

сельскохозяйственного производства: материалы XVI Международной научно-практической конференции / Учреждение образования «Гродненский государственный аграрный университет». – Гродно, 2013. – С. 247-248.

4. Эффективность использования спорового пробиотического препарата в условиях СПК «Щучинагропродукт» Щучинского района Гродненской области / А. Н. Михалюк [и др.] // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы: сборник научных трудов. – Гродно: ГГАУ, 2013. – Том 20. – С. 189-196.

5. Эффективность использования препарата «Энатино» для профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта поросят / А. П. Свиридова [и др.] // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы: сборник научных трудов / Гродненский государственный аграрный университет. – Гродно, 2014. – Т. 25: Ветеринария. – С. 227-233.

6. Новое поколение пробиотических препаратов кормового назначения / Н. А. Ушакова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 184-192.

7. Cox, N. A. Minimization of Salmonella contamination on raw poultry / N. A. Cox, J. A. Cason, L. J. Richardson // Annual review of food science and technology. – 2011. – V. 2. – P. 75-95.

8. Probiotics/direct fed microbials for Salmonella control in poultry / G. Tellez [et al.] // Food Research International. – 2012. – V. 45. – P. 628-63.

УДК 615.371.012.6

## **КСЕНОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ – НОВАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ В МЕДИЦИНЕ И ВЕТЕРИНАРИИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

**В. Скоробогатко<sup>1</sup>, Я. Шенгаут<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> – ЗАО «Jakovo veterinarijos centras»;

<sup>2</sup> – Вильнюсский университет прикладных наук

г. Вильнюс, Литва

**Ключевые слова:** ксеногенные вакцины, антигены, онкология, иммунные реакции, вакциноterapia, иммунитет, иммуномодуляторы.

**Аннотация.** Проведен анализ использования ксеногенных вакцин для противоопухолевой терапии. Одним из перспективных подходов для профилактики и лечения опухолевых заболеваний является противоопухолевая вакцинация. С помощью вакцинации происходит усиление иммунного ответа цитотоксических клеток, которые способны количественно и качественно подавлять распространение рака противоопухолевой иммунной системой. Основной целью специфической иммунотерапии является стимуляция эффективного противоопухолевого иммунного процесса посредством увеличения количества в организме сенсibilизированных T-лимфоцитов, способных реагировать на опухолеассоциированные антигены.

## XENOGENEIC THERAPY – NEW BIOTECHNOLOGY IN MEDICINE AND VETERINARY (LITERATURE REVIEW)

V. Skorobohatko<sup>1</sup>, J. Šengaut<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ZAO «Jakovo veterinarijos centras»;

<sup>2</sup> – Vilnius University of Applied Sciences  
Vilnius, Lithuania

**Key words:** *xenogenic vaccines, antigens, oncology, immune reactions, vaccine therapy, immunity, immunomodulators.*

**Summary.** *The analysis of xenogenic vaccines for antitumor therapy was carried out. One of the advanced approaches for tumours prophylactic and treatment is antitumour vaccine. The immune response of cytotoxic cells is enhanced by vaccination, which can quantitatively and qualitatively suppress the spread of cancer antitumor. The main purpose of specific immune therapy is a stimulation of effective antitumor immune process by increasing sensibilized T-lymphocytes which react to tumor associated antigens.*

*(Поступила в редакцию 01.06.2023 г.).*

**Введение.** Многочисленными исследованиями установлено, что иммунная система способна распознавать и активно уничтожать онкогенные клетки. Одним из перспективных подходов к профилактике и к лечению опухолевых заболеваний является противоопухолевая вакцинация. Несмотря на разнообразие вакцин особое внимание привлекают противоопухолевые ксеногенные вакцины. Во-первых, опухолеассоциированные антигены разных видов имеют существенную степень гомологии. Во-вторых, установлено, что структурные отличия ксеногенных опухолеассоциированных антигенов от их гомологов в вакцинированном организме придают им дополнительную иммуногенность в индукции противоопухолевых иммунных реакций [6, 10]. Однако механизм иммуногенного действия ксеногенных вакцин менее изучен. Остаются вопросы относительно цитокиновой направленности индуцируемых ксеногенными опухолеассоциированными антигенами иммунных реакций в организме.

Различные типы клеток в зрелых и еще созревающих тканях обладают феноменальными физиолого-морфологическими особенностями. Как отмечают В. Я. Хрыщанович и др. [8], клеточная терапия является новой технологией, позволяющей использовать широкое разнообразие клеток в лечении целого ряда патологических состояний человека и животных. Клеточная трансплантация позволяет заменить поврежденную или утраченную ткань, восстанавливая таким образом пораженную функциональную активность.

**Цель работы** – провести литературный обзор современных достижений по использованию ксеногенной терапии при онкологических заболеваниях человека и животных.

**Материал и методика исследований.** Основная цель заключается в том, что с помощью вакцинации происходит усиление иммунного ответа цитотоксических клеток, которые способны количественно и качественно подавлять распространение рака противоопухолевой иммунной системой. Согласно имеющейся на данный момент информации, опухолеассоциированные антигены классифицируются таким образом: 1) кодируемые генами белки, принадлежащие к семействам MAGE, BAGE, GAGE, RAGE. Эти гены чаще всего экспрессируют только в изолированных от иммунной системы органах (MAGE, BAGE, GAGE – в семенниках, RAGE – в сетчатке глаза); 2) дифференцированные антигены (тирозидаза, Мелан-А/Март-1, gp100, gp75, p15), а также белки теплового шока (gp96, hsp70). Хотя эти антигены также экспрессируют в нормальных клетках, во многих случаях они способны индуцировать эффективный противоопухолевый эффект [7], ксеногенными опухолеассоциированными антигенами индуцирует иммунные реакции, опосредуемые преимущественно Т-хелперами 2-го типа. Следовательно, можно констатировать, что значимая роль в сдерживании развития опухолевого процесса может принадлежать опухолеспецифическим антителам. В данном случае в качестве цитотоксических эффектов могут выступать несущие Fc-рецепторы полиморфонуклеарные лейкоциты.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Иммунизация меланом клеточной вакциной, содержащей мышинные меланомные и карциномные опухолеассоциированные антигены приводила к существенному увеличению концентрации в сыворотке как ИФ-гамма, так и ИЛ-4 [14].

Возможность использования плазмидной ДНК и мРНК для индуцирования клеточного и гуморального иммунного ответа была показана еще в начале 1990-х годов [11]. Основными проблемами использования ДНК-вакцин является низкая трансфекция клеток *in vivo*, невысокая иммуногенность и возникает необходимость повторных бустерных вакцинаций достаточной высокими дозами ДНК. Основными проблемами использования мРНК является нестабильность молекулы. Как отмечают А. А. Горяев и др. [2], использование рекомбинантных ДНК- и РНК-вакцин имеют высокий потенциал. Это связано с простотой и универсальностью создания плазмид/РНК и технологического процесса, как правило, основанного на культивировании *E. coli*.

Перспективность применения ДНК-иммунизации состоит в том, что ДНК, которая кодирует чужеродные антигены, может быть встроена с подходящим промотером в бактериальный плазмид. Внутримышечное

введение этого комплекса вызывает в организме животного иммунную реакцию против антигена, кодируемой данной ДНК. Реакция очень сильная, т. к. бактериальная ДНК, в отличие от ДНК позвоночных, оценивается позвоночными животными как чужеродная, благодаря высокому содержанию в ней метилированных фрагментов CpG [1].

Иммунотерапия против уже развившейся опухоли – это более сложная задача. Например, в меланомах выявлено много опухолевых антигенов. В этом случае стимулируется выработка цитотоксических Т-лимфоцитов, специфических в отношении этих антигенов, что привело к полной или частичной ремиссии меланомы [1].

С открытием опухолевых антигенов и разработки методов формирования специфического иммунитета против них получил свое развитие подход к созданию противоопухолевой иммунотерапии [13]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что использование в качестве вакцины ксеногенных опухолевых клеток приводит к развитию иммунного ответа на собственную опухоль [9]. Основной целью специфической иммунотерапии, как отмечают М. А. Фельде и др. [4], является стимуляция эффективного противоопухолевого иммунного процесса посредством увеличения количества в организме сенсibilизированных Т-лимфоцитов, способных реагировать на опухолеассоциированные антигены (ОАА). Большинство ОАА представлено эволюционно консервативными молекулами. Следствием этого является высокая степень гомологии между ОАА человека и животных. С другой стороны, как указывают М. А. Фельде и др. [4], межвидовые отличия ОАА можно выгодно использовать при разработке противоопухолевых вакцин. Например, иммунизация мышей (C57BL6) ОАА человека позволяет предотвращать развитие в их организме меланомы [12].

За последние годы в вакцинологии сформировалось новое направление, основанное на принципе, когда в организм вводится не белок, а нуклеиновая кислота (ДНК или РНК). Это направление называют «генетической иммунизацией», «вакцинацией нуклеиновыми кислотами», «ДНК-вакцинацией» и связывают с этим направлением революционные изменения в вакцинологии ближайшего будущего [5].

Используя один и тот же плазмидный или вирусный вектор, можно создавать вакцины против различных инфекционных заболеваний, меняя только последовательность, кодирующую необходимые антигены. При этом отпадает необходимость манипулирования с патогенными вирусами и бактериями. ДНК-вакцины содержат структуры, распознаваемые системой врожденного иммунитета как чужие (CpG-олигонуклеотиды бактериальной нуклеиновой кислоты). Поэтому от них ожидают высокую иммунологическую эффективность [5].

До сих пор до конца не ясен механизм поглощения ДНК клетками. Выяснено, что лучше всего ДНК поглощается клетками поперечнополосатых мышц (скелетные мышцы, миокард). Регенерирующие мышцы включают ДНК более интенсивно, вследствие большей доступности миоцитов, когда межклеточные структуры в ткани еще не сформировались. После включения ДНК наблюдается длительный синтез антигена трансформированными клетками. В скелетных мышцах это продолжается 3-6 мес, в миокарде – 14-60 сут [5].

Разработаны методические подходы к вакцинотерапии различных опухолей при помощи различных рекомбинантных ДНК: 1) введение в организм (опухоль) ДНК, кодирующих раковые антигены; 2) активация антиген-представляющих клеток; 3) введение в раковые клетки генов цитокинов и иммуномодуляторов; 4) комбинированные подходы, которые заключаются в одновременном использовании векторных систем, кодирующих раковые антигены, гены «убийства» клетки и цитокины [5].

Несмотря на очевидные преимущества ксеногенной клеточной терапии, существуют ограничения и определенные опасности, связанные с ксенотрансплантацией, которые включают инфекционную трансмиссию, хирургические осложнения, иммунное отторжение, первичную дисфункцию трансплантата [8].

**Заключение.** Обзор научных исследований в области ксеногенной терапии показывает о возможности применения ксеногенной клеточной трансплантации и противоопухолевых ксеногенных вакцин для лечения целого ряда неизлечимых ранее заболеваний. Преимущества ксеногенных лечебных процедур состоят в том, что существует возможность адекватной интеграции и деятельность чужеродных клеток в организме и возможность создания банка трансгенных животных с определенными типами гистоструктур, которые в дальнейшем будут использованы для трансплантации.

В состав противоопухолевых вакцин входят определенные молекулы, которые распознают опухолевые клетки от здоровых и включают весь механизм иммунного ответа. Таким образом, противоопухолевые вакцины могут замедлить или полностью приостановить онкологический процесс, предотвратить заболевание и ликвидировать опухолевые клетки. Полученные методами ДНК рекомбинантные белки имеют невысокую иммуногенность. Следовательно, необходима дальнейшая разработка способов повышения иммуногенной активности генноинженерных веществ – ключевой момент дальнейшего развития нового направления в вакцинологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гордон, А. Вакцины и вакцинация. Обзорная статья / А. Гордон // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 123-138.

2. ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований / А. А. Горяев [и др.] // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 80. – <https://clinicaltrials.gov>.
3. Ксеновакциноterapia меланомы в эксперименте / Э. А. Кащенко [и др.] // Сибирский онкологический ж. – 2009. – № 1(31). – С. 28-31.
4. Оценка клеточной иммунореактивности при ксеновакцинотерапии пациентов с IV стадией колоректального рака / М. А. Фельде [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 67-72.
5. Прогноз в области создания вакцин нового поколения для вакцинопрофилактики и вакцинотерапии инфекционных и неинфекционных болезней / А. А. Воробьев [и др.] // Пульмонология. – 2005. – № 6. – С. 15-36.
6. Селедцов, В. И. Иммунологические и клинические аспекты применения ксеновакцинации в лечении меланомы / В. И. Селедцов, М. А. Фельде, Д. М. Самарин // Российский онкологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 23-29.
7. Скоробогатко, В. А. Ксеногенные полиантигенные вакцины при онкологических заболеваниях у домашних животных / В. А. Скоробогатко // Современные технологии сельскохозяйственного производства: сб. науч. ст. XXV междунар. науч.-практич. конф. – Гродно: ГГАУ, 2023. – С. 60-62.
8. Хрыщанович, В. Я. Ксеногенная клеточная терапия: современное состояние проблемы и перспективы свиной клеточной терапии / В. А. Хрыщанович, С. И. Третьяк, А. А. Глиник // Ж. Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1(37). – С. 14-23.
9. Graf, N. Persistence of xenogenized vaccine in vivo / N. Graf, C. Adam, R. Mocikat // Int. J. Cancer. – 2003. – Vol. 105. – P. 217-220.
10. Hawkins, W. G. Xenogeneic DNA immunization in melanoma models for minimal residual disease / W. G. Hawkins, J. S. Gold, N. E. Blachere // J. Surg. Res. – 2002. – Vol. 102. – P. 134-140.
11. Hobernik, D. DNA vaccines – how from clinical use / D. Hobernik, M. Bros // Int. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, N 11. – P. 3605. – <https://doi.org/10.3390/ijms1913605>
12. Immune response to a differentiation antigen induced by altered antigen: a study of tumor rejection and autoimmunity / C. Naftzger [et al.] // PNSA. – 1996. – Vol. 93. – P. 14809-14814.
13. Renkvist, N. A listing of human tumor antigens recognized by T cells / N. A. Renkvist, C. Castelli, P. F. Robbins // Cancer Immunology Immunotherapy. – 2001. – Vol. 50. – P. 3-15.
14. Seledtsov, V. I. Xenovaccinotherapy for colorectal cancer / V. I. Seledtsov, A. A. Shishkov // Eur. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 16. – P. 655-661.