

УДК 616-006.06-092.19 : 576.8.095

*Караман О. М., Ковбасюк С. А., Воейкова І. М., Симчич Т. В.,
Шляховенко В. О., Савцова З. Д.*

ЕФЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ ГЛІКОПЕПТИДНОЇ ВАКЦИНИ НА МОДЕЛІ МЕЛАНОМИ В-16

Визначено протипухлинну і антиметастатичну дію глікопептидної вакцини, її активуючий вплив на клітинні і гуморальні ланки адаптивного імунітету; оцінено співвідношення процесів проліферації та апоптозу лімфоцитів у регіонарних і коінтрагеральних щодо пухлини периферичних лімфовузлах. Проаналізовано зв'язок імунологічних ефектів вакцини з протипухлинною й антиметастатичною активністю.

Одним з напрямів біотерапії пухлин є застосування протипухлинних вакцин (ПВ) з метою індукції протипухлинних реакцій [1; 2; 3]. Значну увагу привертають ПВ, виготовлені на основі цілих пухлинних клітин (ПК) або їх лізатів. До таких вакцин належить і розроблена в ШПОР НАН України глікопептидна вакцина (ГВ), виготовлена на основі клітин аутологічної пухлини шляхом контрольованого ферментативного гідролізу, яка містить антигенні детермінанти (глікопептиди з молекулярною масою 50 КД) пухлинних КЛІТИН [4]. В експериментальних дослідженнях на модельних пухлинах різного гістогенезу було продемонстровано затримку розвитку пухлин та збільшення тривалості життя мишей, які отримували ГВ [5]. У дослідженнях на моделі низькоімуногенної карциноми легені Льюїс було показано, що застосування ГВ супроводжується гальмуванням росту пухлин, яке становило 16,8 %, та інгібіцією метастазування (на рівні тенденції). Активація гуморальних і клітинних ланок адаптивного протипухлинного імунітету

у вакцинованих мишей на ранніх етапах пухлинного процесу мала транзиторий характер [6]. Отримано перші позитивні результати клінічного використання ГВ у комплексному лікуванні хворих з пухлинами головного мозку [7]. Накопичені дані вказують на доцільність подальшого дослідження протипухлинної ефективності ГВ, з'ясування її імунологічної дії, залежності ефекту вакцинації від вихідної імуногенності пухлинних клітин тощо.

Відомо, що механізми формування специфічної імунної відповіді запускаються в периферичних лімфовузлах. Є принаймні два можливих наслідки активації лімфоцитів: проліферація і запрограмована загибель за механізмом апоптозу. Вважається, що співвідношення в умовах активації цих форм відповіді слугує важливим показником реакції імунної системи на антиген, оскільки визначає її результативність в аспекті розвитку імунної відповіді або формування імунологічної толерантності [8; 9; 10].

Вищевикладене обґрунтувало мету нашої

роботи - дослідження протипухлинної, антиметастатичної дії ГВ, її впливу на характеристики різних ланок імунної системи (включаючи рівні апоптозу і проліферації лімфоцитів у регіонарних і контрлатеральних щодо пухлини периферичних лімфовузлах) на моделі високоантигенної пухлини - меланоми мишей В-16, тим більше, що, метастазування меланоми відбувається, як відомо, переважно лімфогенним шляхом [11].

Матеріали та методи

Досліди проводили на статевозрілих мишах-самках лінії С₅₇В1 віком 2,5 міс, розведення віварію ШПОР НАН України на метастазуючій моделі пухлинного росту - меланоми В-16, яка підтримується пасажами на мишах С₅₇В1 [12]. Пухлини індукували введенням клітин меланоми внутрішньом'язово в дозі 3-Ю⁵ клітин/мишу. Застосовували вакцину, виготовлену на основі глікопептидів клітин меланоми В-16 співробітниками відділу ензимології пухлин ІЕПОР НАН України. Вакцину готували з клітин меланоми В-16 шляхом ферментативного гідролізу з наступним хроматографічним фракціонуванням [13]. Отриманий препарат являв собою стерильну суспензію глікопептидів у етанолі. Вакцину зберігали при температурі 4-6 °С. Вакцинування тварин проводили до прищеплення пухлинних клітин, вводячи вакцину підшкірно триразово, з інтервалами в 7 діб, по 0,1 мл на мишу при всіх ін'єкціях. Мишам групи «контроль прищеплення» за такою ж схемою підшкірно вводили фізіологічний розчин, дотримуючись схем і доз введення вакцини, запропонованих співробітниками відділу ензимології пухлин і описаних ними в наукових публікаціях [4; 14]. На 28 добу після останньої вакцинації вакцинованим і невакцинованим мишам було прищеплено клітини меланоми В-16.

Контролем слугували невакциновані миші, яким було перещеплено меланому В-16 («контроль прищеплення»), а також інтактні тварини. Перебіг росту модельної пухлини характеризували за стандартними показниками: частотою виникнення пухлин, розмірами пухлинного вузла (об'єм у мм³); частотою метастазування (відсоток мишей, які мали метастази в легенях, у кожній групі), інтенсивністю метастазування (середня кількість метастазів на одну тварину), швидкістю росту метастазів (за об'ємом їх у мм³). Ефект використаної ГВ оцінювали за індексом інгібіції метастазування (ІМ) [15].

Імунологічне обстеження тварин, яке проводили на 7-му і 28 добу після прищеплення пухлини, включало визначення специфічної цитоток-

сичної активності (ЦТЛ), антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ) лімфоцитів селезінки, специфічної цитотоксичності сироватки крові (СЦтСК) у тестах *in vitro* радіометричним методом. Дослідження проводили за загальноприйнятими методиками, докладно описаними раніше [16]. Проліферативну активність нестимульованих лімфоцитів у периферичних лімфовузлах визначали радіометричним методом за включенням *in vitro* ³Н-тимідину («Амершам», Англія) [16]. Апоптоз лімфоцитів у периферичних лімфовузлах (регіонарних і контрлатеральних по відношенню до пухлини) визначали за допомогою методики диференціального зв'язування з ДНК флуоресцентних барвників - акридиновим оранжевим («Sigma», США) і етидиумом бромідом («Fluka», Швеція). Дані кількісного обліку представляли у вигляді індексу апоптозу (ІА), який обчислювали на основі аналізу 200 клітин у кожному препараті [17].

Для порівняння тварин дослідної і контрольних груп (інтактний контроль і контроль прищеплення) обчислювали індекси модуляції досліджуваних показників (ІМ) [18].

$$ІМ = \frac{(\text{Показник дослідної групи} - \text{Показник контрольної групи})}{\text{Показник контрольної групи}} \cdot 100 \%$$

Математичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Ст'юдента та коефіцієнтів кореляції (r) [19].

Результати дослідження

Застосування ГВ не впливало на частоту прищеплення меланоми В-16 (пухлини виникали у 73,7 ± 10,1 % (14/25) вакцинованих тварин та у 75,0 ± 9,7 % (15/25) контролю прищеплення). Латентний період виникнення пухлин у невакцинованих і вакцинованих мишей також практично не відрізнявся (пухлини з'явилися на 9-12 добу від прищеплення клітин). Разом з тим, у імунізованих тварин спостерігали виразне гальмування пухлинного росту: об'єм первинних пухлин на 14 та 21 добу був суттєво (p < 0,05) нижчий, ніж у контролі прищеплення (рис. 1).

Вакцинація не впливала на частоту тварин з метастазами (метастази виникали у 73,7 ± 10,1 % (14/19) вакцинованих мишей і у 75,0 ± 9,7 % (15/20) - у контролі прищеплення), проте зменшувала кількість метастазів та гальмувала їх ріст. Індекс інгібіції метастазування (ІМ) становив 40,7 %. Тобто протипухлинна ефективність ГВ полягає у гальмуванні росту пухлин, зменшенні кількості та гальмуванні росту метастазів.

Результати дослідження специфічної ланки імунної системи невакцинованих (контроль

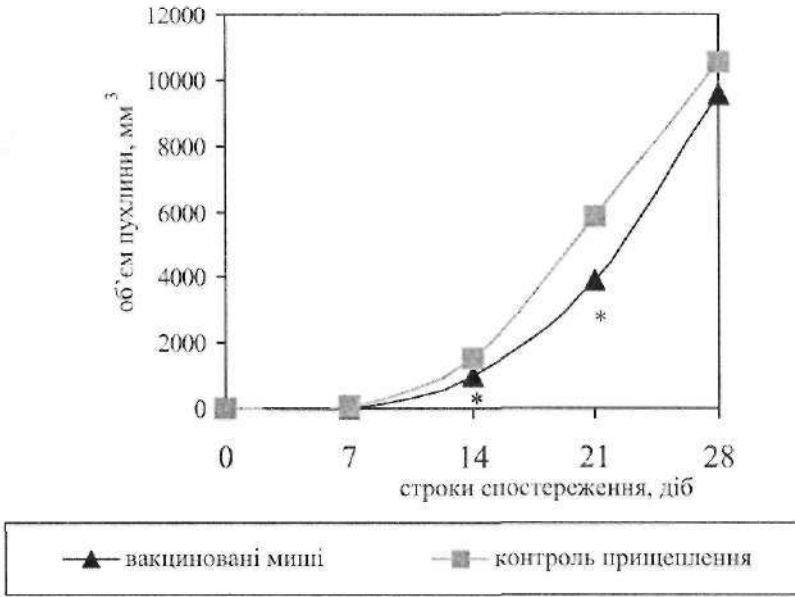


Рис. 1. Зміна розміру пухлинного вузла у вакцинованих і нсвакцинованих (контроль прищеплення) мишей С57В1 у динаміці (* - $p > 0,05$).

прищеплення) та вакцинованих (дослідна група) мишей С₅₇В1 показали, що у мишей дослідної групи на 7 добу після прищеплення пухлин достовірно вищою ($p < 0,05$ порівняно з контролем прищеплення) була активність АЗКЦ; на 28 добу у мишей, які отримували ГВ, суттєво зростає активність СЦтСК ($p < 0,05$ порівняно з 7 добою). Індекси цитотоксичності (Щ) ЦТЛ і АЗКЦ у порівнянні з попереднім терміном не змінились, але були достовірно вищими за такі у контролі прищеплення ($p < 0,05$) (рис. 2).

У контролі прищеплення на 28 добу пухлинного росту Щ ЦТЛ і Щ АЗКЦ дещо знизились,



Рис 2. Модуляція імунологічних показників вакцинованих мишей порівняно з контролем прищеплення меланоми В-16 (Б) (* - $p < 0,05$).

Щ СК достовірно зростає ($p < 0,05$ порівняно з 7 добою) (див. табл. 1).

Таким чином, застосування ГВ до прищеплення меланоми В-16 забезпечувало вищу порівняно з контролем прищеплення активність і на пізніх термінах пухлинного процесу як ЦТЛ, так і АЗКЦ, що узгоджується з визначеним нами гальмуванням пухлинного росту та інгібіцією метастазування у вакцинованих мишей. Активізація на 28 добу СЦтСК у мишей обох груп, імовірно, пов'язана з високою імуногенністю меланоми.

Для вивчення ймовірних механізмів формування імунної відповіді у застосуванні ГВ у мишей з меланою В-16 оцінювали рівень апоптозу та проліферації лімфоцитів у периферичних лімфовузлах.

Таблиця 1. Імунологічні показники мишей С₅₇В1 до прищеплення пухлинних клітин та в динаміці росту меланоми В-16

Імунологічний показник* (Щ, %)		Група тварин:	
		контроль прищеплення	вакциновані
7 доба після прищеплення ПхК	ЦТЛ	14,2 ± 3,3	18,3 ± 1,7
	АЗКЦ	24,2 ± 1,3	33,0 ± 2,6 ¹
	СЦтСК	29,6 ± 1,6	29,7 ± 2,4
28 доба після прищеплення ПхК	ЦТЛ	7,0 ± 2,2	16,0 ± 2,0 ¹
	АЗКЦ	18,0 ± 3,0	28,3 ± 3,5 ¹
	СЦтСК	38,3 ± 2,4 ²	41,7 ± 1,6 ²

¹ - $p < 0,05$ при порівнянні з контролем прищеплення;

² - $p < 0,05$ при порівнянні показників 7 та 28 доби після прищеплення пухлинних клітин у межах групи.

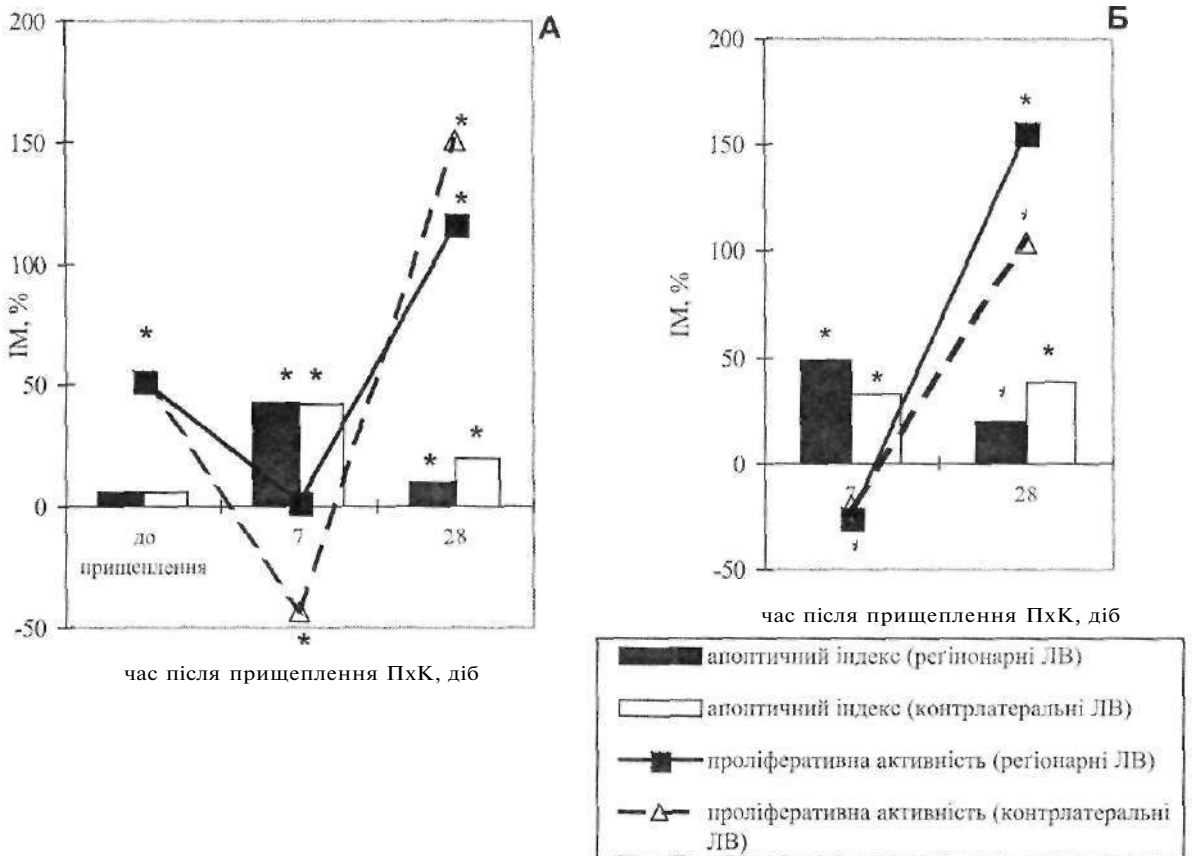


Рис. 3. Модуляція індексу апоптозу та проліферативної активності лімфоцитів у регіонарних та контрлатеральних щодо пухлини лімфовузлах у вакцинованих (А) та невакцинованих (Б) мишей з меланою В-16 порівняно з показниками інтактних тварин (* - $p < 0,05$).

Як видно з рис. 3 А, застосування ГВ до прищеплення ПхК призводило до суттєвого підвищення проліферативної активності ($p < 0,05$ порівняно з показниками інтактних тварин) лімфоцитів периферичних (регіонарних і контрлатеральних) лімфовузлів. АІ практично не змінювався. На 7 добу після прищеплення меланою В-16 у периферичних лімфовузлах вакцинованих тварин АІ зріс (як у регіонарних, так і в контрлатеральних щодо пухлини лімфовузлах, $p < 0,05$) з одночасним зниженням проліферативної активності лімфоцитів, у контрлатеральних лімфовузлах суттєво ($p < 0,05$). На 28 добу пухлинного росту у вакцинованих мишей АІ суттєво знизився ($p < 0,05$ порівняно з 7 добою пухлинного процесу) з одночасним підвищенням проліферативної активності лімфоцитів ($p < 0,05$ порівняно з 7 добою пухлинного процесу). Тобто процеси проліферації в периферичних лімфовузлах переважають над процесами апоптозу. У невакцинованих мишей (рис. 3 Б) у ранні терміни пухлинного росту спостерігалися дещо інші зміни показників у регіонарних і контрлатеральних лімфовузлах: суттєве збільшення АІ ($p < 0,05$) та достовірне зменшення проліферативної актив-

ності ($p < 0,05$) в обох групах лімфовузлів. На 28 добу спостереження АІ лімфоцитів знизився лише в регіонарних щодо пухлини лімфовузлах ($p < 0,05$), проте залишався достовірно вищим за такий у інтактних тварин. Проліферативна активність лімфоцитів контрлатеральних і регіонарних лімфовузлів у цей термін спостереження суттєво ($p < 0,05$ порівняно з 7 добою) зростає і була вищою за таку у інтактних. Слід також відзначити, що у вакцинованих мишей на 28 добу пухлинного процесу вищеописані зміни спостерігалися на системному рівні, тоді як у невакцинованих - мали лише місцевий характер.

Порівнюючи індекси модуляції АІ та проліферативної активності лімфоцитів мишей дослідної групи відносно контролю прищеплення (рис. 4) на 7 добу у мишей, які отримували вакцину, спостерігали достовірне зниження ($p < 0,05$) проліферативної активності лімфоцитів у контрлатеральних лімфовузлах з одночасним суттєвим підвищенням ($p < 0,05$) такої у регіонарних. Однак на 28 добу у вакцинованих мишей було зафіксовано достовірні збільшення проліферативної активності лімфоцитів у контрлатеральних лімфовузлах з одночасним зменшенням такої

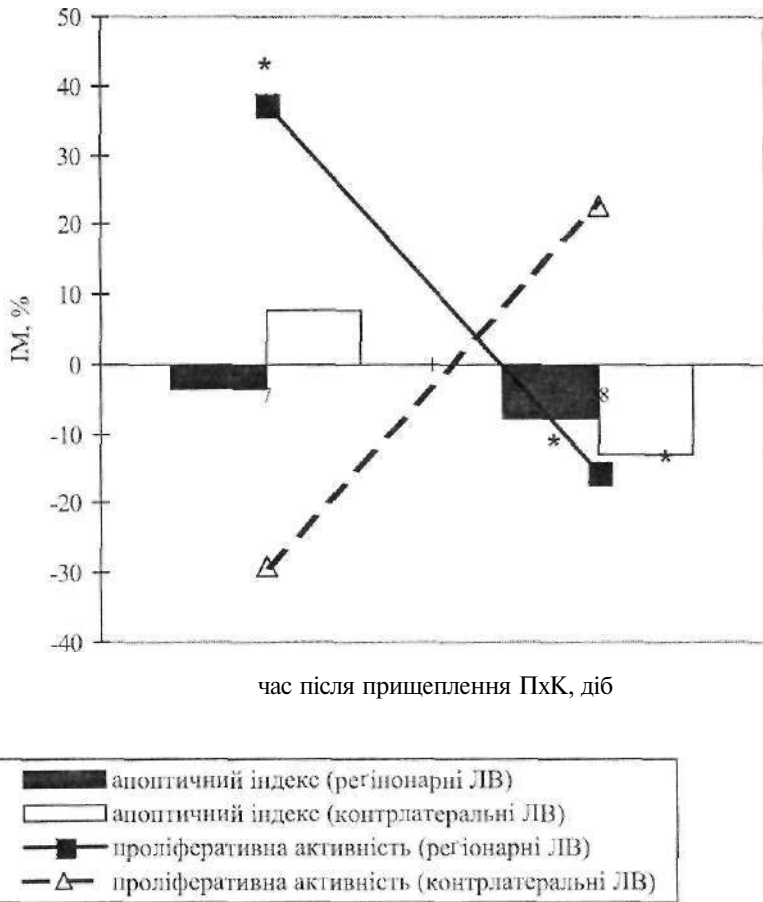


Рис. 4. Модуляція індексу апоптозу та проліферативної активності лімфоцитів в регіонарних та контрлатеральних щодо пухлини лімфовузлах у вакцинованих мишей порівняно з контролем прищеплення меланоми В-16 (* - $p < 0,05$).

активності в регіонарних; суттєве зменшення апоптичного індексу спостерігали як у регіонарних, так і в контрлатеральних щодо пухлини лімфовузлах (рис. 4). Співвідношення показників проліферації та апоптозу у вакцинованих мишей становило в контрлатеральних лімфовузлах - 133 проти 94,5 у невакцинованих, в регіонарних - 124,9 проти 136,5 відповідно, тобто процес проліферації переважає над апоптозом лімфоцитів у контрлатеральних лімфовузлах вакцинованих мишей, що свідчить про формування ефективнішої імунної відповіді на системному рівні.

Під час проведення кореляційного аналізу отриманих результатів досліджень (табл. 2) було виявлено наявність сильних статистично значущих кореляційних зв'язків між такими показниками: на 7 добу пухлинного росту - позитивний - ЦТЛ і проліферацією лімфоцитів в регіонарних щодо пухлини лімфатичних вузлах, АЗКЦ і проліферацією в периферичних лімфовузлах; на 28 добу - від'ємний - СЦтСК і проліферацією в периферичних лімфовузлах СЦтСК та апоптозом лімфоцитів у регіонарних; позитивний - СЦтСК

та апоптозом лімфоцитів у контрлатеральних лімфовузлах у динаміці.

Визначення кореляційних зв'язків між рівнем апоптозу або проліферації лімфоцитів у периферичних лімфовузлах та кількістю і об'ємом метастазів показало наявність вираженої від'ємної кореляції між кількістю і об'ємом метастазів і апоптозом лімфоцитів у контрлатеральних лімфовузлах; помірної прямої кореляції між кількістю і об'ємом метастазів і процесами апоптозу та проліферації в регіонарних лімфовузлах (табл. 3; 4) у ранні (7 доба) строки після перещеплення. А збільшення проліферативної активності в контрлатеральних лімфатичних вузлах на 28 добу спостереження обумовлює (корелює) зменшення кількості та об'єму метастазів у тварин, хоча такий зв'язок не є статистично значущим. Кореляційні зв'язки між кількістю та об'ємом метастазів і імунологічними показниками, що характеризують специфічну ланку протипухлинного імунітету (ЦТЛ, АЗКЦ і СЦтСК), коливаються від негативних помірних до негативних виражених (табл. 3; 4).

Високий рівень проліферації лімфоцитів як

Таблиця 2. Кореляція між імунологічними показниками та процесами апоптозу і проліферації в лімфовузлах вакцинованих мишей C₅₇В1 у динаміці росту меланоми В-16

		7 доба		28 доба	
		регіонарні	контрлатеральні	регіонарні	контрлатеральні
апоптоз	ЦТЛ	-0,013	-0,711	0,478	0,301
	АЗКЦ	-0,721	0,000	0,585	0,179
	СЦтСК	-0,447	0,955*	-0,842	0,972*
	проліферація	-0,323	0,102	0,714	-0,662
проліферація	ЦТЛ	0,951*	0,626	-0,273	0,515
	АЗКЦ	0,889	0,995*	-0,150	0,619
	СЦтСК	-0,702	-0,199	-0,979*	-0,818*

* - статистично значущий показник.

Таблиця 3. Кореляція між кількістю метастазів та імунологічними показниками, процесами апоптозу і проліферації в лімфовузлах вакцинованих мишей С В1 у динаміці пухлинного росту

Показник	Термін спостереження, діб:	
	7	28
ЦТЛ		
АЗКЦ	0,305	-0,281
СЦтСК	-0,999*	-0,471
Апоптоз'	0,441 -0,952*	-0,557 -0,212
Проліферація'	0,707 0,206	0,184 -0,592

' - у чисельнику - показники в регіонарних, у знаменнику - в контрлатеральних щодо пухлини лімфовузлах;

* - статистично значущий показник.

регіонарних, так і особливо контрлатеральних щодо первинної пухлини лімфовузлів, який зберігається у вакцинованих тварин на 28 добу спостереження, забезпечує відносно високий рівень функціонування протипухлинних імунних реакцій (і ЦТЛ, і АЗКЦ), обумовлюючи більш низькі темпи росту перешеплених пухлин (табл. 5).

Таким чином, враховуючи все вищевикладене, можна зробити такі висновки:

1. На моделі меланоми В-16 показано, що застосування аутологічної глікопептидної вакцини до прищеплення пухлинних клітин супроводжується протипухлинним і антиметастатичним ефектами: ПМ дорівнює 40,8 %.

2. Попереднє введення мишам ГВ індукує до прищеплення пухлини суттєве посилення проліферації лімфоцитів лімфовузлів порівняно з інтактним контролем і не змінює рівень АІ.

3. Імунологічними ефектами дослідженої вакцини у мишей з меланою В-16 є суттєве підвищення рівня АЗКЦ на 7 добу пухлинного росту

Таблиця 4. Кореляція між об'ємом метастазів та імунологічними показниками, процесами апоптозу і проліферації в лімфовузлах вакцинованих мишей С₅₇В1 у динаміці пухлинного росту

Показник	Термін спостереження, діб:	
	7	28
ЦТЛ	0,781	-0,277
АЗКЦ	0,105	-0,164
СЦтСК	-0,981*	-0,515
Апоптоз'	0,614 -0,994*	-0,377 -0,406
Проліферація'	0,549 0,003	0,380 -0,416

' - у чисельнику - показники в регіонарних, у знаменнику - в контрлатеральних щодо пухлини лімфовузлах;

* - статистично значущий показник.

Таблиця 5. Кореляція між розміром пухлини та імунологічними показниками, процесами апоптозу і проліферації в лімфовузлах вакцинованих мишей С В1 у динаміці пухлинного росту

Показник	Термін спостереження, діб:	
	7	28
ЦТЛ	0,654	-0,748
АЗКЦ	0,998*	-0,826
СЦтСК	-0,234	0,609
Апоптоз'	-0,765 -0,067	-0,940* 0,407
Проліферація'	0,857 0,999*	-0,433 -0,954*

- у чисельнику - показники в регіонарних, у знаменнику - в контрлатеральних щодо пухлини лімфовузлах;

* - статистично значущий показник.

та рівня СЦтСК на 28 добу, а також запобігання зниженню специфічної (ЦТЛ) і антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ) у динаміці процесу (на 28 добу порівняно з 7).

4. Застосування ГВ зумовлює формування у вакцинованих мишей з меланою В-16 ефективнішої імунної відповіді на системному рівні.

5. Отримані імунологічні ефекти досліджуваної вакцини добре узгоджуються з її протипухлинною і антиметастатичною дією, що безпосередньо підтверджує проведений кореляційний аналіз.

6. Відповідно, такий аналіз вказує на наявність статистично значущих кореляційних зв'язків між рівнем апоптозу або проліферативної активності лімфоцитів у периферичних лімфатичних вузлах та досліджених імунологічних параметрів, водночас характер і вираженість таких зв'язків змінюються в динаміці пухлинного росту.

1. Балдуева И. А. Противоопухолевые вакцины // Практическая онкология.- 2003.- Т. 4.- № 3.- С. 157-166.
2. Потебня Г. П., Лисовенко Г. С, Савцова З. Д. и др. Противоопухолевые вакцины: перспективы применения в клинической онкологии // Онкология.- 2004.- Т. 6.- № 3.- С. 167-174.
3. Коростелев С. А. Противоопухолевые вакцины. Современная онкология.- 2003.- Том 05.- № 4.- (http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/03_04/160.shtml).
4. Шляховенко В. О., Потебня Г. П., Мосієнко В. С. та ін. Нова технологія розробки полівалентних протипухлинних автовакцин.- У кн.: Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні.- К.: ДІА, 2001.- С. 115-122.
5. Шляховенко В. О., Мосієнко В. С, Козак В. В. та ін. Протипухлинна аутовакцина на основі глікопептидів пухлинних клітин // Онкология.- 2004.- Т. 6.- № 3.- С. 180-184.
6. Савцова З. Д., Усач О. М, Воейкова І. М. та ін. Особливості впливу протипухлинних вакцин (серія ШПОР), виготовлених за різними технологіями, на ефекторні реакції специфічного і неспецифічного імунітету // Наукові записки НаУКМА. Серія: Біологія та екологія (Національний університет «Києво-Могилянська академія»).-2001.-Т. 19.- С 26-31.
7. Мазур О. В., Шляховенко В. А., Розуменко В. Д. и др. Изменения показателей иммунного статуса при применении противоопухолевой гликопептидной аутовакцины в комплексном лечении больных с опухолями головного мозга // Онкология.- 2004.- Т. 6.- № 3.- С. 185—188.
8. Ярилин А. А., Никонова М. Ф., Литвинова М. М. и др. Влияние б2Ь-интерферона in vivo и in vitro на функциональную активность Т-лимфоцитов больных ревматоидным артритом // Тер. архив.- 2000.- № 5.- С. 9-17.
9. Kawabe Y., Ochi A. Programmed cell death and extrathymic reduction of Vbeta8+ CD4+ T cells in mice tolerant to Staphylococcus aureus enterotoxin B //Nature.- 1991.- Vol. 349.- P. 245-248.

10. Ucker D. S., Meyers J., Obermiller P. S. Activation-driven T cell death. II. Quantitative differences alone distinguish stimuli triggering nontransformed T cell proliferation or death // J. Immunol.- 1992.- Vol. 149.- P. 1583-1592.
11. Справочник по онкологии / Под ред. С. А. Шалимова, Ю. А. Гриневича, Д. В. Мясоедова.- К.: Здоров'я, 2000.- 558 с.
12. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / Под ред. З. П. Софьиной, А. В. Сыркина.- М.: Медицина, 1980- 79 с.
13. Шляховенко В. О., Потебня Г. П., Мосієнко В. С. та ін. Спосіб одержання протипухлинної аутовакцини. Патент 7А 61К 38/01, 38/17, 35/12.- ІЕПОР НАНУ UA.- № 57608 Україна.- Опубл. 16.03.2003. Бюл. № 6.
14. Шляховенко В. О., Загоруйко Л. /., Козак В. В. та ін. Полівалентна протипухлинна аутовакцина на основі глікопептидів пухлинних клітин // Матеріали Х З'їзду онкологів України, Крим, 10-12 жовтня.- Київ, 2001: С 39.
15. Чердынцева Н. В., Кокорев О. В., Коновалова Н. П., Кагия В. Т. Усиление цитотоксической и цитостатической активности спленоцитов и макрофагов радиосенсибилизатором АК-2123 у мышей с карциномой Льюиса при терапии циклофосфаном // Эксперим. онкол.- 1997.- Т. 19.- № 4.- С. 333-337.
16. Лимфоциты. Методы/ Под ред. Дж. Клауса.- М.: Мир, 1990.- 395 с.
17. McGahon A. J., Martin S. J., Bissonnette R. P. et al. The end of the (cell) line: Methods for the study of apoptosis in vitro. In: Methods in cell biology.- Vol. 46. / Ed. Schwartz L. M., Osborne V. A., AP, 1995.- С. 153-186.
18. Ковбасюк С. А., Юдин В. М., Кравченко С. П. Иммуномодулирующее влияние циклофосфана при различных схемах введения его мышам // Цитология.- 1985.- № 3.- С. 316-321.
19. Лакин Г. Ф. Биометрия.- М.: Высшая школа, 1980.- 290 с.

O. Kammern, S. Kobvasioux, I. Voyejkova, T. Symchich, V. Shliakhovenko, Z. Savtsova

EFFECTS OF ANTITUMOR GLYCOPEPTIDE VACCINE STUDIED ON MELANOMA B-16 MODEL

The antitumor and antimetastatic action of glycopeptide vaccine was determined, as well as its activation influence on cellular and humoral components of adaptive immunity. The ratio of proliferation and apoptosis rates of lymphocytes in the regional and perypheral lymph nodes contrilateral was studied. The relation between immunological effects of vaccine and its antitumor and antimetastatic activity was analyzed.