

ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.Э. ПРОХАЧ

Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины, Харьков

Показана сложность и неоднозначность иммунологических изменений при онкологической патологии. Описаны различные подходы к иммунотерапии на разных этапах лечения больных. Приведены данные о современных направлениях в иммунотерапии рака.

Попытки использования иммунотерапии в лечении онкологических больных начали предприниматься одновременно с осознанием роли и значения иммунной системы в развитии раковой болезни. На первых этапах становления иммунологии интерес к изучению состояния иммунной системы при злокачественных заболеваниях ограничивался изучением иммунокомпетентных клеток. Это объясняется тем, что на протяжении нескольких десятилетий основными методами исследования были методы так называемых I и II уровней: Т- и В-розеткообразование, реакции бласттрансформации Т- и В-лимфоцитов на митогены (РБТЛ), определение количества основных классов иммуноглобулинов, исследование фагоцитоза и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Данные этих лабораторных тестов указывали на снижение некоторых показателей у части первичных онкологических больных. Это явилось основанием для формирования мнения о том, что развитие неопластического процесса происходит при наличии иммунодефицитного состояния, тем более что подобное мнение не противоречило теории иммунного надзора (F.Burnet). Поэтому акцент в иммунотерапии рака делался на методы стимуляции отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Однако уже в 70-е годы появились работы, свидетельствовавшие о сохранности или даже активности иммунной системы у части больных при различных стадиях онкологического процесса, а также доказывающие, что ускорение роста и метастазирования опухоли происходит не в период иммунодепрессии, а в момент усиленного иммуногенеза [1]. В связи с этим возникли сомнения в целесообразности проведения иммуностимуляции.

Новый уровень исследований, основанный на различных вариантах иммуноферментного анализа, использовании моноклональных антител, позволил выявить всю сложность и неоднозначность иммунных нарушений при раковой болезни. Во-первых, было установлено, что иммунная система опухоленосителя достаточно сохранна, но функционально направлена главным образом на защиту неопластических клеток, а не организма хозяина. Во-вторых, опухоль, как аутокринный организм, обладает определенными биологическими свойствами, благодаря которым она, с одной стороны, влияет на иммунную систему опухоленосителя, а с другой — уходит от иммунного надзора. К этим свойствам относятся: а) уменьшение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости 1-го класса на мембране опухолевой клетки; б) продукция иммуно-

супрессивных факторов опухолевыми клетками, таких как IL-10, простогландины, опухолевые антигены, протеазы, FAS-лиганды и др.; в) презентация опухолевых антигенов вне связи с костимуляторными сигналами (молекулы класса В-7), ведущая к толерантности опухолеспецифических Т-лимфоцитов [2].

В связи с этим иммунные процессы при раковой болезни необходимо изучать, исходя из взаимодействия опухоли и организма-хозяина, поскольку взаимоотношения между опухолевыми и иммунокомпетентными клетками больного определяются как функциональной активностью последних, так и биологическими особенностями опухоли. Например, при изучении ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-15 было установлено, что они активируют киллерные клетки, поэтому данные интерлейкины начали использовать в иммунотерапии рака (ЛАК-терапия). В то же время при более углубленных исследованиях было доказано, что многие клетки опухолей человека способны экспрессировать рецепторы к цитокинам, в частности к ИЛ-2, т.е. в этих случаях введение последних будет способствовать прогрессированию опухоли. Кроме того, в эксперименте установлено, что ИЛ-2 является бифункциональным иммуностимулятором, который воздействует на функционально доминирующий клон клеток. И, следовательно, на этапе формирования опухолеассоциированной супрессии, когда функционально превалируют супрессоры, обработка опухоли ИЛ-2 приводит к усилению ее роста. В отличие от этого обработка лимфоцитов ИЛ-2 до формирования супрессии сопровождается выраженной ингибацией роста опухоли. Так, было доказано, что клетки, обработанные ИЛ-2, могут не только ингибировать, но и стимулировать рост опухоли. Подобные результаты были получены в отношении не только ИЛ, но и так называемых иммуномодуляторов (тималин, декарис, вилозен). Кроме того, оказалось, что одна и та же опухоль различно реагировала на отдельные иммуномодуляторы: один иммуномодулятор стимулировал рост опухоли, другой его ингибировал, а третий не изменял характера роста [3].

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать вывод, что иммунная система онкологического больного достаточно сохранна или даже находится в активном состоянии и определяется сложными взаимодействиями между опухолью и организмом-опухоленосителем. Одни и те же иммунологические факторы могут как ингибировать, так и стимулировать рост опухоли, в зависимости от стадии

развития последней, а эффекты, вызываемые некоторыми иммунными факторами, дозозависимы, что особенно важно учитывать при их терапевтическом использовании. Поэтому лечение онкологического больного при наличии первичной опухоли, как правило, недостаточно эффективно, что требует продолжения исследований и разработки методологии использования иммунотерапии при лечении рака.

Радикально меняется отношение к целесообразности и безопасности иммунотерапии после хирургического удаления первичной опухоли. Это обусловлено тем, что метастазы в отличие от основной опухоли не обладают аутокринными функциями, поэтому отсутствует их супрессивное влияние на иммунную систему больного и иммунотерапия не будет стимулировать неопластические процессы. Кроме того, под влиянием основных методов терапии (лучевая и химиотерапия) развиваются глубокие иммунологические нарушения, которые могут способствовать развитию осложнений и прогрессированию заболевания.

Учитывая сказанное, многие авторы в настоящее время уделяют много внимания состоянию иммунной системы онкологических больных в процессе комплексного лечения и возможности реабилитации ее функций, благодаря чему может быть повышена эффективность противоракового лечения, предотвращено развитие осложнений, связанных с лучевой и химиотерапией, и тем самым улучшено качество жизни больных.

Так, исследования иммунного статуса больных раком тела матки (РТМ), получавших комбинированное лечение, показали, что уже в послеоперационном периоде возникают иммунные нарушения, которые значительно усиливаются в процессе лучевой терапии. У больных отмечались стойкая лимфопения, снижение уровня В-лимфоцитов (CD19+), Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций (CD4+, CD8+), уменьшение коэффициента CD4/CD8, существенное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов.

При обследовании больных РТМ до и после комбинированной или сочетанной лучевой терапии, а также через 2–6 мес после лечения было выявлено следующее. Исходное состояние иммунной системы характеризовалось умеренной лимфопенией, нарушениями в системе НК-клеток и фагоцитов, снижением РБТЛ на ФГА. Через 5–7 дней после завершения лучевого лечения определялась выраженная иммунодепрессия, которая касалась численности и функций всех типов иммунокомпетентных клеток: лейкоцитов, лимфоцитов, Т-клеток (CD3+, CD4+, CD8+), В-клеток (CD19+). Среди Т-клеток супрессоры-киллеры (CD8+) преобладали по сравнению с хелперами-индукторами (CD4+). Резкое снижение РБТЛ коррелировало с уменьшением численности Т-клеток, имеющих рецепторы для ИЛ-2 (CD3+ CD25+). Изучение восстановления иммунокомпетентности больных при контрольном обследовании через 2–6 мес после лечения показало, что иммунные нарушения по-прежнему сохранялись и были значительно выражены: наблюдались лимфопения, низкая численность субпопуляций Т-клеток (CD3+, CD4+, CD8+), В-клеток (CD19+) и НК-клеток (CD16+ CD56+), снижение их функциональной активности.

Была предпринята попытка поиска связей между развитием иммунной недостаточности и клиническими проявлениями заболевания. Для этого сравнили состояние иммунитета у больных с осложнениями, развившимися после лечения (лучевые ректиты, циститы и др.), и у больных с отсутствием осложнений после проведенной терапии. При обследовании больных, у которых имелись ранние лучевые повреждения, были установлены более глубокие нарушения в системе В-лимфоцитов (CD-19+), численность которых была снижена вдвое, значительное повышение НК-клеток (CD16+56+) и активированных Т-лимфоцитов (CD3+ HLA-DR+).

Анализ историй болезни умерших показал, что наиболее выраженные изменения в иммунной системе у них отмечались за 1–3 мес до смерти. Резкое снижение численности циркулирующих Т-лимфоцитов (CD3+), их активных форм (CD3+ HLA-DR+) и регуляторных субпопуляций (CD4+, CD8+), сохранение низкой численности В-клеток (19+), по мнению авторов работы [4], отражает глубокий иммунодефицит, который коррелирует с тяжестью заболевания, развитием осложнений и летальным исходом.

При изучении иммунологического статуса группы больных раком грудной железы (РГЖ), получавших послеоперационную лучевую терапию на зоны регионарного лимфооттока в суммарной очаговой дозе 40–45 Гр, также отмечено сильное иммунодепрессивное влияние радиационного фактора: снижение в два раза количества лимфоцитов по сравнению с исходным, снижение количества CD4 и, соответственно, нарушение баланса CD4/CD8, подавление митогенной активности на 40–60%. Эти изменения регистрировались уже после проведения 5–10 сеансов лучевой терапии, усиливались после ее окончания и сохранялись примерно у 60% больных на протяжении 2 лет и дольше после лечения [5]. Количество В-лимфоцитов и иммуноглобулинов не изменялось, зато отмечалось повышение количества фагоцитирующих нейтрофилов и иммунных комплексов.

Представляют интерес исследования, свидетельствующие о значении и роли иммунных реакций в развитии постлучевых осложнений. При обследовании женщин, страдавших аденокарциномой грудной железы, установлено, что через 4–6 нед после окончания лучевого лечения у части пациентов развивался пульмонит, причем в обоих легких независимо от *locus morbi* [6]. При этом имело место повышение уровня субпопуляций Т-лимфоцитов, что позволило авторам сделать вывод о значительной патогенетической роли лимфоцитопосредованных гиперсенситивных реакций в развитии пульмонита.

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что применение иммунотерапии у онкологических больных — сложная и требующая тщательного подхода к своему решению задача. Наиболее обоснованным является использование иммуноотропных препаратов после удаления первичной опухоли даже при наличии метастазов. Кроме того, выбор адекватных методов иммунотерапии должен быть обоснован результатами иммунологического мониторинга в процессе лучевой и химиотерапии. Исключением из этого общего правила

являются почечно-клеточная карцинома и меланома, при которых высокий положительный эффект достигается при иммунотерапии первичной опухоли.

Несмотря на большое количество исследований по применению иммунотерапии в онкологии, интерес медиков к данной проблеме не угасает.

Дольше всего в клинической практике используются методы общей иммунореабилитации, деблокирующей терапии, специфической и неспецифической вакцинации.

Целью общей иммунореабилитации является повышение основных количественных и функциональных показателей иммунной системы. Для этого проводят лечение препаратами микробного происхождения (мурамилпептид, пирогенал, продигиозан и рибомунил), учитывая их общестимулирующее действие. Более современным препаратом из этой группы является липопид — синтетический аналог минимального компонента клеточной стенки всех бактерий. С этим веществом практически полностью связан иммуностимулирующий эффект БЦЖ. В низких дозах препарат усиливает поглощение бактерий фагоцитами, образование ими активных форм кислорода, киллинг микробов и опухолевых клеток *in vitro*. Применение этих препаратов оказывает положительный эффект при раке мочевого пузыря, яичников, легких и РГЖ [7]. С целью общей иммунореабилитации применяются также неспецифические стимуляторы лейко- и лимфопоэза (пентоксил, метилурацил, рибоксин, нуклеинат натрия), позволяющие в значительной степени снизить риск развития лейкопении при проведении лучевой и химиотерапии. В частности, применение метилурацила в процессе лучевой терапии позволило на 40% снизить частоту цитопенических состояний, а у больных лимфогранулематозом, получавших массивное лучевое лечение в сочетании с приемом рибоксина, установлено снижение апногза лимфоцитов на 50% [8].

Применение так называемой «деблокирующей терапии» обусловлено тем, что у онкологических больных выявлены факторы различной биохимической природы и генеза (антилимфоцитарные аутоантитела, опухолевые блокирующие факторы, эндотоксины, ЦИК), приводящие к блокированию рецепторов лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток и снижению их функциональной активности. Для этого используют различные сорбционные методы, направленные на элиминацию блокирующих факторов: гемосорбцию, гемодиализ, плазмаферез и энтеросорбцию. Результаты исследования лечебного эффекта экстракорпоральной гемосорбции у больных РГЖ показали снижение уровня ЦИК и повышение функциональной активности Т-лимфоцитов, что коррелировало с положительными объективными и субъективными клиническими данными [9].

Целью вакцинации в онкологии является усиление противоопухолевой резистентности организма за счет активации клеточной и гуморальной систем иммунитета. В качестве неспецифической вакцинации использовали БЦЖ, туляремийную живую, противокклюшную и вирусные вакцины. При обследовании 163 пациентов, страдавших раком предстательной железы, и 49 больных раком других локализаций

было показано повышение выживаемости и увеличение безрецидивного периода у этих больных по сравнению с контрольной группой [10].

В последние годы интерес к специфической противоопухолевой вакцинотерапии вновь усилился. Это связано с появлением новых знаний о состоянии иммунной системы у онкологических больных и разработкой новых современных технологий изготовления вакцин [11].

Основываясь на многочисленных данных лабораторных исследований, указывающих на снижение Т-клеточных субпопуляций, в клинике широко используют относительно новые препараты из группы гормоноподобных факторов тимуса: тималин, тактивин, тимоптин. Схемы и способы их введения в значительной степени варьируют, кроме того, они применяются на различных этапах комбинированного и комплексного лечения. Положительные эффекты отмечены во всех сочетаниях. По ближайшим результатам на фоне лучевой терапии при РГЖ, РТМ, раке легкого, на фоне полихимиотерапии при РГЖ и лимфогранулематозе, в промежутке между курсами полихимиотерапии при раке различной локализации все исследователи отмечают повышение устойчивости лейко- и лимфопоэза, сохранение или восстановление уровня ответа лимфоцитов на митогенные стимулы и снижение частоты осложнений при проведении лучевой и полихимиотерапии [12].

Из цитокинов наиболее широкое применение в онкологии нашли интерфероны, а в последние годы — интерлейкины. Есть данные о применении всех трех групп интерферонов — альфа, бета, гамма, причем установлено, что наиболее выраженное противоопухолевое действие оказывает интерферон гамма, однако в силу высокой стоимости и неполной изученности он пока применяется в экспериментальных работах и находится на начальных этапах клинической апробации. Напротив, относительно недорогой и выпускаемый многими производителями рекомбинантный интерферон альфа (интрон-А, роферон, реальдерон, лаферон) активно применяется и дает положительный результат при лечении больных РГЖ, миеломой, лимфогранулематозом, саркомой Капоши, раком легкого и яичников [13].

Рекомбинантный ИЛ-2 (лекарственная форма — ронколейкин) способствует пролиферации и активации Т-лимфоцитов, усиливает цитолитическую способность натуральных киллеров, цитотоксических и опухолеинфильтрирующих Т-лимфоцитов, а также ускоряет созревание В-лимфоцитов. ИЛ-2 эффективен при таких заболеваниях, как меланома, почечно-клеточный рак, колоректальный рак, рак мочевого пузыря.

Достаточно широко применяются в онкологии индукторы эндогенного интерферона (циклоферон, амиксил, ларифан). К настоящему времени изучены их основные биологические эффекты. Это противовирусные, противоопухолевые, иммуномодулирующие эффекты и активирующее действие на стволовые клетки костного мозга. Значит, индукторы интерферона могут индуцировать продукцию не только интерферонов, но и других цитокинов, контролирующих гемопоэз и процессы иммуногенеза. В Украине наибольшее распрост-

ранение получил циклоферон, который применяется как с целью иммуномодуляции после курсов лучевой и химиотерапии, так и с целью подавления пролиферации на фоне основных методов лечения онкологических заболеваний [14].

В последние годы активно разрабатывается технология использования моноклональных антител как наиболее перспективное направление в лечении онкологической патологии. Мабтера (ритуксимаб) — первые в мире терапевтические моноклональные антитела, которые обладают способностью специфически связываться с трансмембранным антигеном CD20 нормальных и злокачественных В-лимфоцитов, индуцируя антителозависимую цитотоксичность и запуская апоптоз. Этот препарат эффективен при терапии рецидивирующей или резистентной к химиотерапии неходжкинской лимфомы и сочетается с другими видами противоопухолевого лечения и различными терапевтическими моделями, в том числе с трансплантацией костного мозга [15].

Представителем нового класса лекарственных веществ — тиопоэтинов, обладающих уникальными биологическими эффектами, является глутоксим. Глутоксим стимулирует пролиферацию и способствует дифференцировке нормальных клеток, активирует процессы апоптоза трансформированных клеток, реализует эффекты многих цитокинов. По отношению к нормальным клеткам органов иммуно- и гемопоэза глутоксим осуществляет инициацию системы цитокинов, регулирует эндогенную продукцию интерлейкинов и гемопоэтических факторов: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ12, TNF, GM-CSF и эритропоэтина. Препарат относится к группе регуляторов редоксчувствительной экспрессии генов, в первую очередь иммунологически значимых генов, включающих: альфа-цепь ИЛ-2, фактор некроза опухоли, интерферона альфа и гамма, генов *c-fos*, *Vax* и *Bcl-2*. Глутоксим применяется для иммунологического сопровождения комбинированной противоопухолевой терапии с целью повышения чувствительности опухолевых клеток к лучевой и химиотерапии, для снятия или значительного уменьшения токсических проявлений, связанных с применением химиопрепаратов. Применение глутоксима у больных раком легких, желудка, толстой кишки, грудной железы, яичников, мочевого пузыря обеспечивало стабилизацию и восстановление клинических, биохимических и иммунологических показателей после проведения полихимиотерапии, улучшало качество жизни и увеличивало выживаемость пациентов [16].

Препаратом нового поколения иммуномодуляторов является полиоксидоний. Это физиологически активное высокомолекулярное соединение, обладающее выраженной иммуностропной активностью, способное стимулировать как спонтанный, так и индуцированный синтез цитокинов. При взаимодействии с мононуклеарами периферической крови человека полиоксидоний усиливает цитотоксичность НК-клеток, если эта цитотоксичность была исходно понижена. Помимо иммуномодулирующего влияния полиоксидоний оказывает выраженное детоксицирующее, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. Поэтому его можно

применять как на фоне, так и после окончания комплексной терапии онкологических больных с целью иммунореабилитации, снижения токсического действия химиопрепаратов, улучшения качества жизни [17].

В последние годы появились работы, свидетельствующие об успешном применении в онкологии эмбриональных тканей. Наиболее широко используются препараты эмбриональной печени человека, расценивающиеся как альтернативный источник стволовых клеток по отношению к трансплантации костного мозга. Показаниями для использования данного препарата являются гематологические и иммунологические осложнения, возникающие в ходе лучевой и химиотерапии. Значительный положительный эффект был получен при введении клеток эмбриональной печени больным с острым лейкозом, раком шейки и тела матки, раком желудка и толстой кишки, что позволило сделать вывод о возможности проведения трансплантации на всех этапах лечения онкологического больного. При этом отмечено улучшение показателей иммунного статуса и кроветворения, улучшение психофункционального состояния пациентов, повышение индекса Карновского [18; 19].

Одним из перспективных направлений лечения онкологических больных является применение эмбрионального тимуса. С возрастом тимус человека претерпевает инволютивные изменения, что приводит к уменьшению количества Т-лимфоцитов. Кроме того, растущая опухоль способствует развитию дегенеративных изменений в клетках тимуса, а традиционные методы лечения (обширные операции, химиолучевая терапия) в свою очередь оказывают негативное влияние на тимус и усугубляют его дегенеративные изменения. Установлено, что в первые 6–8 нед после подсадки клеток эмбрионального тимуса отмечается действие непосредственно клеток трансплантата, а в дальнейшем лимфоидная ткань реципиента активизируется клетками подсаженной железы и продолжает активно функционировать длительное время. Трансплантация эмбрионального тимуса была проведена 75 больным, страдающим РГЖ и раком легкого. Проведенные исследования клеточного иммунитета позволили установить повышение всех показателей клеточного иммунитета, гуморальные факторы защиты также нормализовались. Ближайшие результаты лечения больных раком легкого с применением эмбрионального тимуса показали, что число послеоперационных осложнений снизилось. Отдаленные результаты лечения больных РГЖ при подсадке тимуса определялись по 3-летней выживаемости. Из 50 больных контрольной группы этот срок пережили 34 (60%), а из 52 больных, которым была проведена подсадка эмбрионального тимуса, — 46 (88%) [20].

Однако, несмотря на достигнутые успехи, результаты иммунотерапии рака пока не могут быть оценены как достаточно эффективные. Поэтому основной задачей в настоящее время является отказ от эмпирического подхода при назначении иммунотерапии и разработка четких показаний и противопоказаний к ее применению, базирующихся на учете биологических особенностей опухолевой клетки и особенностей системы иммунитета онкологических больных.

Литература

1. *Prehn R.* Perspectives on oncogenesis: does immunity stimulate or inhibit neoplasia? // *J. Reticuloendothel.*— 1981.— V. 10.— P. 1–16.
2. *Мван Ээртвэг А.Д.* Специфическая иммунотерапия в онкологии: вызов следующему тысячелетию // *Матер. III Рос. онкол. конф.*— С.Пб., 1999.— С. 18–20.
3. *Бережная Н.М.* Иммунология и иммунотерапия злокачественных новообразований // *Журн. практ. врача.*— 1997.— № 4.— С. 11–14.
4. Иммунный статус больных раком тела матки после комбинированного и сочетанного лучевого лечения / *Е.Г. Кузьмина, Л.И. Гусева, Л.Н. Дорошенко и др.* // *Рос. онкол. журн.*— 1998.— № 4.— С. 19–23.
5. *Мальшичева В.С., Ярыгин Л.М., Денисов Л.Е.* Динамика показателей клеточного иммунитета у больных раком молочной железы при разных схемах лечения и в последующий период // *Матер. I съезда онкологов СНГ.*— М.: ОНЦ РАМН, 1996.— Т. 2.— С. 501–502.
6. Radiation pneumonitis: a possible lymphocyte — mediated hypersensitivity reaction / *C.M. Roberts, E. Fonlcher, I.I. Zaunders et al.* // *Ann. Intern. Med.*— 1993.— V. 118, № 9.— P. 697–700.
7. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Основные представления об иммуотропных лекарственных средствах // *Иммунол.*— 1996.— № 6.— С. 4–9.
8. Влияние природных иммуномодуляторов на естественную киллерную активность лимфоцитов больных злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями / *Л.П. Киндзельский, Л.Л. Злочевская, Т.В. Цыганюк, М.М. Шабаева* // *Врач. дело.*— 1995.— № 1–2.— С. 146–148.
9. Иммунология и иммунотерапия опухолей молочной железы / *Ю.А. Гриневич, Л.Я. Каменец, Б.Т. Билынский, В.И. Лобода.*— К.: Здоров'я, 1990.— 176 с.
10. *Grange J.M., Stanford J.L.* BCG vaccination and cancer // *Tubercle.*— 1990.— V. 71.— P. 61–64.
11. Перспективы использования противоопухолевых вакцин / *В.О. Шляховенко, В.В. Козак, Л.И. Загоруйко и др.* // *Матер. X съезда онкологов Украины.*— К., 2001.— С. 63.
12. *Гриневич Ю.А.* Неспецифическая активная иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных новообразований // *Врач. дело.*— 1991.— № 5.— С. 8–11.
13. *Штарык Я.В., Билынский Б.Т., Шлома Д.В.* Естественные киллерные клетки при интерферонотерапии онкологических больных // *Вопр. онкол.*— 1991.— Т. 37, № 2.— С. 136–143.
14. *Антипова С.В.* Иммунокорригирующее действие циклоферона и тимогена у больных раком тела матки // *Врач. дело.*— 2000.— № 7–8.— С. 100–104.
15. *Поддубная И.В.* Реальность и перспектива лекарственной терапии неходжкинских лимфом // *Совр. онкол.*— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 32–34.
16. Методические рекомендации. ЗАО «ВАМ — исследовательские лаборатории».— С.Пб.— 1999.— 64 с.
17. Полиоксидоний — препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия / *Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов и др.* // *Иммунол.*— 2000.— № 5.— С. 19–23.
18. *Смикодуб О.И., Третьяк Н.М., Снегирь Н.В.* Трансплантация клеток эмбриональной печени в комплексном лечении больных острым лейкозом // *Матер. науч.-практ. конф.*— К., 1998.— С. 121–126.
19. Экспериментальное обоснование и опыт использования трансплантации клеток эмбриональной печени для повышения эффективности лечения онкологических больных / *Н.М. Храновская, Ю.А. Гриневич, Г.Д. Бендюг и др.* // *Матер. X съезда онкологов Украины.*— К., 2001.— С. 60.
20. Применение подсадок эмбрионального тимуса в комплексном лечении больных онкологического профиля / *Л.А. Асляев, Л.А. Маврина, В.С. Кислицина, А.Г. Отырко* // *Респ. межвед. сб.*— К.: Здоров'я, 1987.— С. 105–107.

Поступила 06.02.2003

IMMUNOTHERAPY IN CANCER TREATMENT

N.E. Prokhach

Summary

Complexity and variability of immunological changes in cancer are shown. Different approaches to immunotherapy at different stages of treatment are described. Some data about modern directions in cancer immunotherapy are given.