

УДК 616-097:616-036.17

**МОЛЕКУЛЯРНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОЗОНА
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**© 2007 г. **В.В. Новиков**¹, **А.В. Алясова**², **К.Н. Конторщикова**², **Е.М. Михайлова**²,
А.Ю. Барышников³, **А.В. Караулов**⁴¹ Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского² Нижегородская государственная медицинская академия³ Российский онкологический научный центр РАМН, Москва⁴ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченоваkmb@bio.unn.ru*Поступила в редакцию 17.09.2007*

Установлен механизм иммуномодулирующего действия низких терапевтических доз озона у онкологических больных, заключающийся в снижении изначально увеличенного уровня сывороточного растворимого Fas-антигена и относительного содержания Fas⁺ мононуклеарных клеток крови на фоне повышения относительного количества CD50⁺ и CD71⁺ клеток, что свидетельствует об ограничении Fas-зависимой инициации апоптоза иммунокомпетентных клеток и повышении эффективности противоопухолевого иммунного ответа. Выявленная закономерность оформлена в виде заявки на открытие.

Апоптоз – форма гибели клеток, которая является результатом активных запрограммированных внутриклеточных процессов [1]. В отличие от некроза апоптоз – обязательный компонент жизни многоклеточных организмов, их развития, нормального функционирования, осуществления регуляторных процессов. Апоптоз вносит важный вклад в механизмы иммунной защиты. С помощью апоптоза иммунная система уничтожает инфицированные и опухолевые клетки организма. Кроме того, апоптоз принимает участие в регуляции работы иммунной системы. Инициация апоптоза клеток осуществляется при воздействии как внутренних, так и внешних факторов. Внеклеточные сигналы имеют самую разную природу и реализуются через специализированные клеточные рецепторы. Важная роль в инициации апоптоза клеток иммунной системы и их мишеней принадлежит Fas-антигену, обозначаемому также как CD95-антиген.

Fas (CD95) антиген – трансмембранный гликопротеин первого типа, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли/фактора роста нервов. Fas-антиген экспрессирован на кортикальных тимоцитах, активированных Т- и В-клетках, миелоидных клетках, а вне иммунной системы представлен на различных типах нормальных человеческих клеток, включая диплоидные фибробласты, гепатоциты, кератиноциты, некоторые типы эпителия и паренхиматозные клетки. Антиген

присутствует также на опухолевых клетках гематологической и негематологической природы. Сигнал смерти поступает в клетку при специфическом взаимодействии гомотримера Fas-антигена с Fas-ли-гандом, который тоже является гомотримером. Снижение или повышение способности клеток к апоптозу приводит к нарушению гомеостаза и может лежать в основе развития разнообразной патологии [1].

Кроме мембранного Fas-антигена обнаружены его растворимые гомологи. Растворимый Fas-антиген (sFas, sCD95) – продукт альтернативного сплайсинга матричной РНК или протеолитического отщепления мембранной молекулы с поверхности клетки. Установлена возможность существования нескольких функционально активных растворимых форм Fas-антигена. Все они способны модулировать апоптоз. Растворимый Fas-антиген может присутствовать в крови как в мономерной, так и олигомерной (тримерной) форме. Мономерные формы растворимого Fas-антигена блокируют центры связывания на Fas-лиганде, предотвращая взаимодействие Fas-лиганда с мембранным Fas-антигеном. Тримерный растворимый Fas-антиген не только блокирует мембранный Fas-лиганд, но и обладает цитотоксическим действием по отношению к Fas-лиганд-положительным клеткам. У здоровых доноров растворимый Fas-антиген находится преимущественно в мономерной форме, при ревматоидном артрите почти весь

растворимый Fas-антиген находится в олигомеризованной форме [2]. При раке молочной железы концентрация мономерного sFas-антигена повышается, а уровень олигомерного антигена падает [3].

Растворимый Fas-антиген, взаимодействуя с Fas-лигандом на мембране цитотоксических Т-лимфоцитов, защищает опухолевые клетки от апоптоза. В результате опухолевые клетки, продуцирующие повышенное количество sFas-антигена, получают преимущество в выживании и размножении. Этот механизм играет важную роль в патогенезе опухолевого роста. Увеличение сывороточной концентрации sFas-антигена обнаружено при многих онкологических заболеваниях [3].

При раке молочной железы возрастание концентрации этого белка выявлено не только в сыворотке крови больных [4], но и в центральных участках опухолевого очага, а также в регионарных лимфатических узлах [5]. Лимфоидные клетки секретируют данный белок в результате их чрезмерной активации, что приводит к ее самоограничению, а опухолевые клетки продуцируют sFas в целях самозащиты. Повышенная продукция данного антигена при раке молочной железы рассматривается как один из механизмов ухода раковых клеток от иммунологического надзора.

Противоопухолевые химиотерапевтические препараты вызывают апоптоз, используя те же пути, что и физиологические индукторы апоптоза. Многократно продемонстрировано терапевтическое действие озонированного физиологического раствора (ОФР) при лечении онкологических больных. Показана эффективность озонотерапии на фоне стандартных терапевтических мероприятий при лечении больных раком желудка, легкого, молочной железы, гортани, яичников, шейки матки, тела матки и другими формами рака. Экспериментальные данные позволили сделать вывод об эффективном вмешательстве озона в свободнорадикальные и энергетические процессы опухолевой клетки, вызывающем изменения в анаболических процессах и, в конечном итоге, ее гибель, что подтверждалось морфологическими исследованиями [6]. Однако молекулярно-биологические механизмы гибели клеток до самого последнего времени оставались нераскрытыми.

Проведенное авторским коллективом исследование обнаружило разнонаправленное действие озонированного физраствора на показатели, отражающие инициацию апоптотических процессов в опухолевых

клетках и клетках иммунной системы. Выявлен механизм иммунокорректирующего и противоопухолевого действия низких терапевтических доз озона, заключающийся в снижении изначально увеличенного уровня растворимого Fas-антигена и относительного содержания Fas⁺ мононуклеарных клеток крови. В соответствии с результатами, полученными авторами, и литературными данными такой характер изменения вышеприведенных показателей означает ограничение Fas-зависимой инициации апоптоза иммунокомпетентных клеток на фоне увеличения их проапоптотического потенциала по отношению к опухолевым клеткам, что приводит к повышению эффективности противоопухолевой терапии.

Обследовано 300 больных раком молочной железы (РМЖ) в возрасте 35–65 лет с гистологически подтвержденным диагнозом заболевания. Иммунофенотипирование мононуклеарных клеток периферической крови проводили с помощью моноклональных антител серии ИКО в реакции непрямой иммунофлуоресценции [7]. Сывороточное содержание растворимого Fas-антигена и растворимых молекул HLA I класса (sHLAI) определяли в динамике разработанными авторами иммуноферментными методами с помощью моноклональных антител серии ИКО и меченых пероксидазой поликлональных антител против мононуклеарных клеток крови человека [8].

Пациентки были разделены на 6 групп:

1 группа – 48 женщин, страдающих РМЖ, получивших адъювантные или лечебные курсы полихимиотерапии (ПХТ) в сочетании с озонированным физиологическим раствором;

2 группа – 54 больных РМЖ, получавших только адъювантные и лечебные курсы ПХТ;

3 группа – 15 больных РМЖ, получавших адъювантные и лечебные курсы ПХТ и неозонированный физиологический раствор;

4 группа – 16 больных РМЖ, получавших неoadъювантную ПХТ и озонированный физиологический раствор;

5 группа – 15 больных РМЖ, получавших только неoadъювантную ПХТ;

6 группа – 10 больных РМЖ, получавших неoadъювантную ПХТ и неозонированный физиологический раствор.

Контрольную группу составили 30 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с обследованными больными.

Применялись внутривенные инфузии ОФР, концентрация озона в озono-кислородной смеси

подбиралась индивидуально, на основании предварительно полученных анализов гемограммы, иммунного статуса, оценки показателей антиоксидантной системы защиты и перекисного окисления липидов. Методика введения ОФР на фоне ПХТ разработана авторами (патент на изобретение «Способ лечения местнораспространенного рака молочной железы в предоперационный период (варианты)» № 2207862 от 10.07.03).

У впервые поступающих в стационар больных раком молочной железы независимо от стадии заболевания средний сывороточный уровень суммарной фракции растворимого Fas-антигена достоверно превышал норму и сохранялся повышенным от стадии к стадии [4].

По окончании 6 курсов полихимиотерапии у больных с последующей стойкой ремиссией заболевания наблюдалось снижение уровня растворимой формы Fas-антигена, приближавшееся к содержанию этого белка в сыворотке крови здоровых лиц. В случаях раннего появления рецидивов и метастазов содержание sFas-антигена оставалось значительно выше показателей контрольной группы.

Применение ОФР совместно с полихимиотерапией, проводимой с лечебной или адъювантной целью, сопровождалось тенденцией к нормализации после курса лечения среднего сывороточного уровня sFas-антигена. У пациенток, получавших только адъювантные и лечебные курсы ПХТ, имела место тенденция не к нормализации, а к повышению концентрации sFas-антигена. Такой же характер изменения содержания растворимого белка прослеживался в сыворотке крови больных 3-й группы, получавших адъювантные и лечебные курсы ПХТ и неозонированный физиологический раствор, причем уровень sFas-антигена во 2-й и 3-й группах после курса лечения был достоверно выше, чем в первой.

Более выраженные изменения сывороточного уровня sFas-антигена были выявлены у больных местнораспространенным раком молочной железы. Применение озонотерапии совместно с неоадъювантной полихимиотерапией приводило у больных, относящихся к 4-й группе, к статистически достоверному снижению изначально повышенного сывороточного уровня sFas-антигена. Его сывороточное содержание снижалось в 2.3 раза и не имело статистически достоверных отличий от нормы. У пациенток с местнораспространенным раком молочной

железы, получавших только неоадъювантную полихимиотерапию, среднее сывороточное содержание sFas-антигена имело тенденцию к повышению.

Таким образом, в обеих группах больных, получавших озонотерапию совместно с полихимиотерапией, наблюдалось снижение среднего сывороточного уровня sFas-антигена. У больных, для лечения которых озонотерапия не применялась, усредненный сывороточный уровень растворимого Fas-антигена имел тенденцию к увеличению. Уменьшение избыточного, относительно показателей здоровых лиц, содержания sFas-антигена можно рассматривать в качестве положительного эффекта действия ОФР. Растворимый Fas-антиген способен ингибировать Fas-зависимый апоптоз иммунокомпетентных клеток. Одновременно, повышенная концентрация sFas-антигена является одним из факторов, обеспечивающих уход опухолевых клеток от иммунного надзора, путем блокады цитотоксического действия Fas-лиганд-положительных Т-лимфоцитов. Коррекция повышенной концентрации sFas-антигена обеспечивает, таким образом, нормализацию подавленных при формировании опухоли иммунных реакций, создавая условия для более полноценной реализации механизмов противоопухолевого иммунитета, потенцируя цитотоксическое действие химиопрепаратов и обеспечивая более эффективную терапию онкологических больных.

Подтверждением высказанного механизма действия озонированного физиологического раствора могут служить следующие факты:

1. Показатели выживаемости в группах больных, получавших ОФР, оказались достоверно выше, чем в группах пациенток, получавших только полихимиотерапию. Общая выживаемость составила в 1-й группе 4.6 ± 0.4 года, во 2-й группе – 2.8 ± 0.5 года ($p = 0.006$), в 3-й группе – 2.9 ± 0.5 года ($p = 0.006$). Безрецидивная выживаемость составила в 1-й группе 3.4 ± 0.5 года, во 2-й группе – 1.4 ± 0.8 года ($p = 0.04$), в 3-й группе – 1.9 ± 0.6 года ($p = 0.04$).

2. Количество больных, проживших более 3 лет с момента окончания исследования, в 1-й группе ($n = 48$) составило 22 человека (46%), во 2-й группе ($n = 54$) – 9 человек (17%), в 3-й группе ($n = 15$) – 3 человека (20%). Различия между первой группой больных, получавших озонотерапию, и второй или третьей группами больных, не получавших озонотерапии, были статистически достоверны ($p < 0.02$).

У больных первой группы, проживших 3 года и более с момента окончания исследования, выявлены достоверные различия в содержании сывороточного уровня sFas-антигена до и после курса лечения с применением химиопрепаратов и озонированного физиологического раствора. Если до начала терапии среднее сывороточное содержание sFas-антигена было повышено, то по окончании терапии его уровень не отличался от нормального. Подобным образом нормализовался уровень sFas-антигена и у больных, проживших 3 года и более с момента окончания исследования, но не получавших озонотерапию. Однако в этом случае не было выявлено статистически достоверных различий между концентрациями sFas-антигена до и после лечения. Это свидетельствует о более выраженной нормализации сывороточного содержания sFas-антигена после совместного применения химиотерапии и озонотерапии.

3. Наряду с изменением сывороточной концентрации растворимого Fas-антигена у больных, получавших озонированный физиологический раствор в сочетании с полихимиотерапией, обнаружено достоверное снижение сывороточного уровня растворимых молекул HLA I класса (sHLAI). До лечения относительная концентрация sHLAI составляла 1250.5 ± 111.0 U/ml, что в 1.25 раза выше нормы ($p < 0.05$). После комбинированной терапии с применением озонированного физиологического раствора сывороточный уровень молекул sHLAI не отличался от уровня молекул sHLAI у здоровых женщин.

Химиотерапия, не сопровождавшаяся и сопровождавшаяся озонотерапией, вызывала не снижение, а нарастание концентрации молекул sHLAI. Их содержание было статистически достоверно выше уровня, характерного для больных, получивших озонотерапию и ПХТ ($p < 0.05$), и выше нормы.

Известно, что растворимые молекулы HLA I класса, взаимодействуя с мембранным CD8-антигеном, вызывают апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов. Инициация апоптоза осуществляется через индукцию аутосекреции растворимого Fas-лиганда. Последний вызывает Fas-зависимую гибель активированных Fas-положительных цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих на мембране CD8-антиген. Кроме того, растворимые молекулы sHLAI способны вызывать апоптотическую гибель натуральных киллеров, которые, подобно CD8-положительным цитотоксическим Т-лимфоцитам, служат важными эффекторами противоопухолевого иммунитета [8]. Снижение

сывороточной концентрации молекул sHLAI при использовании озонированного физиологического раствора является, таким образом, звеном механизма нормализации апоптотических процессов, касающихся активированных Т-клеток.

У больных РМЖ, проживших менее 3 лет с момента окончания исследования, содержание sFas-антигена также менялось в процессе комбинированной терапии. При использовании ПХТ и озонотерапии наблюдалась тенденция к снижению уровня sFas-антигена, приводящая к его нормализации. Больные, получавшие полихимиотерапию без озонотерапии, по окончании курса лечения, наоборот, характеризовались тенденцией к повышению сывороточного содержания sFas-антигена. Различия между сывороточными уровнями sFas-антигена у больных, получавших химиотерапию с применением озонотерапии, и пациенток, получавших полихимиотерапию без озонотерапии, были статистически достоверны.

Одновременно прослеживалось увеличение сывороточной концентрации молекул sHLAI, которое было статистически достоверным в сравнении с нормой, не только у больных, получавших озонотерапию, но и у пациенток, в лечении которых озонотерапия не использовалась. Повышенный уровень молекул sHLAI способен вызвать анергию или гибель CD8-положительных цитотоксических Т-лимфоцитов и/или натуральных киллеров, что может явиться важным фактором угнетения противоопухолевого иммунного ответа и привести к последующей прогрессии опухолевого роста и гибели больного.

4. Число лиц с достигнутой ремиссией в группе больных, получавших озонотерапию на фоне с химиотерапией (1-я группа) и проживших три и более года, было достоверно больше, чем среди пациенток, получавших только химиотерапию (2-я группа). Из 46 больных первой группы не было зарегистрировано рецидивов у 18 человек (39.1%). Среди пациенток, не получавших озонотерапии, рецидивы отсутствовали только у 9 человек из 54 (16.7%). Количество случаев прогрессирования заболевания в процессе лечения также оказалось меньше среди лиц, получавших ОФР.

Анализ характера изменений концентраций растворимых антигенов в сыворотке крови больных выявил у женщин 1-й группы, достигших трехлетней ремиссии заболевания, достоверное снижение в процессе лечения концентрации sFas-антигена в 2.7 раза.

Одновременно имело место статистически достоверное снижение уровня молекул sHLAI, концентрация которых по окончании лечения с применением озонированного физиологического раствора опускалась ниже уровня нормы. У больных 2-й группы, достигших трехлетней ремиссии заболевания, уровень sFas-антигена после курса лечения достоверно не отличался от нормы, а содержание молекул sHLAI статистически достоверно увеличивалось, превышая норму и уровень молекул sHLAI в группе больных, получавших озонированный физиологический раствор.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что озонотерапия приводит к статистически достоверному повышению частоты трехлетней безрецидивной выживаемости, снижая у больных сывороточную концентрацию sFas-антигена и молекул sHLAI, что обеспечивает более эффективную работу противоопухолевого клеточного иммунитета.

5. В сыворотке крови больных, получавших озонотерапию и имевших рецидивы на протяжении последующих трех лет жизни, прослеживалась тенденция к снижению содержания sFas-антигена, уровень sFas-антигена после лечения не отличался от нормы. В то же время в сыворотке крови больных, получавших стандартную полихимиотерапию и имевших рецидивы на протяжении трех лет жизни, содержание sFas-антигена после завершения лечения оставалось достоверно выше нормы. Содержание молекул sHLAI не менялось в обеих группах больных.

Таким образом, применение озонированного физиологического раствора сопровождалось изменениями, свидетельствующими о коррекции механизмов инициации программированной гибели эффекторных клеток иммунной системы, приводящими к нормализации клеточного противоопухолевого иммунитета, что способствовало более эффективной полихимиотерапии.

6. Для подтверждения корректирующего воздействия на сывороточную концентрацию растворимого Fas-антигена низких терапевтических доз озона, при его введении в организм человека, исследовано влияние озонотерапии на содержание этого белка у пациенток с онкогинекологической патологией.

При стандартной терапии больных раком тела матки, шейки матки сывороточный уровень sFas-антигена сохранялся статистически достоверно повышенным по сравнению с нормой. Дополнение стандартной

терапии озонотерапией приводило к нормализации сывороточного содержания данного антигена. На фоне уменьшения сывороточного содержания sFas-антигена использование озонотерапии в послеоперационном периоде у онкогинекологических больных обеспечивало лучшую переносимость ими в последующем полихимио- или лучевой терапии [9].

Можно заключить, что корректирующий эффект озонотерапии в отношении сывороточного содержания растворимого Fas-антигена обнаруживается не только у больных раком молочной железы, но и у пациенток, страдающих онкогинекологической патологией.

7. Относительное содержание Fas⁺ мононуклеарных клеток крови у больных раком молочной железы до начала терапии было статистически достоверно повышено в сравнении с нормой. У больных 1-й и 4-й групп, получавших наряду со стандартной терапией озонированный физиологический раствор, происходила нормализация количества Fas⁺ мононуклеарных клеток. Стандартная полихимиотерапия не сопровождалась статистически достоверными изменениями относительного содержания Fas⁺-клеток.

То есть озонотерапия, наряду со снижением уровня растворимого Fas-антигена, вызывает уменьшение относительного содержания Fas⁺ мононуклеарных клеток периферической крови. Известно, что экспрессия Fas-антигена на мембране клеток приводит к потенциальной готовности последних к реализации апоптоза и, в конечном счете, может вызвать снижение количества активированных иммунокомпетентных клеток. Кроме того, Fas-антиген относится к активационным антигенам. Он может появляться на мембране активированных Т-лимфоцитов и обеспечивать инициацию Fas-зависимого апоптоза. Уменьшение изначально повышенного количества клеток, положительных по Fas-антигену, приводит к нормализации относительного содержания лимфоцитов, потенциально подверженных Fas-опосредованному апоптозу. Озон оказывает, таким образом, модифицирующее действие на содержание потенциально способных к инициации апоптоза иммунокомпетентных клеток, создавая условия для сохранения популяции эффекторных клеток, необходимых для реализации противоопухолевого клеточного иммунитета.

8. Еще одним свидетельством нормализующего действия озонотерапии на

относительное содержание Fas⁺-клеток служат статистически достоверные различия в содержании этих клеток у больных, вышедших в ремиссию после лечения цитостатиками и озонированным физиологическим раствором, в сравнении с вышедшими в ремиссию больными, не получавшими озона.

Если в первой группе больных терапия приводила к уменьшению количества Fas⁺-клеток в периферической крови, то во второй группе тестированный показатель не менялся. В тех случаях, когда у получавших ПХТ и озонотерапию пациенток были зарегистрированы только кратковременные ремиссии, относительное содержание Fas⁺-клеток также не менялось. Однако у больных, не получавших озонотерапии, кратковременные ремиссии были ассоциированы с тенденцией к повышению количества антигенположительных клеток. Заметим, что при использовании цитостатиков в сочетании с озонотерапией ремиссия была зарегистрирована намного чаще, чем после стандартной полихимиотерапии.

Таким образом, нормализация относительного содержания Fas⁺-клеток происходила только при применении полихимиотерапии, дополняемой озонотерапией. Кроме того, данная схема лечения сопровождалась менее частыми рецидивами и более частыми выходами в ремиссию, чем стандартная полихимиотерапия больных.

9. Изучено влияние ПХТ и терапии озонированным физиологическим раствором на относительное содержание в крови мононуклеарных клеток, несущих на мембране CD50- и CD71- антигены. Озонотерапия вызывала статистически достоверное повышение относительного содержания CD50⁺-клеток (ICAM-3⁺) у больных, проживших в течение трех и более лет. При выживаемости менее трех лет статистически значимых изменений после применения ПХТ и озонотерапии обнаружено не было. Отсутствовали также различия в относительном содержании CD50⁺ мононуклеарных клеток периферической крови до начала и после окончания лечения у больных, подвергшихся стандартной полихимиотерапии. Статистически достоверное повышение относительного содержания CD50⁺-клеток было выявлено при анализе показателей иммунограмм больных, получавших в составе комплексного лечения озонотерапию, вышедших затем в ремиссию заболевания и не имевших рецидивов. Стандартная полихимиотерапия такими

изменениями в уровне тестированных клеток не сопровождалась.

Наконец, обнаружено, что у больных, проживших три и более года после полихимиотерапии, сочетанной с озонотерапией, происходило повышение относительного содержания CD71⁺ мононуклеарных клеток периферической крови.

Таким образом, наряду с изменением относительного количества Fas⁺ мононуклеарных клеток периферической крови, применение у больных раком молочной железы цитостатиков и озонотерапии приводило к изменению уровня CD50⁺- и CD71⁺-клеток.

Известно, что мембранный CD50-антиген (ICAM-1) участвует в инициации иммунного ответа на стадии формирования адгезивных взаимодействий между клетками и образования иммунного синапса. В свою очередь, CD71-антиген является рецептором трансферрина на клетках и служит активационным маркером лимфоцитов или активационным антигеном, появляясь на поверхности клетки в результате ее активации [10].

Повышение количества CD50⁺-клеток в крови онкологических больных под воздействием озонированного физиологического раствора свидетельствует о его влиянии на этап инициации адаптивного противоопухолевого иммунного ответа. Результатом такого воздействия является повышение количества активированных лимфоцитов, что отражается в обнаруженном нами увеличенном уровне CD71⁺-клеток. Необходимо отметить, что кроме CD71-антигена существует несколько других активационных антигенов, в том числе и Fas-антиген.

Однако в условиях воздействия озонированного физиологического раствора количество Fas⁺-клеток не возрастает, как это показано для CD71⁺-клеток, а снижается. Различия в направленности изменений экспрессии активационных антигенов CD71 и CD95, вероятно, обусловлены специфическим характером действия озонотерапии, приводящей, с одной стороны, к активации иммунной системы, а с другой – к ограничению Fas-зависимой инициации апоптоза иммунокомпетентных клеток.

10. Еще одним подтверждением ограничения Fas-зависимой инициации апоптоза иммунокомпетентных клеток под влиянием озонированного физиологического раствора является достоверно меньшая частота встречаемости лейкопений у этих больных по

сравнению с пациентками, получавшими только полихимиотерапию или неозонированный физиологический раствор и цитостатические препараты. Торможение Fas-зависимого апоптоза лейкоцитов создавало лучшие условия для проведения курсов полихимиотерапии и сопровождалось меньшим числом гематологических осложнений, что, в свою очередь, являлось важным фактором, обеспечивающим повышение качества жизни больных.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что низкие терапевтические дозы озона при введении в организм человека обеспечивают снижение у онкологических больных изначально повышенной сывороточной концентрации sFas-антигена и молекул sHLAI, обуславливая более эффективную работу противоопухолевого клеточного иммунитета, что проявляется повышением качества жизни больных, возрастанием эффективности противоопухолевой терапии, увеличением продолжительности жизни пациенток, достоверно меньшей частотой встречаемости лейкопений. В результате применения низких терапевтических доз озона снижается исходно повышенное относительное содержание Fas⁺ мононуклеарных клеток периферической крови, возрастает относительное содержание CD50⁺- и CD71⁺-клеток периферической крови. Различия в направленности изменений экспрессии активационных антигенов CD71 и Fas обусловлены специфическим характером действия озонотерапии, приводящей, с одной стороны, к активации иммунной системы, а с другой – к ограничению Fas-зависимой инициации апоптоза иммунокомпетентных клеток. Выявленная закономерность оформлена в виде заявки на открытие № А-414 от 21.12.2006 г.

раком молочной железы: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. Н. Новгород, 2004. 45 с.

Список литературы

1. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС, 2002. 320 с.
2. Proussakova O.V., Rabaya N.A., Moshnikova A.V. et al. Oligomerization of soluble Fas antigen induces its cytotoxicity // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. P. 36236–36241.
3. Новиков В.В., Алясова А.В., Уткин О.В. и др. Растворимые антигены CD38 и CD95 при раке молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. 2005. № 3. С. 46–51.
4. Алясова А.В. Клинико-нейрофизиологическая и нейро-иммунологическая характеристика больных

5. Тагиров О.Т. Роль растворимых белков CD95 и HLA I класса в альтерации гомеостаза человека на
10. Bleijs D.A., Geijtenbeek T.B., Figdor C.G. et al. DC-SIGN and LFA-1: a battle for ligand // *TRENDS in*

MOLECULAR IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF OZONE ON BREAST CANCER

*V.V. Novikov, A.V. Alyasova, K.N. Kontorshchikova, E.M. Mikhailova,
A.Yu. Baryshnikov, A.V. Karaulov*

The mechanism of immunomodulatory action of low therapeutic doses of ozone on cancer patients is revealed. The mechanism involves the reduction of the initially increased level of serum soluble Fas antigen and the proportion of blood mononuclear cells Fas⁺ with the increasing relative amount of CD50⁺ and CD71⁺ cells. This is indicative of the restriction of Fas-dependent initiation of the immunocompetent-cell apoptosis and improvement of the efficiency of anticancer immune response. Based on the obtained results, an application for a discovery was filed.

примере неоплазий: Автореф. дисс... канд. биол. наук. Н. Новгород, 2003. 23 с. *Immunology*. 2001. Vol. 22, № 8. P. 457–463.

6. Конторщикова К.Н., Алясова А.В., Шахов Б.Е. Озоновые технологии в лечении злокачественных опухолей. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2006. 204 с.

7. Барышников А.Ю., Тоневицкий А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и клинике. М.: Медицина, 1997. 212 с.

8. Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально-значимых заболеваниях. Сообщение 2. Исследование их роли при вирусных инфекциях // *Российский биотерапевтический журнал*. 2005. № 3. С. 131–142.

9. Янченко О.С., Конторщикова К.Н., Новиков В.В., Барышников А.Ю. Воздействие озонотерапии на популяционный состав лимфоцитов при раке тела матки и миоме матки // *Российский биотерапевтический журнал*. 2006. № 4. С. 5–7.