

*Савцова З. Д., Усач О. М., Воейкова І. М., Юдіна О. Ю., Леонов Ю. І.,
Новіченко Н. Л., Шляховенко В. О., Потебня Г. П.*

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПРОТИПУХЛИННИХ ВАКЦИН (серія ІЕПОР), ВИГОТОВЛЕНИХ ЗА РІЗНИМИ ТЕХНОЛОГІЯМИ, НА ЕФЕКТОРНІ РЕАКЦІЇ СПЕЦИФІЧНОГО І НЕСПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ

*Наведені відомості про ефективність та вплив на лімфоцити — ефектори протипухлинного імунітету вакцин, виготовлених з клітин аутологічної пухлини шляхом їх обробки фільтратом середовища росту *Vac. subtilis AB-56*, лектиновою фракцією такого фільтрату або протеолітичними ферментами мікробного походження. Визначено особливості дії виготовлених за різними технологіями вакцин та проаналізовано зв'язок їх імунологічних ефектів з протипухлинною і антиметастатичною активністю.*

Розробка найрізноманітніших технологій виготовлення протипухлинних вакцин, вивчення механізмів їх дії, а в ряді випадків і їх клінічні випробування посіли за останні 10 років чільне місце в проблемі імунотерапії пухлин [1–3]. Водночас не визначені переваги того чи іншого способу вакцинотерапії потребують детального вивчення особливості імунної відповіді організму при використанні різних типів протипухлинних вакцин (алогенні, аутологічні, на основі цілих пухлинних клітин або їх компонентів, безклітинних лізатів, очищених антигенів) [4, 5].

В ІЕПОР НАН України розроблено декілька оригінальних методик приготування протипухлинних вакцин з клітин аутологічної пухлини з використанням фільтрату культуральної рідини (ФКР) росту *Vac. subtilis AB-56* (вакцина 1), очищеної фракції (лектинової) цього ФКР (вакцина 2), протеолітичних ферментів мікробного походження (вакцина 3) [6]. Визначення особливостей впливу цих вакцин на специфічні і неспецифічні протипухлинні реакції лімфоїдної ланки системи імунітету складало мету даного дослідження.

Матеріали та методи

Досліди проводили на мишах-самицях лінії С⁵⁷В1 віком 2,5 міс. розведення віварію ІЕПОР НАН України. Мишей імунізували досліджуваними вакцинами за профілактичною схемою, розробленою та апробованою під час доклінічного вивчення їх ефективності [7]. Вакцини вводили підшкірно триразово з інтервалами в 7 діб. При імунізації мишей вакцинами 1 і 2 використовували зростаючі дози: 0,5, 0,75 та 1 мл на мишу. При імунізації вакциною 3 вводили по 0,1 мл на мишу при всіх ін'єкціях.

Через 28 діб після останньої імунізації невакцинованим і дослідним (вакцинованим) тваринам перещеплювали пухлинні клітини метастазуючої карциноми легенів Льюїс у стопу правої задньої кінцівки в дозі $2,5 \times 10^5$ клітин на мишу.

Перебіг зростання модельних пухлин характеризували за стандартними показниками: розмірами пухлинного вузла, частотою та інтенсивністю метастазування. Оцінку ефективності вакцин — за індексом інгібіції метастазування (ІМ) [8]:

$$\text{ІМ} = \frac{A_k \times B_k - A \times B \times 100\%}{A_k \times B_k},$$

де A^k і A — кількість тварин з метастазами в контрольній і дослідній групах; B^k і B — середня кількість метастазів у легенях тварин контрольної та дослідної груп.

Імунологічне обстеження тварин обох груп проводили на 7-у і 36-у добу після перещеплення пухлинних клітин. Контролем при імунологічних дослідженнях слугували інтактні тварини тієї ж лінії, статі та віку.

Визначення активності природних кілерів (ПК), цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ), а також рівень антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ) оцінювали в цитотоксичних тестах *in vitro*, радіометричним методом [9—11].

Ефектори виділяли з селезінок за стандартними методами, використовуючи диференційне центрифугування суспензії клітин селезінки на градієнті щільності верографін-фіколу. Клітинами-мішенями для природного цитолізу слугували клітини ПК-чутливої лінії К-562, для імунного цитолізу — клітини карциноми Льюїс (ККЛ). Клітини-мішені (1×10^6 кл./мл) мітили ³Н-сумішшю амінокислот ("Amersham", Великобританія) ($18,5 \times 10^4$ Бк/мл культурального середовища). Співвідношення ефекторів і мішеней становило 50:1. Термін інкубації — 18—20 год.

Вплив сироваток крові вакцинованих і невакцинованих мишей з пухлинами, а також інтактних донорів на інтенсивність природного цитолізу, а також визначення рівня АЗКЦ вивчали за допомогою радіометричного методу, описаного вище, але

в кожену пробу додавали (в об'ємі 1:10) аутологічну сироватку досліджуваних тварин [11].

Цитотоксичність сироватки визначали, додаючи до клітин-мішеней (як до К-562, так і до ККЛ) сироватку крові мишей досліджуваних груп в об'ємі 1:10 [11].

Індекси цитотоксичності (ІЦ) для всіх реакцій визначали за формулою:

$$\text{ІЦ} = \frac{\text{ОП дослідної групи} - \text{ОП контрольної групи}}{\text{ОП контрольної групи}} \times 100\%.$$

Вивчали також здатність лімфоцитів мишей всіх груп до спонтанної продукції *in vitro* ІЛ-2 [12]. Лімфоцити, виділені з селезінки, культивували в середовищі RPMI-1640 з 5 %-ним ТЕС в атмосфері СО₂ при температурі 37 °С протягом 24 год. Після закінчення інкубації кондиціоновані середовища центрифугували протягом 10 хв при 1500 об./хв. Супернатанти зберігали при температурі -20 °С. Активність ІЛ-2 визначали за здатністю супернатантів відновлювати проліферативну відповідь тимоцитів (10^7 кл./мл) мишей Balb/c на мітоген (Кон А, "Sigma", США, 5 мкг/мл), блоковану гідрокортизоном ("Koch-Light Laboratories Ltd", Англія, 10^{-6} М/мл). Термін інкубації — 72 год. Оцінка результатів — за включенням індикаторними клітинами ³Н-тимідину ($18,5 \times 10^4$ Бк/пробу) [12].

Для порівняння тварин дослідних і контрольних груп (інтактний контроль і контроль щеплення) обчислювали індекси модуляції (ІМ) [13].

$$\text{ІМ} = \frac{\text{ІР дослідної групи} - \text{ІР контрольної групи}}{\text{ІР контрольної групи}} \times 100\%.$$

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента та критерію Пірсона (χ^2) [14].

Результати дослідження

Вакцини 1 і 3 зменшували частоту щеплення карциноми Льюїс на 26,1 % ($0,05 < p < 0,1$) та 12,0 % відповідно, вакцина 2 не впливала на цей показник. Індекси інгібіції метастазування становили: вакцина 1—50 % ($p < 0,05$), вакцина 2—75 % ($p < 0,05$), вакцина 3—29 % ($0,05 < p < 0,1$) (табл. 1).

При дослідженні імунологічних показників було показано, що у інтактних мишей активність лімфоцитів щодо клітин-мішеней К-562 та ККЛ становила $25,9 \pm 5,1$ та $7,3 \pm 3,2$ %, відповідно. Неспецифічна цитотоксичність сироватки крові для мішеней К-562 — $21,4 \pm 2,2$, для ККЛ — $3,6 \pm 1,4$ %. При цьому спостерігалось потенціювання сироваткою цитотоксичності лімфоцитів до клітин-міше-

ней К-562 ($\Sigma = 40,9 \pm 4,7 \%$, $p < 0,05$), але не до ККЛ ($\Sigma = 10,6 \pm 6,7 \%$).

Таблиця 1. ПЕРЕБІГ РОСТУ КАРЦИНОМИ ЛЕГЕНІВ ЛЬЮЇС У ВАКЦИНОВАНИХ ТА НЕВАКЦИНОВАНИХ (КОНТРОЛЬ ПЕРЕЩЕПЛЕННЯ) МИШЕЙ С⁵⁷В1 ПІСЛЯ ПЕРЕЩЕПЛЕННЯ

Групи тварин	Кількість тварин з метастазами, %	Кількість метастазів на мишу	Індекс інгібіції метастазування, %
Вакцина 1	42,9 ± 18,7 (3/7)	2,33 ± 0,33*	50
Вакцина 2	37,5 ± 17,1 (3/8)	1,33 ± 0,33*	75
Вакцина 3	42,9 ± 18,7 (3/7)	3,33 ± 0,88**	29
Контроль перещеплення	33,3 ± 19,2 (2/6)	6,0 ± 1,0	

* $p < 0,05$ порівняно з контролем перещеплення;

** $0,05 < p < 0,1$ порівняно з контролем перещеплення.

Таблиця 2. ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ МИШЕЙ С⁵⁷В1 В ДИНАМІЦІ РОСТУ КАРЦИНОМИ ЛЬЮЇС

Імунологічний показник (Σ , %)	Час після перещеплення карциноми Льюїс, дів	
	7	36
Активність ПК	15,5 ± 4,2	30,3 ± 2,0
Активність ЦТЛ	15,9 ± 2,4**	13,5 ± 7,2
АЗКЦ	17,1 ± 5,8	6,6 ± 6,5
Цитотоксичність сироватки крові:		
до мішеней ККЛ	25,9 ± 5,0*	27,9 ± 3,9*
до мішеней К-562	19,9 ± 7,1	31,9 ± 8,0

* $p < 0,05$ порівняно з інтактним контролем;

** $0,05 < p < 0,1$ порівняно з інтактним контролем.

Таблиця 3. ПРОДУКЦІЯ ІЛ-2¹ Т-ЛІМФОЦИТАМИ СЕЛЕЗИНКИ МИШЕЙ ЛІНІ С⁵⁷В1 ПІСЛЯ ПЕРЕЩЕПЛЕННЯ ПУХЛИННИХ КЛІТИН КАРЦИНОМИ ЛЕГЕНІВ ЛЬЮЇС

Група тварин	Строки спостереження після перещеплення пухлинних клітин, дів	
	7	36
Інтактний контроль	3,57 ± 0,08	
Вакцина 1	4,35 ± 0,08*/**	1,00 ± 0,26*
Вакцина 2	2,10 ± 0,21*	< 1 log ²
Вакцина 3	4,40 ± 0,06*/**	< 1 log ²
Контроль перещеплення	2,43 ± 0,08*	< 1 log ²

¹² продукція ІЛ-2 виражена в титрах активності, log²;

* $p < 0,05$ порівняно з інтактним контролем;

** $p < 0,05$ порівняно з контролем перещеплення.

¹³ У табл. 2 наведено аналогічні імунологічні показники мишей, яким було перещеплено карциному Льюїс без попередньої вакцинації ("контроль перещеплення"), в різні строки пухлинного процесу. Як видно, через 7 дів спостерігали тенденцію до

збільшення активності ЦТЛ (ІМ = 117,7 % порівняно з інтактними тваринами, $0,05 < p < 0,1$) та суттєве збільшення цитотоксичності сироватки крові до мішеней ККЛ (специфічна цитотоксичність — ІМ = 620,0 %, $p < 0,05$); через 36 дів пухлинного процесу тенденція до підвищення активності ЦТЛ практично зникла, однак цитотоксичність сироватки лишалась підвищеною (ІМ = 675,0 %, $p < 0,05$). Активності ПК та АЗКЦ (клітини-мішені ККЛ) не мали статистично вірогідних відмінностей від показників інтактних тварин у жодному з термінів дослідження. Однак динаміка цих показників у тварин з пухлиною була різною: активність ПК на 36-ту добу ставала суттєво вищою, ніж на 7 добу пухлинного росту ($p < 0,05$); АЗКЦ — знижувалась та взагалі не визначалась у 60 % випадків. Неспецифічна активність сироватки крові (до клітин-мішеней К-562) вірогідно не змінювалась. Феномен потенціювання сироваткою цитотоксичності ПК, визначений в інтактних мишей, зберігався на 7-му добу пухлинного росту ($\Sigma = 44,3 \pm 3,2 \%$, $p < 0,05$ порівняно з цитотоксичністю ПК), а на 36-ту добу — був відсутній ($\Sigma = 27,7 \pm 3,6 \%$, $0,1 < p$).

Перед перещепленням карциноми Льюїс у мишей, що одержували вакцину 1, вірогідно підвищеними були активність ЦТЛ, неспецифічна цитотоксичність сироватки крові та потенціюючий вплив сироватки на активність ПК (ІМ порівняно з інтактними тваринами — 101,4, 181,3 і 59,7 % відповідно, $p < 0,05$). Наслідком використання вакцини 3 було підвищення неспецифічної цитотоксичності сироватки крові та активності ПК (ІМ відповідно — 99,1 %, $p < 0,05$ та 51,7 %, $0,05 < p < 0,1$). Жоден з показників мишей, яким вводили вакцину 2, не відрізнявся суттєво від інтактного контролю.

У порівнянні з динамікою змін імунологічних показників у тварин групи "контроль щеплення" ефектами застосування вакцини 1 та 3 були активізація специфічних (ЦТЛ) і, меншою мірою, неспецифічних (ПК) ефекторів на ранніх стадіях пухлинного росту (7-ма доба). У цей термін рівень цитолізу *in vitro* мішеней ККЛ перевищував такий в інтактних тварин у групі "вакцина 1" на 300 % ($p < 0,05$), у групі "вакцина 3" — на 400 % ($p < 0,05$); мішеней К-562 — на 63 % ($0,05 < p < 0,1$) та 47 % відповідно. АЗКЦ була підвищеною на 232,1 % ($p < 0,05$) та 260,4 % ($p < 0,05$) відповідно. Специфічна цитотоксичність сироватки була збільшена порівняно з інтактними тваринами у мишей, вакцинованих вакциною 1, на 600 % ($p < 0,05$), вакциною 3 — на 505,6 % ($p < 0,05$) (рис. 1). У цей же термін спостереження цитотоксичність сироватки крові для клітин-мішеней К-562 була вірогідно підвищеною лише в групі тварин "вакцина 3" (ІМ = 65,9 %, $p < 0,05$). Потенціювання сироваткою активності ПК не спостерігали в жодній з дослід-

них груп (див. рис. 1). Якісно подібний спектр ефектів вакцин 1 і 3 щодо клітинних реакцій протипухлинного імунітету відмічено на 7-му добу пухлинного росту і при порівнянні з показниками тварин з групи "контроль перещеплення" (рис. 2), хоча ІМ ПК (172,9 і 137,4 % відповідно) виявились дещо вищими, ніж ІМ ЦТЛ (88,0 і 125,1 % відповідно) та АЗКЦ (105,8 та 123,4 % відповідно). Специфічна цитотоксичність сироваток не перевищувала таку в "контролі перещеплення", неспецифічна — була підвищена у мишей, яких імунізували вакциною 3 (ІМ = 78,4 %).

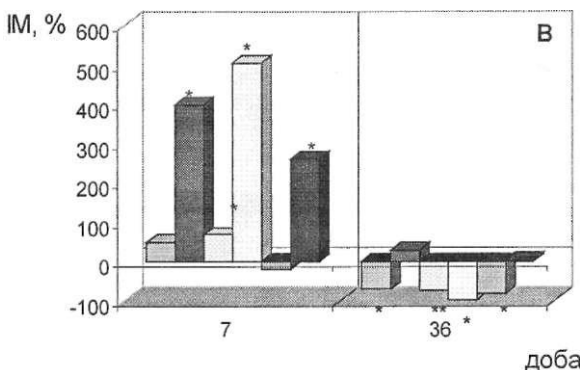
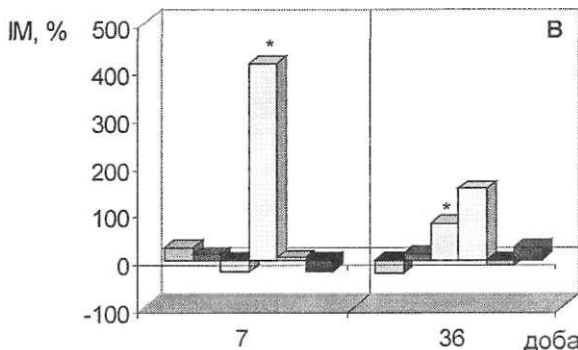
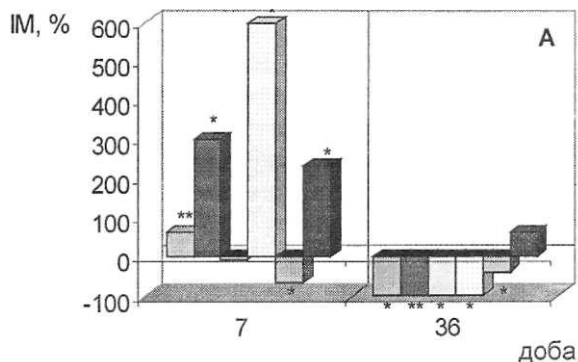
На 36-ту добу після перещеплення пухлинних клітин більшість досліджуваних показників знизилась і суттєво відрізнялась як від показників інтактного контролю, так і від таких у "контролі перещеплення", маючи від'ємні ІМ, за винятком АЗКЦ (див. рис. 1 А, В).

Особливостями впливу вакцини 3 порівняно з вакциною 1 була суттєво підвищена неспецифічна цитотоксичність сироватки крові на 7-му добу після перещеплення пухлин (при порівнянні ІЦ $p^{1-3} < 0,05$); крім того, на пізніх стадіях пухлинного росту в групі "вакцина 3" активність ЦТЛ знижувалась меншою мірою, ніж у групі "вакцина 1" (ІМ цього показника залишались додатними (див. рис. 1, 2); при порівнянні ІЦ $p^{1-3} < 0,05$).

У мишей з карциною Льюїс, які одержували вакцину 2, на ранніх стадіях пухлинного росту спостерігали суттєве збільшення активності ПК у порівнянні з "контролем перещеплення" на 110,9 % ($p < 0,05$). У порівнянні з інтактним контролем суттєво зміненою (збільшеною) була лише цитотоксичність сироватки крові до клітин карциноми Льюїс (ІМ = 413,9, $p < 0,05$).

На 36-ту добу після перещеплення пухлини, на відміну від викладеного вище, у мишей групи "вакцина 2" практично всі досліджувані імунологічні показники були на рівні інтактного контролю, а деякі (неспецифічна і специфічна цитотоксичність сироватки) перевищували його (рис. 1, В). Порівняно з "контролем перещеплення" спостерігали вірогідну від'ємну модуляцію лише одного показника — специфічної цитотоксичності сироватки; АЗКЦ та вплив сироватки на активність ПК мали чіткі тенденції до збільшення (рис. 2, В).

Таким чином, при застосуванні вакцин 1 і 3 активацію низки протипухлинних реакцій спостерігали на 7-му добу після перещеплення пухлин, що узгоджується з визначеним нами зменшенням частоти перещеплення пухлин у цих групах. У подальшому (на 36-ту добу після перещеплення пухлин) у вакцинованих тварин зареєстровано вірогідне зниження інтенсивності клітинних і гуморальних протипухлинних реакцій (за винятком АЗКЦ), яке, ймовірно, є проявом скоріше високодозової (внаслідок надмірної активації цих реакцій на ранніх етапах



■ ПК
 ■ ЦТЛ
 □ неспецифічна цитотоксичність сироватки
 □ специфічна цитотоксичність сироватки
 ■ ПК+сироватка

Рис. 1. Зміни клітинних і гуморальних реакцій протипухлинного імунітету у мишей $C57B1$, вакцинованих вакциною 1(А), 2(Б) або 3(В), порівняно з інтактними тваринами (* $p < 0,05$), (** $0,05 < p < 0,1$)

пухлинного росту), ніж пухлино-асоційованої імуносупресії. Проте і за таких умов захисний ефект вакцин ще зберігався, про що свідчить достовірно менша кількість метастазів у мишей з груп "вакцина 1" і "вакцина 3" порівняно з "контролем перещеплення". Динаміка ефектів застосування вакцини 2 була дещо іншою: на 7-му добу після пере-

щеплення активації переважної більшості проти-пухлинних реакцій не спостерігали; вплив цієї вакцини на частоту перещеплення пухлин також був відсутній. На пізніх етапах пухлинного росту у тварин з групи "вакцина 2" не тільки не зареєстровано вірогідних проявів імуносупресії (див рис. 1, Б; 2, Б), але й виявлено підвищення неспецифічної та специфічної активності сироватки (порівняно з інтактними тваринами) та АЗКЦ (порівняно з інтактними тваринами і з "контролем перещеплення").

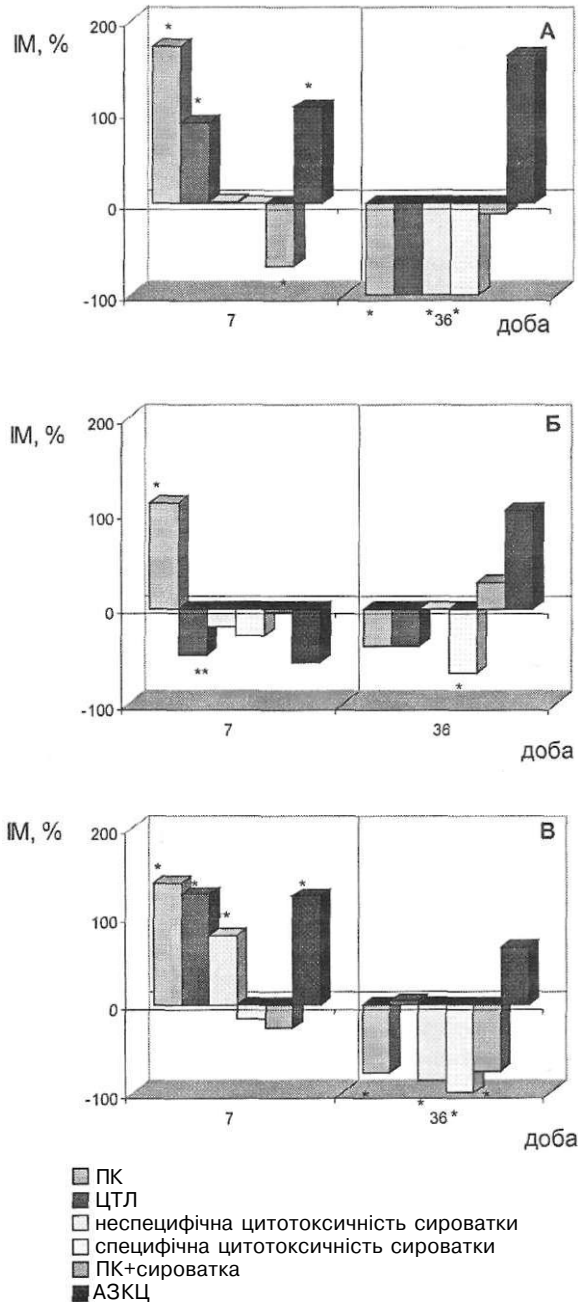


Рис. 2. Зміни клітинних і гуморальних реакцій проти-пухлинного імунітету у мишей $C57B1$, вакцинованих вакциною 1(А), 2(Б) або 3(В), порівняно з тваринами з групи "контроль перещеплення" (* $p < 0,05$), (** $0,05 < p < 0,1$)

Крім того, сироватка мишей з цієї групи не справила відчутного пригнічувального впливу на активність ПК. Наслідком такого стану імунної системи мишей з групи "вакцина 2" виявилася найбільш виразна інгібіція метастазування карциноми Льюїс.

Рівень продукції *in vitro* ІЛ-2 лімфоцитами селезінки мишей після перещеплення ККЛ наведений в табл. 3. Як видно, титри активності ІЛ-2 в супернатантах культур лімфоцитів, виділених на 7-му добу від тварин груп "вакцина 1" та "вакцина 3", суттєво перевищують показники як інтактного контролю (на 21,8 % та 23,2 %, $p < 0,05$, відповідно), так і "контролю перещеплення" (на 79,0 % та 81,1 %, $p < 0,05$, відповідно). У мишей групи "вакцина 2" такого ефекту не спостерігали. Титри активності ІЛ-2 були на рівні "контролю перещеплення" та в порівнянні з інтактним контролем знижувались на 41,2 % ($p < 0,05$). Мабуть, активація на 7-му добу основного дослідження ПК у тварин з груп "вакцина 1" і "вакцина 3" розвивалася внаслідок суттєвого підвищення продукції ІЛ-2, що своєю чергою індукувало появу ЛАК (лімфокін-активованих кілерів). Тобто, складовою дії вакцин 1 і 3 на ранніх етапах пухлинного процесу є індукція *in vivo* ЛАК-феномену. На 36-ту добу продукція ІЛ-2 в усіх групах вірогідно знижувалась. Відомо, що негативну регуляцію продукції ІЛ-2 та активності ПК можуть спричинити певні цитокіни моноцитів / макрофагів (наприклад, ФНП або ІЛ-1) [15, 16]. З іншого боку, добре відомо, що моноцити / макрофаги є важливою складовою системи природної протирадикальної резистентності і здатні ефективно контролювати процес метастазування. Тому для остаточного аналізу динаміки та механізмів дії досліджуваних вакцин планується вивчення різних проявів активності клітин згаданої популяції у вакцинованих тварин на тій же моделі пухлинного росту (карциноми Льюїс).

Підсумовуючи одержані результати можна зазначити, що протирадикальна та антиметастатична ефективність досліджених вакцин ґрунтується на активації всіх типів лімфоцитів-ефекторів протирадикальних реакцій: ПК, ЦТЛ, ефекторів АЗКЦ, — а також на підвищенні, хоча й нетривалому, специфічної цитотоксичності сироватки (тобто на підвищенні продукції цитотоксичних антитіл). Відчутніше впливають на реакції специфічного протирадикального імунітету вакцини 1 і 3; це дозволяє припустити, що імуногенність пухлиноасоційованих антигенів при використанні технології виготовлення цих вакцин підвищується більшою мірою, ніж при використанні технології виготовлення вакцини 2. За впливом на активність ПК всі три вакцини досить схожі, ЛАК-феномен індукують вакцини 1 і 3. Індукція неспецифічної цитотоксичної активності сироватки крові (цитотоксичність для клітин К-562) притаманна переважно вакцині 3. Така активність

теоретично може бути пов'язана з підвищенням у сироватці крові вмісту моноцитарних цитокинів, що мають цитотоксичну дію (найперше, ФНП), або вмісту поліреактивних антитіл (ПРАТ), здатних взаємодіяти з широким спектром антигенів [17, 18]. Оскільки є відомості про низьку чутливість клітин К-562 до дії ФНП [19], більш ймовірним виглядає друге припущення. В той же час слід зазначити, що вже опубліковані результати про суттєву стимуляцію ПРАТ росту карциноми Льюїс [20]. Тому питання про можливу участь ПРАТ у зміні перебігу пухлинного процесу у вакцинованих тварин поки

що залишається відкритим. Але доречно зазначити, що незважаючи на те, що підвищення неспецифічної цитотоксичності сироватки крові притаманне більшою мірою вакцині 3, ніж вакцині 1, остання має більш виражену протипухлинну і антиметастатичну активність. Нарешті, стимуляція АЗКЦ на пізніх етапах пухлинного процесу є загальною характеристикою вакцин 1 і 2, що дозволяє припустити зв'язок розвитку цього імунологічного механізму з дією продукованих *Bac. subtilis* АВ-56 лектинів, які входять до складу згаданих вакцин, але відсутні у вакцині 3.

- Rosenberg S. A. Cancer vaccines based on the identification of genes encoding cancer regression antigens // Immunol. Today.— 1997.—Vol. 18.— P. 175—182.
- Berd D. Cancer vaccines: reborn or just recycled? // Seminars Oncol.— 1998.— Vol. 25.— № 6.— P. 605—610.
- Chan A. D., Morton D. L. Active immunotherapy with allogeneic tumor cell vaccines: present status // Seminars Oncol.— 1998.— Vol. 25.— № 6.— P. 611—622.
- Шляховенко В. А. Современные подходы к созданию противоопухолевых вакцин // Experim. Oncol.— 2000.— № 3 (22).— С. 99—109.
- Horig H., Kaufman H. L. Current issues in cancer vaccine development // Clin. Immunol.— 1999.— Vol. 92.— № 3.— P. 211—223.
- Шляховенко В. О., Потєбня Г. П., Мосіснюк В. С. та ін. Нова технологія розробки полівалентних протипухлинних автовакцин // Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні — К.: ДІА, 2001.— С. 115—122.
- Загадарчук Н. Л. Експериментальне обґрунтування методів підвищення ефективності протипухлинної вакцини, одержаної за допомогою продуктів метаболізму *Bac. Mesentericus* АВ-56: Дис... канд. біол. наук.— Київ, 1997.— 143 с.
- 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 Льюис при терапии циклофосфаном // Эксперим. онкол.— 1997.— Т. 19.— № 4.— С. 333—337.
- Рыкова М. П., Спирадзе И. В., Зедгендзе М. С. и др. Новая высокочувствительная техника тестирования нормальных киллеров // Иммунология.— 1981.— № 3.— С. 88—90.
- Бурханов Р. А., Зарицкая М. Ю., Львицина Г. М. и др. Факторы, обуславливающие флуктуации уровня литической активности спонтанных киллеров человека in vitro // Иммунология.— 1984.— № 6.— С. 84—86.
- Иммунология химического канцерогенеза / Под ред. Ю. А. Уманского.— К.: Наук, думка, 1975.— 295 с.
- Лимфоциты. Методы / Под ред. Дж. Клауса.— М.: Мир, 1990.— 395 с.
- Ковбасюк С. А., Юдин В. М., Кравченко С. П. Иммуномодулирующие влияние циклофосфана при различных схемах введения его мышам // Цитология.— 1985.— № 3.— С. 316—321.
- Лакин Г. Ф. Биометрия.— М.: Высшая школа, 1980.— 290 с.
- Возняков А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства.— Киев: Наук, думка, 1998.— 320 с.
- Hoppe R. T. Effect of irradiation on human immune system // Radiat. Tolerance Norm. Tissue: 23rd Annu. San-Francisco Cancer Symp. San-Francisco. Calif. (March, 4—5, 1988).— Basel etc., 1989.— P. 140—149.
- Avrameas S. Natural antibodies: from "horror autotoxicus" to "gnothio seauton" // Immunol. Today.— 1991.— Vol. 12.— P. 154—159.
- Wing M. G. The molecular basis for a polyspecific antibody // Clin. Exp. Immunol.— 1995.— Vol. 99.— P. 313—315.
- Володько Н. А., Олексяк О. О., Барілка В. Л. та ін. Рівень фактора некрозу пухлин і природна цитотоксичність перитонеальних макрофагів у хворих на рак яєчника // Онкологія.— 2001.— Т. 3.— С. 32—36.
- Бобровник С. А., Лавренчук Г. И., Бельковская Н. П. и др. Влияние полиреактивных антител на пролиферацию опухолевых клеток // Эксперим. онкол.— 1998.— Т. 20.— С. 217—222.

Savtsova Z. D., Usach O. M., Voyejkova I. M., Yudina O. Y., Leonov I. Yu.,
Novichenko N. L., Shlyakhovenko N. L., Potebnya G. P.

FEATURES OF INFLUENCE OF ANTINEOPLASTIC VACCINES (SERIES IEPOR) PREPARED ON DIFFERENT TECHNOLOGIES, ON EFFECTOR REACTIONS OF SPECIFIC AND NONSPECIFIC IMMUNITY

The data about efficiency and influence on the lymphocytes — the effectors of antineoplastic immunity of the vaccines made of the cells of a autological tumor by their processing by a filtrate of the environment of growth *Bac. subtilis* АВ-56, lectin fraction of such filtrate or proteolytic enzymes of a microbic origin were given. Features of action of the vaccines prepared on different technologies are determined and their connection of immunological effects with antineoplastic and antimetastatic activity was analysed.