

1. Полетаев А. Б., Кузьменко Л. Г. Иммунологическая диагностика / А. Б. Полетаев, Л. Г. Кузьменко. – М. – 2006. – 47 с.
2. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / Под ред. проф. А.И.Карпищенко. – СПб.: Интермедика. – 2002. – С. 413–446.
3. Наказ Міністерства Охорони Здоров'я від 28.12.02 р. № 503 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». – <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=11353>.
4. Полетаев А. Б. Инновационные подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека (основы перехода от лечебной к профилактической медицине) / А. Б. Полетаев. – М.: Иммунодиагностика, 2008. – 24 с.
5. Полетаев А. Б. Инфекция беременной и патология плода и новорожденного / А. Б. Полетаев // Практическая медицина. – 2003. – № 3. – С. 21–26.
6. Полетаев А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология: Избранные лекции / А. Б. Полетаев. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 184 с.
7. Полетаев А. Б. Состояние системы естественного аутоиммунитета у женщин фертильного возраста и риск нарушений развития эмбриона и плода / А. Б. Полетаев, Н. К. Вабишевич // Вестник Рос. ассоц. акуш. гинекол. – 1997. – № 4. – С. 21–4.
8. Полетаев А. Б., Вабишевич Н. К., Морозов С. Г. Способ скринингового обследования женщин детородного возраста с помощью тест-системы ELI-P для прогноза развития эмбриона и плода и рождения здорового либо аномального ребенка: Пат. № 2107913 Российская Федерация от 27 марта 1998.
9. Сенчук А. Я. Безопасное материнство (физиологическая беременность). Руководство для врачей / А. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский, А. В. Заболотная, А. В. Чернов. – Нежин: Гидромакс, 2008. – 180 с.
10. Старцева Н. М. Резервы снижения перинатальной заболеваемости и смертности детей с задержкой развития плода при недоношенной беременности: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / Н. М. Старцева. – М., 2006. – 62 с.

V. Badiuk, N. Bilko, I. Baryliak

## REACTIVITY OF IMMUNE SYSTEM OF PREGNANT WOMEN WITH FETUS'S CHROMOSOMAL ABNORMALITY

*The results of original research devoted to the investigation of immune system's reactivity (embryotoxic auto-Abs) in serum from pregnant women whose fetuses had chromosomal pathology (11 cases). Normal reactivity was not detected in serum from any pregnancies with chromosomal pathology of fetuses. The significant increase of serum reactivity was observed only for auto-Abs against proteins S100, MP-65 and collagen. Obtained results can be used for maternal serum screening.*

УДК 616-006:57.083.3

Симчич Т. В., Караман О. М., Юдіна О. Ю., Євстрат'єва Л. М., Дідківська Л. П., Воєйкова І. М., Діденко Г. В., Лісовенко Г. С., Потебня Г. П.

## ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОГО ТА ІМУНОМОДУЛЮЮЧОГО ЕФЕКТІВ ЕМБРІОНАЛЬНИХ КУРЯЧИХ ПРОТЕЇНІВ У МИШЕЙ ЛІНІЇ BALB/C

*Показано, що введення ембріональних курячих протеїнів (ЕКП) не чинило токсичного впливу на організм мишей лінії Balb/c та не викликало запальних процесів у дослідних тварин. Введення ЕКП не призводило до активації природних кілерних клітин та перитонеальних макрофагів, що визначали у МТТ та НСТ-тестах відповідно. Натомість, у імунізованих тварин реєстрували індукцію синтезу специфічних до ЕКП антитіл.*

### Вступ

Проблема підвищення ефективності лікування онкологічних хворих досі залишається актуальною. Одним із підходів до її вирішення є застосування протипухлинних вакцин (ПВ). Сьо-

годні розроблені й проходять експериментальну та клінічну перевірку ПВ, виготовлені за різними технологіями [1, 2, 3]. Доведена можливість формування протипухлинного імунітету та клінічної відповіді для деяких з них. Проте не вирішеними залишаються ще низка проблем: то-

лерантність до пухлинних антигенів імунної системи пацієнта [2], обмеженість імунної відповіді на незначну кількість епітопів [3, 4], виникнення аутоімунних процесів [5], трудно- та часомісткість приготування ПВ. Одним із можливих шляхів подолання вищезазначених проблем є створення полівалентних ало- чи ксеногенних ПВ. З наукової літератури відомо, що більш імуногенними є саме ксеногенні вакцини, оскільки введення «зміненого аутоантигену» (ксеногенного аналога власного протеїну) дозволяє подолати імунологічну толерантність організму до пухлинних антигенів [4–7].

Відомо також, що пухлинні та ембріональні клітини подібні між собою завдяки експресії цілої низки білків – онкофетальних антигенів, ростових факторів, факторів ангиогенезу, їхніх рецепторів тощо, тому антигенна подібність пухлинних та ембріональних тканин може стати основою для розвитку перспективного напрямку в розробці ефективних ПВ [8, 9, 10, 11]. Сьогодні вже є окремі повідомлення щодо ефективності застосування ембріональних тканин в експериментальній протипухлинній терапії. Зокрема, введення гомогенату тканин шестиденного курячого ембріона щурам із саркомою Плісса різко гальмує ріст пухлини та збільшує тривалість життя тварин [12]; вакцина на основі ДНК гена металопротеїнази 2, виділеної з курячого ембріону, виявилась ефективною у мишей з фібросаркомою Meth A, гепатомою H22 чи карциномою легені Льюїс [13]; альфа фетопротеїн з ембріональних тканин людини успішно використовують для лікування низки онкологічних захворювань [11, 14]; комерційний препарат «Ербісол», до складу якого входить «комплекс природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормонального походження, отриманий з ембріональної тканини птиці» дозволений для лікування низки патологій, в тому числі й комбінованій терапії раку [15].

Слід зазначити, що ембріони курки є порівняно дешевою та легкодоступною сировиною; при їх використанні зникає небезпека інфікування вірусами, які можуть бути присутніми в ембріональних тканинах людини (цитомегаловірус, вірус герпесу та ін.).

Наведені вище дані обґрунтовують перспективність та доцільність проведення досліджень, спрямованих на розробку ксеногенної протипухлинної вакцини на основі ембріональних курячих білків.

Тому метою та першим етапом нашого дослідження є оцінка токсичного та імуномодуючого впливу ембріональних курячих протеїнів, виділених з клітин семиденних ембріонів курки, на вагові і клітинні характеристики імунокомпетентних органів дослідних тварин та активність ефекторів неспецифічного імунітету.

### Матеріали та методи

Досліди проводили на мишах-самицях лінії Balb/c розплідника Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України. Тварин розділили на 2 групи: дослідну та контрольну. Мишей дослідної групи імунізували розчином ембріональних курячих протеїнів (ЕКП), який вводили по 0,3 мл/мишу ([C]=0,3 мг/мл) підшкірно триразово з інтервалом у три доби. Тваринам контрольної групи (К) в дні імунізації вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину NaCl. ЕКП отримували з клітин семиденних курячих ембріонів шляхом екстракції ЕДТА [16].

Імунологічне обстеження тварин проводили на 10-, 14- та 17-ту доби після першої імунізації. Визначали вагові характеристики імунокомпетентних органів (тимус, селезінка, лімфовузли), загальну кількість та життєздатність клітин імунокомпетентних органів та перитонеальних макрофагів (МФ) за загальноприйнятою методикою суправітального забарвлення трипановим синім. Цитотоксичну активність природних кілерних клітин (ПКК) визначали у МТТ-тесті (в якості клітин-мішеней використовували культуру клітин лімфосаркоми щура (ЛСЖ) у співвідношенні 1:5 [16]); цитохімічну активність перитонеальних МФ – у НСТ-тесті [17]; визначали показники периферичної крові (абсолютний вміст лейкоцитів, тромбоцитів, еритроцитів, абсолютний і відносний вміст лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів, рівень гемоглобіну); рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та специфічних до ЕКП імуноглобулінів у сироватці крові мишей. Для оцінки показників периферичної крові останню збирали у міні-пробірки з ЕДТА та аналізували на автоматичному гемоаналізаторі РСЕ-210. Рівень середньомолекулярних ЦІК визначали у реакції осадження з використанням 4,5 % поліетиленгліколю (ПЕГ), низькомолекулярних ЦІК – 6 % ПЕГ [18]. Рівень IgG, специфічних до ЕКП, визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) [19] з використанням антитіл до IgG миші (Sigma). Сироватки брали у розведенні 1:20. Для обрахунку результатів визначали коефіцієнт К:  $K = D_0 / D_k$ , де  $D_0$  – оптична густина в лунках з дослідною сироваткою,  $D_k$  – оптична густина в лунках з сироваткою інтактних тварин. Значення  $K > 2$  приймали за ознаку наявності специфічних антитіл.

Для порівняння даних контрольної та дослідної груп обраховували індекс модуляції (ІМ).  $ІМ = ((D - K) / K) \times 100 \%$ , де  $D$  – показник дослідної групи,  $K$  – відповідний показник контрольної

групи. Статистичну обробку проводили з використанням t-критерію Стьюдента [20]. Значення при  $p < 0,05$  вважали статистично вірогідними, при  $0,05 < p < 0,1$  – розцінювали як тенденцію.

### Результати та їх обговорення

Триразове введення ЕКП мишам-самцям лінії Balb/c не впливало на масу дослідних тварин (див. табл. 1.) та не викликало запалення в ділянці введення препарату.

Таблиця 1. Масові показники мишей лінії Balb/c контрольної та дослідної груп в динаміці введення ЕКП

Група тварин	Введення ЕКП		
	I	II	III
Інтактний контроль (n = 6)	20,62±0,38	21,17±0,33	21,48±0,50
Дослідна (n = 18)	21,57±0,31	21,71±0,32	21,48±0,31
t	0,933	1,175	0,001

Дослідження периферичної крові мишей контрольної та дослідної груп (табл. 2) показало, що на 14-у та 17-у добу в імунізованих мишей була знижена кількість тромбоцитів. Кількість лейкоцитів у мишей контрольної та дослідної груп не мала достовірних відмінностей.

Таблиця 2. Показники периферичної крові мишей лінії Balb/c контрольної та дослідної груп

Показник	Контрольна група (ІК)		Дослідна група (ЕКП)		
			Термін після першого введення ЕКП, діб		
	Min–Max	M±m	10	14	17
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	10,19–12,48	11,07±0,34	11,72±0,46	11,13±0,12	11,77±0,22
Гемоглобін, г/л	143,0–167,0	148,7±3,0	163,8±4,6	151,0±3,1	164,0±3,7
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	149,0–570,0	429,00±37,88	329,00±74,52	290,67±29,88 <sup>1</sup>	243,33±38,45 <sup>1</sup>
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	2,30–11,30	5,52±0,94	5,67±0,44	5,93±1,54	7,10±2,06
Лейкоцитарна формула:					
Лімфоцити, $\times 10^6/л$	1,50–9,80	3,73±0,61	3,77±0,27	3,83±1,09	5,00±1,39
Моноцити, $\times 10^6/л$	0,30–1,60	0,93±0,21	1,07±0,11	1,00±0,25	1,17±0,39
Гранулоцити, $\times 10^6/л$	0,50–1,50	0,85±0,16	0,83±0,10	1,10±0,21	0,93±0,29
Лімфоцити, %	62,10–86,60	67,8±2,01	66,65±1,08	64,17±2,13	70,73±1,25 <sup>2*</sup> , <sup>3*</sup>
Моноцити, %	6,30–20,00	16,22±1,17	18,70±1,05	16,87±0,47	16,17±0,94
Гранулоцити, %	6,30–21,80	15,98±1,68	14,67±1,09	18,97±1,75	13,13±0,29

<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  порівняно з ІК; <sup>2\*</sup> –  $0,05 < p < 0,1$  порівняно з 10-ю добою спостереження; <sup>3\*</sup> –  $0,05 < p < 0,1$  порівняно з 14-ю добою спостереження.

Таблиця 3. Масові характеристики імунокомпетентних органів мишей контрольної та дослідної груп

Група тварин	Орган	Л/в			Тимус			Селезінка		
		10	14	17	10	14	17	10	14	17
Інтактний контроль	Маса органа, мг	34,2±1,31			49,5±5,50			119,3±8,15		
	Відносна маса органа, $\times 10^{-3}$	1,6±0,6			2,3±0,26			5,6±0,44		
ЕКП	Маса органа, мг	48,07±2,89 <sup>1</sup>	40,67±1,47 <sup>1</sup>	46,20±5,09 <sup>1</sup>	44,73±3,90	38,33±2,48	40,33±10,64	129,68±16,18	134,33±21,35	238,00±53,87
	Відносна маса органа, $\times 10^{-3}$	2,25±0,14	1,89±0,06	2,01±0,27	2,09±0,19	1,79±0,12	1,77±0,51	6,07±0,77	6,25±0,96	10,39±2,54

<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  порівняно з ІК.

Проте в лейкоцитарній формулі відмічали незначні зміни. На 17-у добу після введення ЕКП у периферичній крові тварин дослідної групи спостерігали тенденцію до збільшення відносної кількості лімфоцитів ( $p < 0,07$  та  $p < 0,06$  порівняно з 10-ю та 14-ю добами обстеження відповідно). Однак, всі зазначені зміни показників у тварин дослідної групи не виходили за межі інтактного контролю. Тобто у крові імунізованих тварин не спостерігали ознак токсичного, запального чи алергічного процесів, викликаних введенням ЕКП.

В таблицях 3 та 4 наведені дані масових та клітинних характеристик імунокомпетентних органів тимусу, селезінки та лімфатичних вузлів (6, з яких 2 – пахвинних та 4 – пахвових) внаслідок введення екстракту. Зокрема, введення ЕКП не впливало на масові та клітинні показники тимусу і селезінки імунізованих тварин – жоден з досліджуваних показників тварин дослідної групи не зазнав статистично вірогідних змін порівняно із ІК. Введення ЕКП викликало достовірне, порівняно з контрольною групою, збільшення абсолютної, але не відносної маси лімфовузлів (л/в) у мишей дослідної групи протягом всього терміну спостереження.

Таблиця 4. Клітинні характеристики імунікомпетентних органів мишей контрольної та дослідної груп

Група тварин	Орган	Л/в			Тимус			Селезінка		
		Час після введення ЕКП, діб	10	14	17	10	14	17	10	14
Інтактний контроль	Загальна клітинність, $\times 10^6$	37,1 $\pm$ 4,58			100,00 $\pm$ 19,80			149,7 $\pm$ 6,67		
	Відносна клітинність органа	1,1 $\pm$ 0,14			1,96 $\pm$ 0,18			1,3 $\pm$ 0,07		
	Відсоток життєздатних клітин	73,14 $\pm$ 7,23			88,81 $\pm$ 2,80			78,33 $\pm$ 2,43		
ЕКП	Загальна клітинність, $\times 10^6$	62,68 $\pm$ 9,68 <sup>1</sup>	52,20 $\pm$ 5,99	29,33 $\pm$ 5,72 <sup>2,3*</sup>	105,72 $\pm$ 11,63	82,13 $\pm$ 10,09	97,20 $\pm$ 41,62	156,67 $\pm$ 21,45	131,67 $\pm$ 48,0	263,33 $\pm$ 84,36
	Відносна клітинність органа	1,30 $\pm$ 0,17	1,28 $\pm$ 0,10	0,64 $\pm$ 0,11 <sup>1*,2,3</sup>	2,41 $\pm$ 0,28	2,14 $\pm$ 0,17	2,31 $\pm$ 0,55	1,20 $\pm$ 0,07	0,93 $\pm$ 0,22	1,07 $\pm$ 0,14
	Відсоток життєздатних клітин	78,75 $\pm$ 2,04	71,72 $\pm$ 2,76	76,12 $\pm$ 4,97	87,14 $\pm$ 1,55	86,09 $\pm$ 3,41	79,57 $\pm$ 3,30	77,61 $\pm$ 0,80	79,61 $\pm$ 2,35	81,20 $\pm$ 2,62

<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  порівняно з ІК; <sup>1\*</sup> –  $0,05 < p < 0,1$  порівняно з ІК; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  порівняно з 10-ю добою спостереження; <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  порівняно з 14-ю добою спостереження; <sup>3\*</sup> –  $0,05 < p < 0,1$  порівняно з 14-ю добою спостереження.

Як видно з табл. 4, загальна кількість клітин л/в мишей дослідної групи була статистично достовірно збільшена на 10-у добу після введення ЕКП. На 17-у добу цей показник знизився (практично у 2 рази порівняно із 10 добою,  $p < 0,05$ ) і не відрізнявся від ІК. Так само на 17-у добу спостерігали зниження відносної кількості клітин л/в ( $p < 0,05$  порівняно з показниками попередніх двох діб, та  $p < 0,07$  порівняно з ІК). Такі зміни, ймовірно, можна пояснити виходом лімфоцитів у кров'яне русло, де на цей термін реєстрували тенденцію до збільшення відносної кількості лімфоцитів (див табл. 2). Відсоток життєздатних клітин усіх досліджуваних імунікомпетентних органів імунізованих мишей не відрізнявся від показників інтактних тварин (див. табл. 4). Зміни у клітинних та масових характеристиках л/в мали транзитний характер. Клітинні та масові показники тимусу і селезінки імунізованих тварин не відрізнялися від даних контрольної групи. Тобто введення ЕКП не мало токсичного впливу на досліджувані органи імунної системи експериментальних тварин.

В табл. 5 наведені дані кількості та активності перитонеальних макрофагів, виділених з черевної порожнини контрольних та дослідних мишей. Як видно з таблиці, на 10-у добу після першого введення ЕКП у імунізованих мишей фіксували тенденцію до зменшення кількості перитонеальних МФ ( $p < 0,07$  порівняно з ІК). З 14-ї доби обстеження їх кількість відновлювалась і до кінця експерименту не відрізнялась від показників ІК. Цитохімічна активність МФ імунізованих тварин не відрізнялась від такої у мишей контрольної групи в жоден з термінів спостереження.

Як видно з рис. 1, введення ЕКП суттєво не впливало на цитотоксичну активність природних кілерних клітин (ПКК) в жоден з термінів спостереження.

Таблиця 5. Кількість і цитохімічна активність (ІМ, %) перитонеальних макрофагів мишей контрольної та дослідної груп.

Показник	Контрольна група (ІК)	Дослідна група (ЕКП)		
		Термін після першого введення ЕКП, діб		
		10	14	17
Кількість перитонеальних МФ, $\times 10^6$	4,00 $\pm$ 0,53	2,53 $\pm$ 0,45 <sup>1*</sup>	4,43 $\pm$ 0,54 <sup>2*</sup>	3,60 $\pm$ 1,12
Цитохімічна активність перитонеальних МФ в НСТ-тесті, ІМ, %		-1,36	-3,11	-5,84

<sup>1\*</sup> –  $0,05 < p < 0,1$  порівняно з ІК; <sup>2\*</sup> –  $0,05 < p < 0,1$  порівняно з 10-ю добою спостереження.

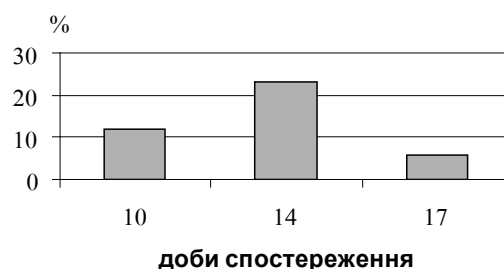
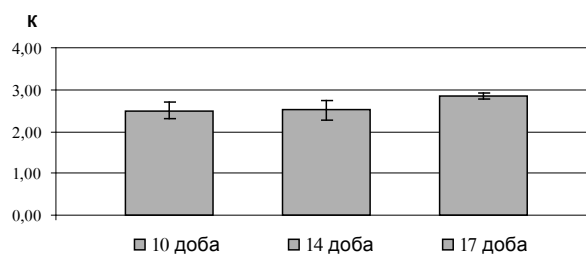


Рис. 1. Модуляція цитотоксичної активності ПКК мишей дослідної групи порівняно з контрольною

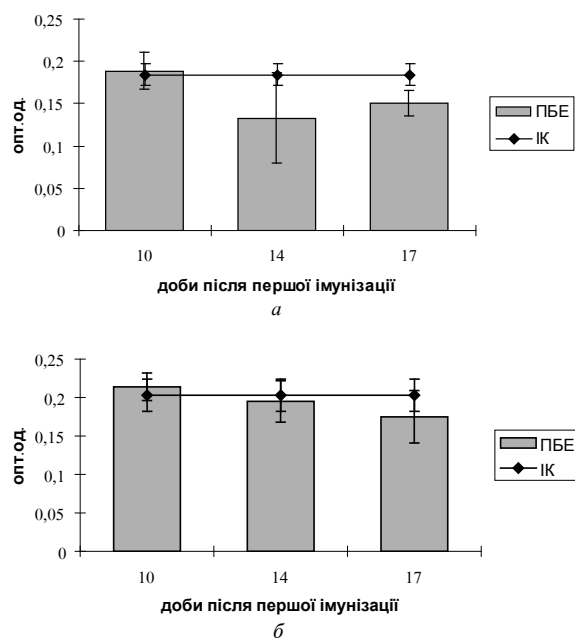
Отже, за результатами нашого дослідження введення ЕКП не впливало на активність ефektorів клітинної ланки неспецифічного імунітету – перитонеальних МФ та ПКК.

За допомогою ІФА було виявлено, що введення ЕКП індукувало синтез специфічних антитіл класу G у імунізованих тварин (див. рис. 2). Наявність антитіл у сироватці крові дослідних мишей реєстрували, починаючи з 10-ї доби після першої імунізації. Слід зазначити, що й на 17-у добу продукція специфічних IgG залишалась на достатньо високому рівні.



**Рис. 2.** Рівень продукції ЕКП-специфічних антитіл класу G у тварин дослідної групи в різні терміни після введення ЕКП

Як видно з рис. 3, імунізація ЕКП не підвищувала рівень середньо- та низькомолекулярних ЦІК у сироватці крові тварин. Протягом усіх термінів спостереження рівень ЦІК у тварин дослідної групи не відрізнявся від такого у ІК. Отримані дані вказують на те, що введення ЕКП не викликає запальних процесів у тварин та не індукує утворення неповноцінних (моновалентних) антитіл, роль яких у імунній відповіді розцінюється як негативна [21].



**Рис. 3.** Рівень середньо- (а) та низькомолекулярних (б) ЦІК у сироватці крові тварин контрольної та дослідної груп

Таким чином, враховуючи дані масових показників мишей, можна підсумувати, що введення ЕКП не мало помітного токсичного впливу на організм дослідних тварин. У імунізованих тварин не було виявлено зменшення відсотку життєздатних клітин імунокомпетентних органів, що вказує на відсутність імунотоксичного ефекту ЕКП. Зменшення на 17-у добу відносної кількості лімфоцитів у периферичних л/в збігається зі збільшенням вмісту цих клітин у крові. Не було виявлено токсичного впливу ЕКП на організм

дослідних тварин і при дослідженні показників крові: зареєстровані зміни в імунізованих тварин не виходили за межі показників інтактних мишей та носили транзиторний характер.

Введення ЕКП не викликало запальних процесів у імунізованих тварин, про що свідчать нормальні показники вмісту середньомолекулярних ЦІК та відсутність вираженого лімфоцитозу.

Імунізація ЕКП не впливала на функціональну активність ефektorів клітинного неспецифічного імунітету: цитотоксична активність ПКК і цитохімічна активність перитонеальних МФ статистично вірогідно не відрізнялись від даних ІК. Натомість, введення ЕКП індукувало синтез специфічних антитіл, наявність яких реєстрували протягом всього часу спостереження. Отримані нами дані дещо відрізняються від літературних, згідно з якими використання продуктів ембріонального походження призводить до стимуляції клітинної ланки імунітету [6, 11, 15]. Подібну відмінність можна пояснити так. По-перше, у цих працях проаналізовано ефекти продуктів ембріонального походження на тлі онкопатології (пацієнти з пухлинами чи модельний пухлинний процес), коли активація ефektorів клітинного імунітету відбувається у відповідь на наявність в організмі пухлини. По-друге, у нашому дослідженні та у цитованих працях були використані різні продукти ембріонального походження.

Слід зазначити, що ЕКП не індукували синтез так званих неповних або моновалентних антитіл: рівень низькомолекулярних ЦІК, які свідчать про їх наявність, залишався в межах ІК протягом всього часу спостереження. Це можна розцінювати як позитивну ознаку, адже досить часто неповні антитіла, після зв'язування із антигеном, не спричиняють його елімінацію, а навпаки, екранують від повноцінної атаки імунної системи [21].

Таким чином, використані у нашому дослідженні ембріональні курячі протеїни, виділені з клітин семиденних курячих ембріонів, не виявляли токсичного ефекту при триразовому введенні мишам лінії Balb/c; їх вплив на імунну систему тварин можна розцінювати як помірно стимулюючий. Тому доцільним виглядає подальше експериментальне вивчення ефектів дії ембріональних курячих протеїнів на моделях пухлинного росту з метою оцінки застосування таких білків для створення ксеногенної проти-пухлинної вакцини.

## Висновки

1. Триразове введення ембріональних курячих протеїнів не має токсичного (зокрема, імуно-

- токсичного) впливу на організм мишей лінії Balb/c та не викликає запальних реакцій в дослідних тварин.
2. Введення ембріональних курячих протеїнів не впливає на активність ефекторів неспецифічної ланки клітинного імунітету – ПКК та перитонеальних МФ.
  3. Введення ембріональних курячих протеїнів індукує утворення специфічних антитіл класу G.
1. Moingeon P. Cancer vaccines / P. Moingeon // *Vaccine*. – 2001. – Vol. 19. – P. 1305–1326.
  2. Kruger C. Immune based therapies in cancer / C. Kruger, T. F. Greten, F. Korangy // *Histol Histopatol*. – 2007. – Vol. 22. – P. 687–696.
  3. Whelan M. Cancer immunotherapy: an embarrassment of riches? / M. Whelan, J. Whelan, N. Russell, A. Dalglish // *DDT*. – 2003. – Vol. 8. – № 6. – P. 253–258.
  4. Kochenderfer J. N. A Comparison and Critical Analysis of Pre-clinical Anticancer Vaccination Strategies / J. N. Kochenderfer, R. E. Gress // *Exp Biol Med*. – 2007. – Vol. 232. – P. 1130–1141.
  5. Srinivasan R. Tumor antigens for cancer immunotherapy: therapeutic potential of xenogeneic DNA vaccines / R. Srinivasan, J. D. Wolchok // *Journal of Translational Medicine*. – 2004. – Vol. 2, № 12. – <http://www.translational-medicine.com/content/2/1/12>
  6. Sioud M. Generation of an effective anti-tumor immunity after immunization with xenogeneic antigens / M. Sioud, D. Sorensen // *Eur. J. Immunol*. 2003. – Vol. 33. – P. 38–45.
  7. Wei Y. Immunotherapy of tumors with vaccines based on xenogeneic homologous molecules / Y. Wei // *Anti-Cancer Drugs*. – 2002. – Vol. 13. – P. 229–235.
  8. Біологія маркерів рака и беременности / Под ред. В. Б. Винниченко. – К.: Наук. думка, 1990. – 252 с.
  9. Corocleanu M. A possible «universal» cancer vaccine that might cause an immune response against emerging cancer cells that originate from any tissue / M. Corocleanu // *Medical Hypotheses*. – 2008. – Vol. 70. – P. 381–383.
  10. Harandi A. Immunoplacental therapy, a potential multi-epitope cancer vaccine / A. Harandi // *Medical Hypotheses*. – 2006. – Vol. 66. – P. 1182–1187.
  11. Родионов С. Ю. Опыт применения биологически активных веществ из фетальных тканей человека в лечении онкологических заболеваний / С. Ю. Родионов, К. П. Пляскин, Н. А. Пак и др. // *БЭБиМ*. – 1995. – № 11. – С. 522–524.
  12. Родионов С. Ю. Исследование влияния гомогената куриных эмбрионов на рост и метастазирование саркомы Плисса у крыс / С. Ю. Родионов, С. И. Татьков, Н. А. Пак // *Вопросы онкологии*. – 1996. – Т. 42, №1. – С. 74–76.
  13. Su J.-M. Active Immunogene Therapy of Cancer with Vaccine On the Basis of Chicken Homologous Matrix Metalloproteinase-2 / J.-M. Su, Y.-Q. Wei, L. Tian et al // *Cancer Res*. – 2003. – Vol. 63. – P. 600–607.
  14. Черешнев В. А. Альфа-фетопроtein / В. А. Черешнев, С. Ю. Родионов, В. А. Черкасов и др. – Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – 376 с.
  15. Гладкий А. В. Применения Эрбисола® Ультрафарм при региональной полихимиотерапии злокачественных опухолей / А. В. Гладкий // *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика*. – 2005. – Вип. 14, кн. 1. – С. 202–208.
  16. Дворченко О. С. Моделирование ксеногенных клеточных систем на твердых фазах с использованием пухлиноасоцированных та эмбриональных антигенів і їх застосування в протипухлинній терапії / О. С. Дворченко, Г. В. Діденко, О. І. Чередарчук та ін. // *Доп. НАНУ*. – 2007. – № 12. – С. 155–161.
  17. Основы клинической иммунологии и методологические подходы к оценке иммунного статуса : Практикум / А. Г. Гончаров, И. С. Фрейдлин, В. С. Смирнов и др. / под ред. М. Г. Романцова – Калининград: Калининг. ун-т, 1997. – 73 с.
  18. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков – К.: Здоров'я, 1995. – 211 с.
  19. Аутеншлюс А. И. Антитела к гликопротеину *Bacillus megaterium* H у беременных женщин с патологическим течением беременности / А. И. Аутеншлюс, О. В. Иванова, В. В. Гаузер, В. А. Семерников // *БЭБиМ*. – 1995. – № 8. – С. 203–206.
  20. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1980. – 290 с.
  21. Костржевская Е. Г. Циркулирующие IgG-содержащие комплексы при злокачественном росте / Е. Г. Костржевская // *Эксперим. онкол.* – 1986. – Т. 8, № 3. – С. 10–17.

*T. V. Symchych, O. M. Karaman, O. Y. Yudina, L. M. Yevstratyeva, L. P. Didkivska, I. M. Voyeykova, H. V. Didenko, O. S. Dvorschenko, G. S. Lisovenko, G. P. Potebnia*

## TOXIC AND IMMUNOMODULATING EFFECTS EVALUATION OF CHICKEN EMBRYONIC PROTEINS ON BALB/C MICE

*It was shown that injection of chicken embryonic proteins (CEP) did not cause toxicity on Balb/c mice, as long as did not induce inflammation. The CEP injection did not lead to natural killer cells and macrophages activation, which was studied in MTT- and NST-assays respectively. On the other hand, in immunized mice the synthesis of CEP-specific antibodies was induced.*