

ВИКОРИСТАННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АУТОВАКЦИНИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*Г.П. Потебня¹, С.Ю. Скляр², Г.Д. Бендюг², В.В. Зайчук¹, Г.С. Лисовенко¹,
Л.М. Кохановська¹, Л.І. Русанова¹*

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології, Київ

²Інститут онкології, Київ

Резюме. Наведено дані щодо використання протипухлинної аутовакцини в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози. При введенні аутовакцини в післяопераційний період не відзначено ускладнень, які суттєво впливали на загальний стан хворих. Встановлено, що проведення аутовакцино-терапії разом з основними методами протипухлинного лікування сприяло зменшенню кількості бло-куючих факторів в сироватці крові; посиленню реакції бласттрансформації лімфоцитів не тільки в присутності фітогемаглютиніну, але й аутовакцини; збільшенню вираженості реакції гіперчутливості уповільненого типу при постановці шкірної проби з аутовакциною, що свідчить про підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів під впливом вакцинотерапії.

Ключові слова: рак молочної залози, комплексне лікування, протипухлинна аутовакцина, імунологічні показники.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИООПУХОЛЕВОЙ АУТОВАКЦИНЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Г.П. Потебня, С.Ю. Скляр, Г.Д. Бендюг, В.В. Зайчук,
Г.С. Лисовенко, Л.Н. Кохановская, Л.И. Русанова*

Резюме. Приведены данные об использовании противоопухолевой аутовакцины в комплексном лечении больных раком молочной железы. При введении аутовакцины в послеоперационный период не отмечено осложнений, существенно влияющих на общее состояние больных. Установлено, что проведение аутовакцино-терапии вместе с основными методами противоопухолевой терапии способствовало уменьшению количества блокирующих факторов в сыворотке крови; усилению реакции бласттрансформации не только в присутствии фитогемагглютинина, но и аутовакцины; увеличению выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа при постановке кожной пробы с аутовакциной, что свидетельствует о повышении функциональной активности Т-лимфоцитов под влиянием вакцинотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, комплексное лечение, противоопухолевая аутовакцина, иммунологические показатели.

USE OF AN ANTICANCER AUTOVACCINE FOR COMPLEX TREATMENT OF THE BREAST CANCER PATIENTS

*G.P. Potebnja, S.Yu. Sklyar, G.D. Bendjug, V.V. Zaychuk,
G.S. Lisovenko, L.N. Kokhanovskaja, L.I. Rusanova*

Summary. The data of using of an anticancer autovaccine for complex treatment of the breast cancer patients are submitted. It were no complications, that could essentially influence on common state of patients after injection of anticancer autovaccine during the postoperative period. It was demonstrated, that vaccino-therapy along with the basic methods of anti-cancer therapy promoted decrease of the blocking factors in the serum; reinforced lymphocytes blast transformation reactions not only at presence FGA, but also autovaccine; enhanced reaction of delayed type hypersensitivity at statement of dermal assay with an autovaccine, that testifies to increasing functional activity of T-lymphocytes under influence of a vac-cino-therapy.

Key words: breast cancer, complex treatment, anticancer autovaccine, immunological parameters.

Адреса для листування:

Потебня Григорій Платонович
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

ВСТУП

Останнім часом у всьому світі спостерігається підвищення захворюваності та смертності внаслідок раку молочної залози (РМЗ), який займає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок. В країнах СНД щорічно реєструють 510 000 жінок, які захворіли на РМЗ. В Україні показник захворюваності на РМЗ за 2000 р. склав 54,1 випадку на 100 тис. жіночого населення. Смертність від РМЗ за

останні 10 років поступово підвищується, середнє число втрачених років життя в однієї померлої складає 20,6 року, що становить 53% від усіх збитків продуктивних груп жіночого населення України [1]. Все це робить актуальною проблему розроблення нових методів протипухлинної терапії, спрямованих на підвищення ефективності лікування [2, 3].

Останнім часом інтенсивно досліджують протипухлинні вакцини та їх ефективність при

лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Найбільш вивчені аутологічні вакцини, імуногенність яких посилена за допомогою хімічної модифікації гаптенами, непатогенними вірусами, мікробними антигенами та ін. [4–7]. За даними літератури, позитивні результати використання аутовакцин зареєстровані при лікуванні хворих на колоректальний рак, меланому, рак нирок та ін. [8–11].

Одержані численні дані експериментальних та клінічних досліджень щодо ефективності профілактики рецидивів та метастазів за допомогою протипухлинних аутовакцин (ПАВ), виготовлених за методом Д.Г. Затули з аутологічної пухлинної тканини і продуктів життєдіяльності мікроорганізму *B. mesentericus* АБ-56. Встановлено, що використання ПАВ після радикальної операції в схемах лікування хворих на рак шлунка, легень, товстого кишечника суттєво підвищує показники загальної та безрецидивної тривалості життя [12–14].

Все це стало підґрунтям для використання ПАВ при лікуванні хворих на РМЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні пухлин молочної залози Інституту онкології АМН України спільно з Інститутом експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України розроблена та впроваджена в клініку методика лікування хворих з вузловими формами РМЗ з використанням аутовакцинотерапії.

ПАВ готували з аутологічних пухлинних клітин, отриманих з резектованої пухлини. Після хірургічного втручання в стерильних умовах з пухлинного осередка видаляли шматок пухлинної тканини масою до 5 г. Тканину брали в найбільш активній периферичній ділянці пухлини і зберігали при температурі -18°C . При виготовленні вакцини в день операції матеріал зберігали в холодильнику при температурі 4°C .

Під час приготування ПАВ розморожену пухлинну тканину однієї хворої в стерильних умовах при кімнатній температурі вміщували в чашку Петрі і заливали стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду (рН 7,2), який містить 2 мг/мл гентаміцину. Через 20–30 хв пухлинну тканину ретельно очищали від некротичних ділянок, тричі промивали новими порціями ізотонічного розчину без антибіотика і відбирали 1,5–1,8 г однорідної пухлинної тканини, яку надалі в стерильних умовах механічно подрібнювали ножицями. Одержану масу переносили в пробірку і заливали 15–18 мл фільтрату культуральної рідини *B. subtilis* 7025 (залежно від кількості пухлинної маси у співвідношенні 1:10 за об'ємом). Пробірку струшували для однорідного змішування і вміщували у термостат при температурі 37°C , кожні 15–20 хв суміш додатково струшували. Через 2 год проводили мікроскопічний контроль вакцини при вітальному фарбуванні клітинної суспензії

0,1% розчином конго-рот і робили посіви вакцини на м'ясо-пептонний бульйон і м'ясо-пептонний агар для визначення її стерильності.

В якості ПАВ використовували надосадову рідину після центрифугування при 500 об/хв протягом 3 хв. Готову вакцину стандартизували по білку (12–14 мг/мл), визначаючи його рівень за допомогою методу О.Н. Lowry [15], рідина набувала жовтуватого кольору. ПАВ розливали по 3 мл в 5 стерильних пеніцилінових флаконів, які герметично закупорювали, підписували, заморожували і зберігали протягом вакцинації хворої при температурі $-18 - -20^{\circ}\text{C}$. Відповідний флакон розморожували безпосередньо перед введенням хворій, ПАВ вводили підшкірно. Вакцина не містить консервантів, нетоксична.

Залежно від гістогенезу пухлинної тканини в готовій вакцині містяться 3–4 імунологічно активних білка (антигена) з молекулярною масою від 40 до 70 кДа. Ці антигени були виявлені методом імуноблотингу за допомогою аутологічних сироваток крові хворих до оперативного втручання і після закінчення імунізації. Один з виявлених антигенів з молекулярною масою 70 кДа є фрагментом раково-ембріонального антигену (РЕА), що було встановлено за допомогою моноклональних антитіл проти рекомбінантного РЕА.

Аутовакцину починаючи з 7–10-ї доби після операції вводили підшкірно в декілька місць підлопаткової ділянки. Курс вакцинотерапії складався з 3 ін'єкцій по 3 мл з тижневим інтервалом. Ревакцинацію проводили двічі шляхом однократного введення 3 мл аутовакцини через 1 та 4 міс після останньої вакцинації. Сумарна доза ПАВ по білку складала 180–210 мг.

За розробленою методикою комбінованого лікування РМЗ з використанням аутовакцинотерапії проліковано 54 хворих (1-ша група), яким призначали протипухлинну терапію за стандартними методиками залежно від ступеня поширеності пухлинного процесу (за наявності підтверджених метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах в післяопераційний період проводили курси променевої терапії на зони ураження та ад'ювантні курси поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою CMF).

Дані щодо розподілу пацієнток з РМЗ, яким вводили ПАВ, за стадією захворювання наведено в табл. 1.

Для зіставлення результатів лікування хворих на РМЗ за розробленою методикою з такими при використанні традиційних методів спостерігали пацієнток, яким в якості неоад'ювантного лікування призначали системну ПХТ без подальшого курсу вакцинотерапії (2-га група). В схему системної ПХТ включали доксорубіцин по 30 мг/м² (сумарна доза — до 100 мг), метотрексат по 30 мг/м² (до 100 мг), флуороурацил по 600 мг/м² (до 2000 мг) та циклофосфамід по 500 мг/м² (до 2000 мг).

Після проведення неоад'ювантних курсів ПХТ виконували хірургічне втручання. Дані щодо

Таблиця 1

Розподіл пацієнток з РМЗ, яким вводили ПАВ, за критеріями TNM та стадією захворювання

Стадія захворювання	Критерії TNM	Кількість хворих	
		Абс. число	%
IIA	T2N0	2	3,7
IIB	T2N1, T3N0	10	18,5
IIIA	T3N1, T3N2	30	55,6
IIIB	T4N1	12	22,2
Всього		54	100

розподілу хворих на РМЗ, які отримали неоад'ювантну системну ПХТ (2-га група), наведено в табл. 2.

Для зіставлення результатів лікування спостерігали хворих на РМЗ, яким в передопераційний період проводили дистанційну променеву терапію за методикою дрібного фракціонування (3-тя група). Дані щодо розподілу цих хворих наведено в табл. 3.

У більшості пацієнток, яким проводили дистанційну променеву терапію за методикою дрібного фракціонування, ІІБ стадія діагностована у 32%, ІІІА стадія — у 42,7%, ІІІБ стадія — у 16,2%.

Таким чином, у хворих 1-ї групи, які отримували ПАВ, діагностовані більш поширені стадії пухлинного процесу (ІІІ стадія серед хворих 1-ї, 2-ї і 3-ї груп була відповідно у 77,8, 52,7 і 58,9%). Внаслідок цього у них відзначено найгірший прогноз щодо виживаності.

Хворі всіх груп, які брали участь в дослідженні, були однорідними за віком, наявністю супутньої патології, видом оперативного втручання (мастектомія за методом Пейті або Холстеда — при вузлових формах РМЗ). Видаляли молочну залозу з пухлиною, малий, великий грудні м'язи, всі групи регіонарних лімфатичних вузлів — підкрильцеві, підключичні та підлопаткові. Всі пухлини морфологічно верифіковані як аденокарциноми з різними ступенем диференціювання.

В лабораторії клінічної імунології Інституту онкології АМН України обстежено 20 хворих на РМЗ в динаміці протипухлинного лікування. З них 10 пацієнткам у післяопераційний період проводили специфічну імунотерапію аутовакциною (1-ша група) і 10 — неоад'ювантну ПХТ (2-га група).

Лабораторні дослідження хворим 1-ї групи виконували тричі: на 7-му добу після операції (до вакцинації), через 5–7 діб після 3-го введення вакцини та через 5–7 діб після 4-го введення вакцини. У пацієнток 2-ї групи дослідження проводили в аналогічні терміни після операції. Стан імунної системи у хворих оцінювали за концентрацією імунних комплексів [1] та імуноглобулінів окремих класів [2] в сироватці крові, за реакцією гальмування міграції лейкоцитів, визначаючи індекс міграції лейкоцитів (ІМЛ) в присутності

Таблиця 2

Розподіл пацієнток з РМЗ, яким проводили неоад'ювантну системну ПХТ, за критеріями TNM та стадією захворювання

Стадія захворювання	Критерії TNM	Кількість хворих	
		Абс. число	%
IIA	T2N0	4	5,6
IIB	T2N1, T3N0	30	41,7
IIIA	T2-3N2	28	38,9
IIIB	T4N1	10	13,8
Всього		72	100

мітогену фітогемаглютиніну (ФГА) (10 мкг/мл) та аутовакцини (цільної та в розведенні 1:10).

Функціональну активність лімфоцитів визначали за допомогою реакції бласттрансформації (РБТЛ) *in vitro*, яку проводили за загальноприйнятим морфологічним методом в культурі лімфоцитів, стимульованих мітогеном ФГА (в концентрації 30–50 мкг/мл), та *in vivo* за допомогою шкірної проби в реакції гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ) [16]. Для її визначення хворим на РМЗ внутрішньошкірно вводили по 0,1 мл аутовакцини, розведеної ізотонічним розчином натрію хлориду в 10 разів. Через 24 год після ін'єкції визначали площу еритеми (в см²).

Статистичні результати оброблені на основі t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні аутовакцинотерапії в післяопераційний період у хворих на РМЗ отримані такі безпосередні результати.

У 9 (16,6%) хворих були виявлені пірогенні реакції транзитного характеру (підвищення температури тіла до 37,5–37,8 °С через 2–3 год, яка утримувалася протягом 4–6 год) після введення аутовакцини. Ці реакції після симптоматичної терапії минали без ускладнень. Було відзначено, що 6 (11,1%) з 54 хворих скаржилися на біль в місці введення ПАВ протягом 6–12 год, який також проходив після прийому знеболювальних препаратів.

У 1 хворої була алергічна реакція (слабкого ступеня після першого введення ПАВ, середнього — після другого). Втретє ПАВ цій хворій не вводили.

Таблиця 3

Розподіл пацієнток з РМЗ, яким проводили променеву терапію, за критеріями TNM та стадією захворювання

Стадія захворювання	Критерії TNM	Кількість хворих	
		Абс. число	%
IIA	T2N0	28	9,1
IIB	T2N1, T3N0	99	32,0
IIIA	T2N2, T3N1–2	132	42,7
IIIB	T4N1–2	50	16,2
Всього		309	100

Відзначено також, що хворим, яким в післяопераційний період вводили ПАВ, в повному обсязі проводили всі необхідні методи протипухлинної ад'ювантної ПХТ та опромінення регіонарних зон. В жодному випадку не було зафіксовано мієлосупресії (анемії та нейтропенії). Серед хворих 2-ї групи (системна неoad'ювантна хіміотерапія) випадки лейкопенії були зафіксовані у 21 (29,2%) пацієнтки.

Серед хворих 3-ї групи (променева терапія за методикою дрібного фракціонування) в післяопераційний період у 17,7% була зафіксована нейтропенія. Внаслідок зниження показників гемопоезу хворим не проводили ад'ювантну протипухлинну терапію в повному обсязі та в необхідні терміни, що могло негативно впливати на результати лікування в цілому.

Результати дослідження впливу комплексного лікування на деякі показники, що характеризують стан імунної системи хворих 1-ї та 2-ї групи, наведені в табл. 4. Встановлено, що на 7-му–10-ту добу після операції у хворих на РМЗ в обох групах спостерігали підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові та дисімунноглобулінемію, яка проявлялася в деякому підвищенні рівня імуноглобулінів окремих класів. Посилення міграції лейкоцитів крові в присутності аутоплазми (ІМЛ вище 110%) характерний для тих хворих, плазма крові яких має блокуючі властивості при постановці реакції в її присутності. При визначенні величини ІМЛ до лікування виявлено деяке його підвищення у хворих 2-ї групи — до $122,1 \pm 6,2\%$, на відміну від такого в 1-й групі.

Під впливом протипухлинного лікування спостерігали тенденцію до нормалізації вищезгаданих показників. Так, у хворих 2-ї групи знизився рівень імунних комплексів до нормальних величин, концентрація IgA та IgM, а також вміст блокуючих факторів в крові (ІМЛ в присутності аутоплазми знизився зі $122,1 \pm 6,2\%$ до $89,7 \pm 6,6\%$).

Проведення аутовакцинотерапії разом з основними методами протипухлинного лікування сприяло в основному зменшенню кількості блокуючих факторів в сироватці крові за рахунок зниження концентрації IgA та IgG, концентрація IgM у них підвищилась. У цих хворих знизилася рівень імунних комплексів — з $2,50 \pm 0,35$ г/л до $1,90 \pm 0,50$ г/л після лікування, а також ІМЛ з ФГА та аутовакциною.

РБТЛ ґрунтується на тому, що ФГА, незважаючи на свою неспецифічність, призводить до підвищення проліферативної активності переважно Т-лімфоцитів, які містяться в культурі, що дозволяє визначити функціональну активність цих клітин. У хворих, які отримували аутовакцину, спостерігали посилення РБТЛ не тільки в присутності ФГА, але й аутовакцини, як цільної, так і розведеної в 10 разів, що свідчить про підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів під впливом вакцинотерапії.

Функціональну активність Т-лімфоцитів відображає і їхня здатність до стимуляції *in vivo*. При постановці шкірної проби с аутовакциною, розведеною 1:10, площа еритеми через 24 год після внутрішкірної ін'єкції 0,1 мл аутовакцини збільшилася з $8,71 \pm 2,12$ см² до $20,72 \pm 5,77$ см², що

Таблиця 4
Стан імунної системи хворих 1-ї та 2-ї групи при проведенні комплексного лікування аутовакцинотерапії

Показник	Група обстежених				
	1-ша		2-га		Донори
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Імунні комплекси, г/л	2,50±0,35	1,90±0,50	3,30±0,32	2,10±0,45	1,90±0,20
IgA, мкмоль/л	23,75±6,21	15,56±3,28	19,53±0,07	14,44±1,31	18,75±0,09
IgM, мкмоль/л	1,09±0,12	1,41±0,45	1,48±0,04	1,39±0,11	1,08±0,02
IgG, мкмоль/л	96,94±12,59	86,13±14,44	98,44±2,88	103,98±7,13	85,60±1,62
ІМЛ, %					
з аутоплазмою	77,15±20,10	120,00±16,62	122,10±6,20	89,70±6,60	80,00–110,00
з ФГА	91,97±26,02	75,65±23,30	-	-	-
з ПАВ	104,63±14,67	105,44±19,12	-	-	-
з ПАВ, 1:10	99,87±12,00	77,66±35,88	-	-	-
РБТЛ, %					
з ФГА	35,75±5,58	39,00±4,84	-	-	57,3±2,3
з ПАВ	22,50±1,21	36,83±4,52	-	-	-
з ПАВ, 1:10	26,25±3,15	33,33±0,49	-	-	-
ГУТ, см ²	8,71±2,12	20,72±5,77	-	-	-

свідчить про підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів у хворих, яким в схемі протипухлинного лікування проводили аутовакцинотерапію.

В попередніх дослідженнях ми визначали показники імунного статусу при введенні аутовакцини у хворих на колоректальний рак [17]. Було встановлено, що вакцинація сприяє нормалізації відношення Т-хелперів/Т-супресорів (до операції вміст Т-хелперів значно перевищував вміст Т-супресорів). Також було виявлено значне підвищення рівня сироваткового інтерферону (32 МО проти 16 МО у контролі) та продукції β-інтерферону (32 МО проти 4 МО). Фактор некрозу пухлин (ФНП) в обох випадках не визначався. Отже, встановлено, що застосування аутовакцинотерапії в комплексному лікуванні хворих із злоякісними пухлинами позитивно впливає на їхній імунний стан.

Пріоритет в дослідженнях аутовакцин належить проф. Д.Г. Затулі [12]. Авторська версія вакцини обумовлена в першу чергу вибором ад'юванта, який посилює імунний відгук. Шляхом дослідження різних мікроорганізмів в якості такого ад'юванта був прийнятий *B. mesentericus* АБ-56. На основі цієї мікробної культури за допомогою методу аналітичної селекції був виділений новий штам *B. subtilis* 7025, який продукував лектини в більш високій концентрації, ніж попередній мікроб. З даного штаму виділено 2 лектини, які мали різну амінокислотну послідовність та молекулярну масу і *in vitro* виявляли щодо пухлинних клітин аглютинуючу або цитолітичну активність [18].

Культуральна рідина *B. subtilis* 7025, до складу якої входять і лектини, робить нежиттєздатними клітини експериментальних пухлин, посилюючи при цьому їх імуногенність. Парентеральне введення інактивованих за допомогою такого методу пухлинних клітин спричинює формування специфічної резистентності до індукованих та перевиваних пухлин [19]. Позитивні результати отримані також і на моделях РМЖ. Після використання виготовлених таким шляхом вакцин стимулюється активність механізмів протипухлинного імунітету, підвищується ефективність лікування, віддаляються терміни прогресування пухлинного процесу.

Встановлено також, що використання в комплексному лікуванні РМЗ аутовакцинотерапії не зумовлює розвитку ускладнень, дозволяє покращити самопочуття хворих і провести протипухлинне лікування в повному обсязі, що сприятиме підвищенню його ефективності. Така методика лікування хворих на РМЗ не має протипоказань, не потребує великих економічних витрат, малотравматична, легко переноситься хворими.

У хворих на РМЗ, яким вводили ПАВ, спостерігали підвищення рівня IgM в сироватці крові, посилення ІМЛ в присутності аутоплазми та його зниження в присутності ФГА і аутовакцини, розведеної в 10 разів. Під впливом аутовакци-

нотерапії відзначено підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів, яке спостерігали в реакціях як *in vitro* (РБТЛ), так і *in vivo* (ГУТ).

Отже, результати дослідження свідчать про перспективність використання аутовакцини в лікуванні хворих на РМЗ. Триває дослідження з вивчення віддалених результатів лікування цих хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горюх Є.Л. та ін. (2000) Рак в Україні. 1998–2000. Захворюваність. Смертність. Виживання. Діагностика і лікування. Бюл. Національного канцер-реєстру України. Київ, 110 с.
2. Семіглазов В.Ф. (1997) Разработка новых подходов к лечению рака молочной железы. Вopr. онкологии, 43(1): 22–26.
3. Білінський Б.Т., Шнарик Я.В. (2001) Сучасні проблеми медикаментозної терапії раку грудної залози. Львів, 156 с.
4. Berd D., Kairys J., Dunton C. (1998) Autologous, hapten-modified vaccine as a treatment for human cancers. Semin. Oncol., 25: 646–653.
5. Ockert D., Schirrmacher V., Beek N. et al. (1996) Newcastle disease virus-infected intact autologous tumor cell vaccine for adjuvant active specific immunotherapy of resected colorectal carcinoma. Clin. Cancer Res., 2(1): 21–28.
6. Vermorken J.B., Claessen A.M., van Tinteren H. et al. (1999) Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. Lancet, 353(9150): 345–350.
7. Horig H., Kaufman H.L. (1999) Current Issues in cancer vaccine development. Clin. Immunol., 92: 211–213.
8. Diederichsen A.C., Stenholm A.C., Kronborg O. et al. (1998) Immunisation of colorectal cancer patients with autologous tumour cells. Oncol. Rep., 5(4): 823–826.
9. Mitchell M.S. (1998) Perspective on allogeneic melanoma lysates in active specific immunotherapy. Semin. Oncol., 25(6): 623–635.
10. Repmann R., Wagner S., Richter A. (1997) Adjuvant therapy of renal cell carcinoma with active-specific-immunotherapy (ASI) using autologous tumor vaccine. Anticancer Res., 17(4B): 2879–2882.
11. Harris J.E., Ryan L., Hoover H.C.Jr. (2000) Adjuvant active specific immunotherapy for stage II and III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: eastern cooperative oncology group study E5283. J. Clin. Oncol., 18(1): 4449–4456.
12. Затула Д.Г. (1985) Микроорганизмы, рак и противоопухолевый иммунитет. Наук. думка, Киев, 247 с.
13. Колесник Е.А., Потєбня Г.П., Кикоть В.А. и др. (1999) Противоопухолевая аутовакцина в лечении больных с распространенным колоректальным раком. Онкология, 2: 104–108.
14. Потєбня Г.П., Смолянка И.И., Лисовенко Г.С. и др. (2000) Эффективность иммунотерапии аутовакциной при лечении больных раком легкого. Онкология, 2(3): 191–194.
15. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 193: 265–275.
16. Hoover H.C.Jr., Surdyke M., Dangel R.B. et al. (1984) Delayed cutaneous hypersensitivity to autologous tumor cells in colorectal cancer patients immunized with an autologous tumor cell: Bacillus Calmette-Guerin vaccine. Cancer Res., 44(4): 1671–1676.
17. Потєбня Г.П., Семерников В.А., Хуторной С.В. и др. (2001) Влияние противоопухолевой аутовакцины на некоторые показатели иммунного статуса больных с аденокарциномой прямой кишки. Эксперим. онкол., 23(3): 189–192.
18. Подгорский В.С., Коваленко Э.А., Гетьман Е.И. и др. (2002) Лектиновые свойства микробной культуры *Bacillus subtilis* В-7025. Микроб. журн., 5: 10–18.
19. Потєбня Г.П., Танасиенко О.А., Лисовенко Г.С., Титова Г.П. (2001) Эффективность противоопухолевых вакцин на основе цитотоксических лектинов бактериального происхождения. Укр. хіміотерапевт. журн., 4: 29–32.