мг/кг у схемі ХІТ сприяє підвищенню функціональної активності імунної системи тварин-пухлиноносіїв, а саме

фагоцитарної та цитотоксичної активності клітин-ефекторів. Доза доксорубіцину 2 мг/кг є імуносупресивною.

4. Одержані результати є підґрунтям для подальших досліджень ефективності застосування комбінованої ХІТ у лікуванні злоякісних новоутворень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Finn O. J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer / O. J. Finn // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23 (8). – P. viii6–viii9.

2. Immunomodulatory effects of cyclophosphamide and implementations for vaccine design / A. Sistigu, S. Viaud, N. Chaput [et al.] // *Semin Immunopathol.* – 2011. – Vol. 33. – P. 369–383.

3. Slovin S. Chemotherapy and immunotherapy combination in advanced prostate cancer / S. Slovin // *Clinical Advances in Hematology & Oncology.* – 2012. – Vol. 10 (2). – P. 90–100.

4. Autophagy-Dependent Anticancer Immune Responses Induced by Chemotherapeutic Agents in Mice / M. Michaud, I. Martins, A. O. Sukkurwala [et al.] // *Science.* – 2011. – Vol. 334. – P. 1573–1577.

5. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy / L. Apetoh, F. Ghiringhelli, A. Tesniere [et al.] // *Nature Medicine.* – 2007. – Vol. 13 (9). – P. 1050–1059.

6. Чубенко В. А. Перспективные методы лечения злокачественных новообразований / В. А. Чубенко // *Практическая онкология.* – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 228–234.

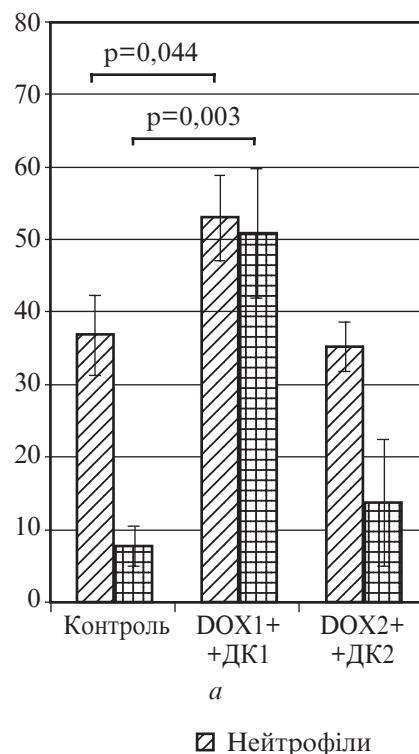
7. TRAIL and Doxorubicin Combination Induces Proapoptotic and Antiangiogenic Effects in Soft Tissue Sarcoma In vivo / Wang Suizhao, Ren Wenhong, Liu Jeffery [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16 (9). – P. 2591–2604.

8. Penel N. Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: After 10 years of experience, where do we stand and where are we going? / N. Penel, A. Adenis, G. Bocci // *Critical Reviews in Oncology / Hematology.* – 2012. – Vol. 82 (1). – P. 40–50.

9. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека : пособие для врачей-лаборантов / Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин, А. В. Симонова [и др.]. – М., 2001. – 56 с.

10. The Surface Phenotype of dendritic cells Purified from mouse thymus and Spleen i Investigation of the CD8 Expression by a Subpopulation of Dendritic cells / D. Vremec, M. Zobras, R. Scollay [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1992. – Vol. 176. – P. 47–58.

Відносна кількість фагоцитуючих клітин, %



Коефіцієнт стимуляції

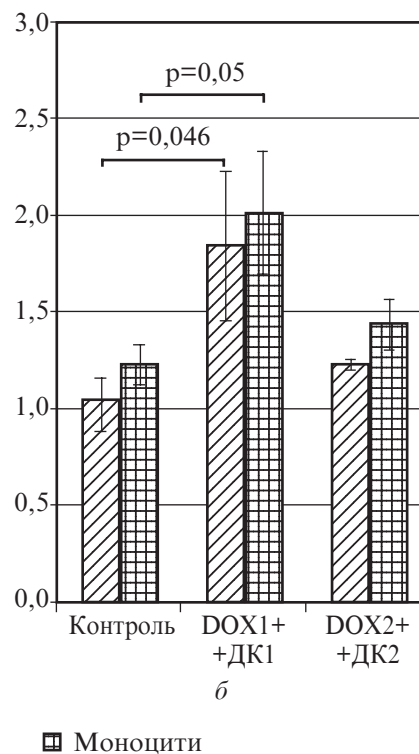


Рис. 3. Показники неспецифічної резистентності клітин селезінки: а — фагоцитарна активність; б — коефіцієнт стимуляції продукції активних форм кисню

УДК 616-006-085:615.37

О. І. Горбач, Н. М. Храновська, О. В. Скачкова, Р. І. Сидор, В. К. Позур

#### ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ХІМІОІМУНОТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН І НИЗЬКИХ ДОЗ ДОКСОРУБІЦИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Досліджено протипухлинну та імуномодулюючу активність хіміоімунотерапевтичного режиму із застосуванням вакцини на основі дендритних клітин і низьких доз доксорубіцину у мишей лінії СВА з саркомою-37. Встановлено, що схема комбінованої терапії на основі ДК-вакцини та доксорубіцину дозою 0,2 мг/кг сприяє суттєвому зменшенню об'єму первинної пухлини у тварин з перещепленою пухлиною. Використання даного терапевтичного режиму сприяє підвищенню функціональної активності імунної системи тварин-пухлиноносіїв, а саме фагоцитарної та цитотоксичної активності клітин-ефекторів. Збільшення дози доксорубіцину до 2 мг/кг не сприяє підвищенню протипухлинної ефективності хіміоімунотерапії, але разом з тим має імуносупресивну дію. Одержані результати вказують на доцільність комбінування хіміо- та імунотерапевтичних методів при розробці більш ефективних підходів для профілактики рецидивів і метастазів у хворих на злоякісні новоутворення після основного лікування.

**Ключові слова:** ДК-вакцина, доксорубіцин, хіміоімунотерапевтичний режим, комбінована терапія, саркома-37.

UDC 616-006-085:615.37

O. I. Gorbach, N. M. Khranovska, O. V. Skachkova, R. I. Sydor, V. K. Pozur

#### USING THE COMBINED CHEMO-IMMUNOTHERAPY BASED ON DENDRITIC CELLS AND LOW-DOSE DOXORUBICIN IN EXPERIMENT

The antitumor and immunomodulatory activity of chemoimmunotherapy regimen based on dendritic cells and low-dose doxorubicin has been investigated in CBA mice with sarcoma-37. We have found that scheme of combination therapy based on DC vaccine and doxorubicin at a dose of 0.2 mg/kg significantly contributes to the reduction of the primary tumor volume in animals with transplanted tumor. Application of this therapeutic regimen enhances the functional activity of the immune system of tumor-bearing animals, in particular phagocytic and cytotoxic activity of effector cells. We have found that the doxorubicin dose escalation up to 2 mg/kg doesn't improve the antitumor effect of chemo-immunotherapy immunosuppressive but nevertheless has immunosuppressive effects. The obtained results indicate the feasibility of combining chemo- and immunotherapeutic methods for developing more effective approaches for the prevention of recurrence in patients with malignant neoplasms after primary treatment.

**Key words:** DC vaccine, doxorubicin, chemo-immunotherapy regimen, combined therapy, sarcoma-37.

*Передплачуйте  
і читайте  
журнал*



## ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається  
у будь-якому передплатному  
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї