

# ВЛИЯНИЕ А-БАКТЕРИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ПОВЕРХНОСТНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

*Р.Н. Молчанов<sup>1</sup>, И.С. Шпонька<sup>1</sup>, В.Н. Слюсарев<sup>2</sup>*

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»<sup>1</sup>  
КУ «Клинический онкологический диспансер Днепропетровского облсовета»<sup>2</sup>*

Адьювантная иммунотерапия на сегодняшний день является важным методом лечения рака различной локализации. Особенное значение придается этому методу для лечения и профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря, частота которых составляет до 75% [1]. Средства, используемые для внутрипузырной терапии, вызывают изменения состояния локального иммунитета, приводящие в той или иной мере к торможению роста и гибели опухолевых клеток. Несмотря на множество исследований, проведенных за последние 30 лет в направлении изучения локального иммунитета слизистой мочевого пузыря, и возможности воздействия на него, многие механизмы по-прежнему остаются неизученными. Считается, что в основе действия большинства препаратов для локальной иммунотерапии рака мочевого пузыря лежит процесс воспаления, наличие которого представлено как детерминанта лучшего прогноза при опухолях мочевого пузыря [2]. Внутрипузырная БЦЖ-терапия считается наиболее эффективным видом иммунотерапии для лечения поверхностного рака мочевого пузыря и профилактики его рецидивов. Эффективность ее основана на комплексной длительно существующей активации местного иммунитета. Хотя на сегодняшний день точный механизм противоопухолевого действия БЦЖ не установлен, наиболее важными эффекторными механизмами в процессе элиминации опухолевых клеток считаются прямая противоопухолевая активность интерферонов и цитотоксическая активность естественных киллеров [3]. На основании длительного опыта использования БЦЖ-терапии установлено наличие ряда выраженных побочных эффектов, среди которых наиболее частым (до 90% случаев) является цистит, реже – гипертермия, гематурия, сепсис и даже смертельные исходы [4]. В связи с небезопасным профилем побочных эффектов, данный

вид лечения зарезервирован для поверхностных опухолей высокого риска. Кроме того показано, что у пациентов с низким риском рецидивирования и прогрессии БЦЖ-терапия не влияет на течение заболевания, в связи с чем применение БЦЖ в данной группе не показано [5].

Учитывая агрессивность и потенциальную небезопасность данного метода лечения – ведутся поиски других средств для иммунобиологического воздействия на опухолевый процесс в мочевом пузыре.

Одним из перспективных направлений иммунотерапии является использование бактерий-пробиотиков или их компонентов для стимуляции противоопухолевого иммунитета. Проявляя антагонистические свойства в отношении патогенной микрофлоры, пробиотики обладают способностью к стимуляции иммунитета [6,7]. Наиболее часто применяемыми в лечебной практике пробиотиками являются лактобактерии, которые используются для лечения воспалительных процессов различных локализаций. Пероральное использование препаратов лактобактерий является признанным методом лечения дисбактериозов [8,9].

Большинство работ освещает иммунопрофилактическое действие пробиотиков в отношении опухолей кишечника. В то же время имеется достаточно мало информации о воздействии пробиотиков на рак мочевого пузыря. Наличие противоопухолевого эффекта у некоторых штаммов лактобактерий в отношении уротелиального рака дает возможность предположить существование альтернативы БЦЖ [10]. Данные о противоопухолевой активности некоторых штаммов лактобактерий получены пока только в экспериментальном дизайне и нуждаются в дальнейших исследованиях [11-13].

Еще один пробиотик – аэрококк (*Aerococcus viridans* 167), входящий в состав пре-

парата А-бактерин (A-bacterinum), также используется для профилактики и лечения дисбактериозов и гнойно-воспалительных процессов различных локализаций [14,15]. Применение А-бактерина в основном локализовано странами СНГ и, несмотря на эффективность этих препаратов, использование их в урологической практике ограничено профилактикой инфекции мочевых путей у женщин.

Результаты исследований показали наличие у азрококков не только антагонистического эффекта в отношении уропатогенной микрофлоры, но и способности к подавлению роста переходноклеточного рака мочевого пузыря и других опухолей при исследовании на культурах клеток [16,17], и в эксперименте на животных [18].

Таким образом, наличие у пробиотиков антагонистического действия в отношении опухолевых клеток свидетельствует о возможности их эффективного использования при лечении больных раком мочевого пузыря.

С целью определения характера воздействия азрококков на состояние локального иммунитета слизистой мочевого пузыря у пациентов с раком мочевого пузыря мы исследовали эффект воздействия однократной инстилляцией в мочевой пузырь А-бактерина у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря на состояние инфильтрации опухоли иммунными клетками.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов опухоли, полученной при трансуретральной резекции мочевого пузыря у 20 пациентов (I группа: 18 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 47 до 70 лет (средний возраст 59,5 года) с диагнозом рак мочевого пузыря. Из них 16 – с первичным, 4 пациента – с рецидивным умеренно дифференцированным переходноклеточным раком в стадии T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (19) и T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (1). У 10 пациентов при бактериологическом исследовании мочи выделены уропатогенные штаммы E.coli (4), Staphylococcus epidermidis (2), Staphylococcus saprophyticus (1) Enterobacter faecalis (1), Klebsiella pneumoniae (1), Pseudomonas aeruginosa (1); у остальных 10 признаков мочевой инфекции не выявлено.

Инстилляцию 10мл препарата А-бактерин, содержащего 10<sup>8</sup> бактерий/мл Aerococcus viridans

167, осуществляли по катетеру, введенному в мочевой пузырь однократно за 1-5 суток до оперативного вмешательства. В дальнейшем пациенты получали стандартную терапию, регламентированную утвержденными протоколами лечения пациентов, больных раком мочевого пузыря. Исследование проведено в рамках протокола, разработанного в соответствии с требованиями Хельсинской декларации и утвержденного этическим комитетом. Все пациенты были детально ознакомлены с целью и особенностями проведения процедуры, после чего ими подписано информированное согласие.

Для сравнения использовали показатели, полученные при исследовании биоптатов 44 пациентов аналогичной возрастной категории с поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря умеренного и высокого уровня дифференцировки, разделенных на группы по 22 человека в соответствие с отсутствием (II группа) или наличием (III группа) сопутствующей инфекции мочевых путей. Контрольная группа (IV) представлена 8 пациентами в возрасте 58-72 лет (средний возраст 65,8 года) с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, у которых биоптаты получены во время трансуретральной резекции предстательной железы из области шейки мочевого пузыря.

Биоптаты для исследования получали при трансуретральной резекции мочевого пузыря на границе опухоли и интактной ткани стенки мочевого пузыря на глубину мышечного слоя.

С целью определения экспрессии маркеров мы использовали спектр антител, который включал маркеры CD3 (клон SP7, LabVision), CD4 (клон 4B12, LabVision), CD8 (клон SP16, LabVision), CD20 (клон L26, LabVision), CD68 (клон KP1, LabVision).

Количественные и качественные показатели экспрессии маркеров изучали как минимум на 10 случайно выбранных полях зрения микроскопа гистологических срезов при увеличении ×100,×400. Оценка экспрессии каждого маркера проводилась индивидуально в соответствии с рекомендациями других исследователей.

При оценке иммуногистохимической (ИГХ) окраски использовался полуколичественный метод, в соответствии с которым выделяли 4 категории: 0 – негативная реакция (окраска <5% клеток), 1 – слабая окраска (позитивно окрашены отдельные клетки), 2 – умеренно выраженная окраска (большая часть позитивно окрашенных

клеток) и 3 – интенсивная окраска (практически все клетки позитивно окрашены). Обобщенный показатель иммуноклеточной инфильтрации определяли путем суммирования баллов интенсивности ИГХ окраски для CD3+, CD20+ и CD68+.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистики Statistica 6.0. При первичном анализе полученных данных установлено, что характер их распределения отклоняется от нормального, в связи с чем для дальнейшей оценки использовали

непараметрическую статистику: коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R), критерий Манна-Уитни. Результаты считали статистически достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено сравнение содержания в срезах ткани опухоли CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ иммунокомпетентных клеток. Полученные результаты отражены в таблице 1. Характер изменений также сравнивали с показателями, полученными в контрольной группе.

Таблица 1

Показатели инфильтрации опухоли иммунными клетками у пациентов с раком мочевого пузыря (M ±SD)<sup>X</sup>

Показатели	I группа (Аэрококки) (n =20)	II группа (без воспаления) (n =22)	III группа (с воспалением) (n =22)
Возраст	59,5 ±8,9	61,7 ±10,7	64,2 ±9,4
CD3+	1,4 ±0,6*	1,7 ±0,5*	1,7 ±0,7
CD4+	1,3 ±0,6	1,3 ±0,9	1,2 ±0,7
CD8+	1,0 ±0,8	0,8 ±0,7	0,8 ±0,8
CD20+	0,8 ±0,6 <sup>†</sup>	1,2 ±1,0	1,8 ±0,7 <sup>†</sup>
CD68+	0,8 ±0,5* <sup>†</sup>	1,3 ±0,6*	1,4 ±0,5 <sup>†</sup>
Интенсивность инфильтрации	2,9 ±1,2* <sup>†</sup>	4,2 ±1,3*	4,8 ±1,4 <sup>†</sup>

<sup>X</sup>M – среднее; SD – стандартное отклонение;

\* $p < 0,05$  – достоверное отличие показателей в I и II группах;

<sup>†</sup> $p < 0,05$  – достоверное отличие показателей в I и III группах.

В контрольной группе (IV), мы выявили единичные CD3+ лимфоциты и CD68+ макрофаги в уротелии и собственной пластинке. Наши результаты подтверждаются данными J. Cresswell и соавт. (2001), показавшими, что в нормальном уротелии встречаются случайные Т-лимфоциты CD3(+), предположительно выполняющие функцию надзора [5].

В соответствии с полуколичественным методом, который мы использовали при оценке интенсивности иммуноклеточной инфильтрации, все образцы, полученные в контрольной группе, были оценены как иммуногистохимически негативные. В группах I, II и III выявлено наличие от незначительной до выраженной инфильтрации опухоли CD3+, CD4+, CD8+, CD20 и CD68+, интенсивность которой достоверно отличалась от показателей в контрольной группе.

Согласно полученным данным, в группе пациентов, получавших однократную инстил-

ляцию А-бактерина, наблюдался достоверно более низкий показатель иммуноклеточной инфильтрации – 2,9 ±1,2 по сравнению с группами II – 4,2 ±1,3 и III – 4,8 ±1,4 ( $p = 0,001356$  и  $p = 0,000059$  соответственно). Мы не выявили достоверных различий показателей интенсивности ИГХ окраски CD4+, CD8+ и CD20+ в биоптатах I группы пациентов и по сравнению с группой II и CD3+, CD4+, CD8+ по сравнению с группой III.

В группе пациентов без сопутствующей мочевой инфекции (II) наблюдалась достоверно более интенсивная ИГХ окраска CD3+ (1,7±0,5) и CD68+ (1,3 ±0,6) клеток по сравнению с пациентами, получавшими А-бактерин – 1,4 ±0,6 и 0,8 ±0,5 соответственно ( $p = 0,030713$  и  $p = 0,013364$ ).

В группе пациентов с сопутствующей мочевой инфекцией (III) наблюдалась достоверно более интенсивная ИГХ окраска CD20 (1,8 ±0,7)

и CD68+ (1,4 ±0,5) клеток по сравнению с пациентами, получавшими А-бактерин – 0,8 ±0,6 и 0,8 ±0,5 соответственно (p =0,000011 и p =0,001648).

Учитывая неоднородность состава группы I по наличию сопутствующей мочевой инфекции, пациенты были разделены на 2 подгруппы: Ia – без сопутствующей инфекции (10 больных) и Ib – с сопутствующей инфекцией мочевых путей (10 больных). Произведено внутригрупповое и межгрупповое сравнение показателей. Полученные данные приведены в таблице 2, из

которых следует, что в исследованных подгруппах Ia и Ib наблюдалось достоверное различие только по интенсивности В-лимфоцитарной инфильтрации (CD20+) – 0,4 ±0,5 и 1,1 ±0,3 соответственно.

Данный показатель также достоверно отличался при сравнении подгруппы Ia и II группы – 0,4 ±0,5 и 1,2 ±1,0 соответственно (p =0,042075); Ib и III – 1,1 ±0,3 и 1,4 ±0,5 соответственно (p =0,007746).

Таблица 2

Результаты сравнения показателей иммуноклеточной инфильтрации в Ia и Ib подгруппах пациентов, получавших А-бактерин и в группах II и III

Показатели	Ia (n=10)	Ib (n=10)	P (Ia vs*Ib)	P (Ia vs II)	P (Ib vs III)
Возраст	57,1 ±9,7	61,8 ±7,6	0,226477	0,173209	0,515375
CD3+	1,4 ±0,5	1,4 ±0,7	0,820596	0,143302	0,299866
CD4+	1,2 ±0,4	1,4 ±0,6	0,650148	0,569234	0,654721
CD8+	1,1 ±0,7	0,9 ±0,9	0,596702	0,349746	0,714438
CD20+	0,4 ±0,5	1,1 ±0,3	<b>0,015565</b>	<b>0,042075</b>	<b>0,007746</b>
CD68+	0,7 ±0,5	0,9 ±0,6	0,520523	<b>0,038132</b>	0,080431
Интенсивность инфильтрации	2,5 ±1,0	3,2 ±1,4	0,226477	<b>0,002295</b>	<b>0,008227</b>

\*vs – versus

Показатель интенсивности ИГХ окраски CD68+ достоверно отличался при сравнении Ia и II – 0,7 ±0,5 и 1,3 ±0,6 (p =0,038132) соответственно. При отсутствии достоверных различий в подгруппах Ia и Ib (2,5 ±1,0 и 3,2 ±1,4; P >0,05) – в каждой из них показатель достоверно отличался по сравнению с II (4,2 ±1,3; p =0,002295) и III (4,8 ±1,4; p =0,008227).

В настоящее время большинство работ, изучающих влияние пробиотиков на состояние иммунитета слизистых, посвящены изучению изменений в стенке кишечника, в то время как локальный иммунный ответ слизистых мочевых путей практически не изучен.

Установлено, что пероральное назначение лактобактерий мышам в эксперименте приводит к возрастанию количества CD4+ и снижению CD8+ в собственной пластинке толстого кишечника [19]. С другой стороны, иммуномодулирующее действие пробиотиков, направленное на снижение активности воспалительного процесса, может проявляться в подавлении CD4+ пролиферации [20,21]. Полученные нами результаты

свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в содержании инфильтрирующих CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов в сравниваемых группах пациентов, за исключением CD3+, снижение интенсивности которого отмечено в группе пациентов, получавших А-бактерин по сравнению с группой пациентов без сопутствующей мочевой инфекции. Аналогичные данные получены С.М. Galdeano и соавт. (2006), исследовавшими влияние лактобактерий на иммунную инфильтрацию стенки кишечника и обнаружившими отсутствие изменений в популяциях CD3+, CD4+ и CD8+ инфильтрирующих лимфоцитов [22].

По данным литературы, инфильтрация CD20+ лимфоцитами является признаком наличия сопутствующего воспаления. Так, увеличение количества В-лимфоцитов в ткани мочевого пузыря отмечено при наличии интерстициального цистита [23]. В то же время, нет данных о связи инфильтрации опухолевой ткани CD20+ лимфоцитами с наличием и характеристиками рака мочевого пузыря. Это предполагает,

что стромальная CD20+ инфильтрация опухоли зависит от выраженности сопутствующего воспалительного процесса, что подтверждает достоверное различие между группами исследованных пациентов, отличающихся по наличию сопутствующей мочевой инфекции. Факт достоверно менее выраженной CD20+ клеточной инфильтрации в подгруппе Ia по сравнению со II группой и в подгруппе Ib по сравнению с III группой может свидетельствовать о менее выраженной воспалительной реакции у пациентов, получавших А-бактерин.

Мы установили наличие достоверно более низкой интенсивности инфильтрации опухолевой ткани при сравнении биоптатов больных без сопутствующей мочевой инфекции в группе пациентов, получавших А-бактерин ( $0,7 \pm 0,5$ ) и пациентов II группы  $1,3 \pm 0,6$  ( $p = 0,038132$ ). Известно, что интенсивность инфильтрации опухоли мочевого пузыря макрофагами коррелирует с плохим прогнозом заболевания [24]. В связи с этим, снижение инфильтрации макрофагами опухоли может быть рассмотрено как возможный элемент механизма противоопухолевого действия А-бактерина.

Эффект воздействия А-бактерина на показатели местного иммунитета мы сравнили с наиболее распространенным средством для локальной иммунотерапии поверхностного рака мочевого пузыря – БЦЖ. Известно, что внутри-

пузырные инстилляций БЦЖ приводят к повышению количества инфильтрирующих макрофагов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, натуральных киллеров, активированных лимфоцитов, которое поддерживается каскадом провоспалительных цитокинов [25]. Воспалительный эффект, вызванный БЦЖ представлен преимущественно Т-лимфоцитами (CD3+), большинство из которых обладают фенотипом хелперов (CD4+), с соотношением CD4/CD8 более 1. При этом небольшая субпопуляция представлена В-лимфоцитами (CD22+) [26].

При оценке эффекта воздействия некоторых пробиотиков (лактобактерина) установлено наличие стимуляции экспрессии В-лимфоцитов ткани слизистой кишечника при воздействии лактобактерий [1,27].

### ВЫВОДЫ

1. А-бактерин, подобно другим пробиотикам, способствует модуляции иммунного ответа в слизистой мочевого пузыря, снижая воспалительный ответ и понижая иммуноклеточную инфильтрацию.

2. Характер изменений иммуноклеточной инфильтрации при контакте слизистой мочевого пузыря с А-бактерином отличается от эффекта, вызываемого внутривезикулярной БЦЖ-терапией, что предполагает наличие различия механизмов их противоопухолевого действия.

### Список литературы

1. Dunn G.P. *Interferons, immunity and cancer immunoediting* / G.P. Dunn, C.M. Koebel, R.D. Schreiber. – *Nat Rev Immunol.*, 2006. – 6(11). – p.836-48.
2. Бурместер Г.Р. *Наглядная иммунология* / Г.Р. Бурместер. – [Пер. с англ.]. – 2-е изд. – испр. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – p.320.
3. Vazquez-Lavista L.G. *The bacillus Calmette-Guerin as immunomodulator in bladder cancer* / L.G. Vazquez-Lavista, C.H. Flores-Balcazar L. Llorente. – *Rev Invest Clin.*, 2007. – 59(2). – p.146-52.
4. Koya M.P. *Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder* / M.P. Koya, M.A. Simon, M.S. Soloway. – *J.Urol.*, 2006. – 175(6). – p.2004-10.
5. Babjuk M. *EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder* / M. Babjuk. – *Eur Urol.*, 2008. – 54(2). – p.303-14.
6. Hatakka K. *Probiotics in intestinal and non-intestinal infectious diseases-clinical evidence* / K. Hatakka, M. Saxelin. – *Curr Pharm Des.*, 2008. – 14(14). – p.1351-67.
7. De Vrese M. *Probiotics, prebiotics, and synbiotics* / M. de Vrese, J. Schrezenmeier. – *Adv Biochem Eng Biotechnol.*, 2008. – 111. – p.1-66.
8. Mombelli B. *The use of probiotics in medical practice* / B. Mombelli M.R. Gismondo. – *Int J.Antimicrob Agents.*, 2000. – 16(4). – p.531-6.
9. Reid G. *Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria* / G. Reid, J. Burton. – *Microbes Infect.*, 2002. – 4(3). – p.319-24.

10. Seow S.W. *Lactobacillus species is more cytotoxic to human bladder cancer cells than Mycobacterium Bovis (bacillus Calmette-Guerin) / S.W. Seow. – J.Urol., 2002. – 168(5). – p.2236-9.*
11. Hoesl C.E. *The probiotic approach: an alternative treatment option in urology / C.E. Hoesl, J.E. Altwein. – Eur Urol., 2005. – 47(3). – p.288-96.*
12. Bruce A.W. *Probiotics and the urologist / A.W. Bruce, G. Reid. – Can J.Urol., 2003. – 10(2). – p.1785-9.*
13. Reid, G. *Probiotic Lactobacilli for urogenital health in women / G. Reid, J.Clin Gastroenterol., 2008. – 42 Suppl 3 Pt 2. – p.S234-6.*
14. Zhurylo O.A. *A biological model study of the effect of Aerococcus viridans on pathogenic bacteria / O.A. Zhurylo, S.A. Turlin, T. Drozd. – Mikrobiol., 1998. – 60(3). – p.56-62.*
15. *А-бактерин в лечении и профилактике гнойно-воспалительных процессов / [Под ред. Г.Н. Кременчуцкого]. – Днепрпетровск: Пороги, 2000. – 150с.*
16. Риженко С.А. *Дослідження дії пробіотичного штаму A.viridans 167 на прищеплювані культури клітин / С.А. Риженко, Г.М. Кременчуцький, М.О. Бредіхіна. – Ан. Інст. Мечникова. – 2007. – №1-С.19-22.*
17. Молчанов Р.М. *Дослідження цитотоксичної дії бактерій пробіотичного штаму Aerococcus viridans 167 на клітини раку сечового міхура людини in vitro / Р.М. Молчанов, Н.О. Безнадежных, Ю.Й. Кудрявец. – Урологія, 2009. – №1. – С.55-61.*
18. Молчанов Р.М. *Вплив бактеріального фактора на розвиток рака сечового міхура в експерименті на тваринах / Р.М. Молчанов, А.С. Короленко. – Урологія, 2006. – №3. – С.35-37.*
19. Gobbato N. *Anti-inflammatory effect of yoghurt in an experimental inflammatory bowel disease in mouse / N. Gobbato, M. Rachid, G. Perdigon. – J. Dairy Res., 2008. – 75(4). – p.497-504.*
20. Yoshida A. *Lactobacillus gasseri OLL2809 and its RNA suppress proliferation of CD4(+) T cells through a MyD88-dependent signalling pathway / A. Yoshida. – Immunology, 2011. – 133(4). – p.442-51.*
21. Peluso I. *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei B21060 suppresses human T-cell proliferation / I. Peluso. – Infect Immun., 2007. – 75(4). – p.1730-7.*
22. Galdeano C.M. *The probiotic bacterium Lactobacillus casei induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity / C.M. Galdeano, G. Perdigon. – Clin Vaccine Immunol., 2006. – 13(2). – p.219-26.*
23. Al-Hadithi H. *Leukocyte populations in interstitial cystitis and idiopathic reduced bladder storage / H. Al-Hadithi. – Urology, 2002. – 59(6). – p.851-5.*
24. Chen W.T. *Overexpression of cyclooxygenase-2 in urothelial carcinoma in conjunction with tumor-associated-macrophage infiltration, hypoxia-inducible factor-1alpha expression, and tumor angiogenesis / W.T. Chen. – APMIS, 2009. – 117(3). – p.176-84.*
25. Saint F. *Prognostic value of a T helper 1 urinary cytokine response after intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder cancer / F. Saint. – J.Urol., 2002. – 167(1). – p.364-7.*
26. Ponticiello A. *Analysis of local T lymphocyte subsets upon stimulation with intravesical BCG: a model to study tuberculosis immunity / A. Ponticiello. – Respir Med., 2004. – 98(6). – p.509-14.*
27. Galdeano C.M. *Mechanisms involved in the immunostimulation by probiotic fermented milk / C.M. Galdeano. – J. Dairy Res., 2009. – 76(4). – p.446-54.*

## Реферат

ВПЛИВ А-БАКТЕРИНА НА ПОКАЗНИКИ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ПОВЕРХНЕВИЙ РАК СЕЧОВОГО МІХУРА

Р.М. Молчанов, І.С. Шпонька,  
В.М. Слюсарев

Наявність у пробіотиків протипухлинних властивостей дає перспективу їх використання

## Summary

INFLUENCE OF A-BACTERINUM ON LOCAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH SUPERFICIAL BLADDER CANCER

R.N. Molchanov, I.S. Spon'ka,  
V.N. Sliusarev

Probiotics are perspective preparations for adjuvant therapies at patients with transitional cell

для проведення ад'ювантної терапії у пацієнтів з перехідноклітинним раком сечового міхура. Особливості їх впливу на місцевий імунітет мало вивчені.

**Метою** дослідження було вивчення характеру дії пробіотика А-бактерина, що містить штам *Aerococcus viridans* 167, на стан місцевого імунітету у пацієнтів з раком сечового міхура.

**Матеріали та методи.** Виконано імуногістохімічне (ІГХ) дослідження експресії маркерів CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 у біоптатах 20 хворих з поверхневим раком сечового міхура, яким за 1-5 днів до оперативного втручання проводили одноразову внутрішньоміхурову інстиляцію пробіотика А-бактерина. Результати порівнювали з показниками, отриманими у 44 пацієнтів з раком сечового міхура, розділених на 2 групи відповідно до наявності супутньої інфекції сечових шляхів (ІСШ).

**Результати і висновки.** Після інстиляції А-бактерина виявлені достовірно нижчі показники імуноклітинної інфільтрації в порівнянні з іншими групами. Інтенсивність ІГХ забарвлення CD3, CD4, і CD8 в групах достовірно не відрізнялася. У групі пацієнтів, що отримували А-бактерин інтенсивність експресії маркерів CD20 і CD68 була достовірно нижче в порівнянні з групою з супутньою ІСШ. Таким чином, А-бактерин, подібно до інших пробіотиків сприяє модуляції імунної відповіді в слизовій оболонці сечового міхура, знижуючи запальну відповідь і знижуючи імуноклітинну інфільтрацію.

**Ключові слова:** рак сечового міхура, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, А-бактерин.

bladder cancer. Features of their influence on local immunity are scantily known.

**Research objective** was studying the effect of probiotic A-bacterinum, which contains *Aerococcus viridans* 167 strain, on the state of local immunity in bladder cancer patients.

**Materials and methods.** Immunohistochemical (IHC) study of CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 expression in biopates, taken from 20 superficial bladder cancer patients after single probiotic A-bacterinum intravesical instillation was done. Results were compared against the data of 44 bladder cancer patients who were divided into two groups accordance to presence of concomitant urinary tract infection.

**Results and conclusions.** After probiotic instillation the immunocell tumor infiltration found to be lower as compared with other groups. Expression intensity of CD3, CD4, and CD8 in all studied groups had no statistically significant difference. In patients of A-bacterinum group an intensity of CD20 and CD68 markers expression was lower as compared with a group with concomitant UTI. Thus, A-bacterinum, like other probiotics has modulation properties on local immunity of urinary bladder, reducing an inflammatory answer and lowering immunocell infiltration.

**Key words:** bladder cancer, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, A-bacterinum.