

А.В. Бомбін  
О.М. Караман  
Г.П. Потебня

КЗ «Дніпропетровська  
обласна клінічна лікарня  
ім. І.І. Мечнікова»  
МОЗ України,  
Дніпропетровськ

Інститут експериментальної  
патології, онкології  
і радіобіології  
ім. Р.Є. Кавецького  
НАН України, Київ, Україна

**Ключові слова:** злоякісні  
пухлини головного мозку,  
комплексне лікування,  
протипухлинна аутовакцина,  
ефективність, імунологічні  
показники.

На долю пухлин центральної нервової системи припадає від 2,0 до 5,0% онкологічних захворювань людини, в тому числі на долю злоякісних пухлин головного мозку (ЗПГМ) — 0,7–1,5% [1, 2]. Серед первинних ЗПГМ за даними різних авторів 40,0–55,0% складають гліальні пухлини різного ступеня анаплазії, питома вага гліобластом становить 35–50% [3, 4]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень (США, Італія, Германія, Великобританія, Росія) частота захворюваності на гліоми становить 7–9 випадків на 100 тис. населення. Починаючи з 80-х років ХХ ст. у багатьох країнах світу простежено тенденцію до збільшення захворюваності на ЗПГМ; нині вони займають 9–10-те місце в структурі онкологічної захворюваності в розвинених країнах [4–6]. Гліальні пухлини вражають практично всі вікові групи, хоча найчастіше спостерігаються в найбільш продуктивному 30–50-річному віці. В Україні захворюваність на ЗПГМ в 2005 р. становила 4,8 (грубий показник), 4,1 (світовий стандарт), 4,7 (укр. стандарт 2000 р.) на 100 тис. населення. Порівняно з 2004 р. цей показник підвищився на 1,94%, у чоловічого населення — на 3,32%. Зазначимо, що за даними Національного канцер-реєстру України, що охоплюють 2005–2006 рр., ЗПГМ віднесено до переліку пухлин, які мають найбільші темпи зростання захворюваності (> 3% на рік) у чоловічого населення. У 2006 р. грубий показник захворюваності на ЗПГМ склав 5,8 і 4,1 на 100 тис. чоловічого і жіночого населення відповідно [7].

Середня тривалість життя пацієнтів з гліобластомами при проведенні виключно хірургічного втручання становить у середньому 4–6 міс; комплексне лікування, яке є сучасною терапевтичною стратегією у таких хворих, дозволяє продовжити їх життя в середньому до 12–16 міс, але показники 3–5-річної вижи-

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИПУХЛИННОЇ АУТОВАКЦИНИ І ЇЇ ВПЛИВ НА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

**Резюме.** Проаналізовано клінічні і імунологічні результати застосування протипухлинної аутовакцини, виготовленої за допомогою цитотоксичного лектину *V. subtilis* B-7025, у комплексному лікуванні хворих зі злоякісними пухлинами головного мозку (45 хворих). Показано, що застосування аутовакцини підвищує показники виживаності пацієнтів протягом 24 міс спостереження, зменшує прояви дисбалансу в імунній системі (нормалізує вміст і співвідношення Т-, В-, (CD 4+/CD 8+)-лімфоцитів, натуральних кілерних клітин), підвищує функціональну активність фагоцитуючих клітин та концентрацію сироваткових IgA, IgM, IgG, що вказує на позитивний вплив вакцини на клітинний і гуморальний імунітет, а також на неспецифічні протипухлинні реакції.

ваності, за даними різних авторів, становлять лише 3,2–12,0% [8–12]. У 2005 р. в Україні тільки хірургічне лікування отримали 36,9%, комбіноване або комплексне — 44,5% хворих із ЗПГМ. Смертність хворих цієї категорії склала 3,7 (грубий показник), 2,9 (світовий стандарт), 3,6 (укр. стандарт 2000 р.) на 100 тис. населення. Не прожили 1 року з числа, які вперше захворіли в 2005 р., 59,6% хворих [7]. Все викладене обумовлює необхідність підвищення ефективності методів діагностики та лікування пацієнтів із ЗПГМ. На сьогодні перспективи лікування таких хворих (поряд з використанням сучасних методик променевої терапії і нових хіміопрепаратів) пов'язують і з застосуванням сучасних біотехнологій [13, 14], зокрема з розробкою і впровадженням у клінічну практику методів імунотерапії [15, 16].

Протягом останніх 20 років активно вивчають роль імунної системи у протипухлинному захисті при ЗПГМ [17–19]. Дослідженнями багатьох авторів доведена наявність імунної відповіді (як клітинної, так і гуморальної) на розвиток цих пухлин, а також вплив останніх на різні ланки імунної системи. Більшість дослідників надають основне захисне значення реакціям клітинного імунітету [17, 18]; роль гуморальної імунної відповіді вивчена меншою мірою, але доведено наявність нейросенсибілізації (специфічних антитіл до антигенів тканин і пухлин головного мозку в сироватці крові і цереброспинальній рідині пацієнтів) [20, 21]. Показано також, що пацієнти зі злоякісними гліальними пухлинами мають порушення низки імунологічних показників. Зокрема, у них визначена наявність лімфоцитопенії, переважно за рахунок Т-лімфоцитів, зменшення імунорегуляторного індексу [18, 21, 22]; зниження спонтанної і мітогеніндукованої проліферативної активності *in vitro* мононуклеарних клітин перифе-

ричної крові [4]; порушення в системі диференціювання лімфоцитів у ПК та зменшення активності останніх [23, 24]; пригнічення процесів активації лімфоцитів, зменшення вмісту активованих (HLA-DR+, CD 25+) лімфоцитів і моноцитів [4, 24]; посилення апоптотичних процесів в лімфоїдних клітинах (у тому числі в лімфоцитах, що інфільтрують пухлини головного мозку) [18, 24]; зниження фосфорилування тирозину в Т-клітинах і, як наслідок, селективний дефект рецептора ІЛ-2 [18, 25]; поява супресивних субстанцій, порушення продукції ІЛ-2, -6, -8, ФНП-альфа, ГМ-КСФ і ІФН-гамма [18, 19, 26]. Важливе значення в розвитку перелічених ефектів відіграє продукція імуносупресивних факторів (ТФР-бета, простагландинів та ін.) власне гліомними клітинами, а також порушення в системі антигенпрезентуючих клітин та/або відповідних коstimулюючих сигналів [18, 27]. Припускають також вторинний характер імунопатологічних реакцій [28], їх обумовленість підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру [21, 29].

Сучасна імунотерапія злоякісних пухлин головного мозку має декілька основних напрямків: використання цитокинів (ІЛ-2, ІФН-альфа-2b, ІФН-гамма), протипухлинних антитіл, активованих лімфоцитів (ЛАК-клітини; аутологічні лімфоцити, активовані *ex vivo* антигенами аутологічних пухлин і цитокинами — ІЛ-2, -1, -4, -6, ІФН-гамма), протипухлинних вакцин різних модифікацій [30, 4, 31—33].

У ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України була розроблена оригінальна технологія виготовлення протипухлинних вакцин (ПВ) з аутологічних пухлинних клітин за допомогою цитотоксичного лектину (ЦЛ) *B. subtilis B-7025*. На основі результатів доклінічного вивчення і трьох фаз клінічного випробування ПВ Державною службою лікарських засобів і виробів медичного призначення МОЗ України було підтверджено, що досліджувана вакцина відповідає вимогам державних та міжнародних стандартів, дозволено її до медичного застосування в Україні та видано Сертифікат про державну реєстрацію медичного імунобіологічного препарату (№ 411/03-300200000 від 9 грудня 2003 р.). При доклінічному вивченні ефективності та механізмів дії ПВ було показано, що її протипухлинний і антиметастатичний

ефект пов'язані з активацією природних кілерів і макрофагів на ранніх етапах застосування, в подальшому — з індукцією цитотоксичних Т-лімфоцитів, підвищенням специфічної цитотоксичності сироватки крові та антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Наслідком застосування цієї вакцини було також тривале збереження збалансованого стану імунної системи (в тому числі продукції цитокинів ФНП, ІЛ-1, -2) навіть за умов прогресування пухлинного процесу [34]. У клінічних дослідженнях одержано принципово подібні результати: використання аутологічних ПВ, виготовлених за розробленою в ІЕПОР НАНУ технологією, в комплексному лікуванні при злоякісних пухлинах різного гістогенезу (рак легені, рак молочної залози, рак товстої кишки) сприяло прояву протипухлинних імунних реакцій та поступовій нормалізації імунного статусу пацієнтів [35].

Враховуючи наведені дані про імунологічні ефекти ПВ та відомості щодо імунного і цитокинового статусу пацієнтів із ЗПГМ, виглядало доцільним включення ПВ у схеми комплексного лікування пацієнтів цієї категорії. Протягом 2002—2005 рр. в 2-му нейрохірургічному відділенні КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня» курс лікування аутологічною ПВ, виготовленою в ІЕПОР НАНУ, проведено 45 хворим, на що було отримано їх інформовану письмову згоду. Було показано, що середній термін життя цих хворих більше ніж удвічі перевищував аналогічний показник у групах хворих, які отримували таке ж лікування (хірургічне видалення пухлини (ХВП) + променева терапія (ПТ) або ХВП + ПТ + хіміотерапія (ХТ) без імунотерапії [36].

Метою даної роботи була оцінка і аналіз імунологічних ефектів застосування аутологічної ПАВ у комплексному лікуванні пацієнтів із ЗПГМ залежно від деяких факторів клінічного прогнозу.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У даний фрагмент дослідження включені 115 хворих із ЗПГМ, які протягом 2002—2005 рр. проходили лікування в КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня» (табл. 1).

Залежно від схеми лікування всі хворі були рандомізовано розподілені на групи, з них 2 контрольні (ХВП + ПТ — 40, ХВП + ПТ + ХТ — 30 пацієнтів) та

Таблиця 1

Розподіл хворих із ЗПГМ залежно від основних факторів клінічного прогнозу

Фактор клінічного прогнозу	ХВП + ПТ		ХВП + ПТ + ПВ		ХВП + ПТ + ХТ		ХВП + ПТ + ХТ + ПВ		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Стать	Чоловіки	19	47,5 ± 7,9	19	63,3 ± 8,8	17	56,7 ± 9,0	7	46,7 ± 12,9
	Жінки	21	52,5 ± 7,9	11	36,7 ± 8,8	13	43,3 ± 9,0	8	53,3 ± 12,9
Вік, роки	< 40	7	17,5 ± 6,0	6	20,0 ± 7,3	4	13,3 ± 6,2	4	26,7 ± 11,4
	> 40	33	82,5 ± 6,0	24	80,0 ± 7,3	26	86,7 ± 6,2	11	73,3 ± 11,4
Гістологічний діагноз	Гліобластома (3–4-й ступінь анаплазії)	38	95,0 ± 3,4	25	83,33 ± 6,8	25	83,3 ± 6,8	12	80,0 ± 10,3
	Анапластична астроцитиома (3–4-й ступінь анаплазії)	2	5,0 ± 3,4	5	16,7 ± 6,8	5	16,7 ± 6,8	3	20,0 ± 10,3
Об'єм операції	Субтотальна	16	40,0 ± 7,8	14	46,7 ± 9,1	17	56,7 ± 9,0	6	40,0 ± 12,6
	Тотальна	24	60,0 ± 7,8	16	53,3 ± 9,1	13	43,3 ± 9,0	9	60,0 ± 12,6
Локалізація пухлини	Справа	24	60,0 ± 7,8	16	53,3 ± 9,1	19	63,3 ± 8,9	9	60,0 ± 12,6
	Зліва	16	40,0 ± 7,8	14	46,7 ± 9,1	11	37,7 ± 8,9	6	40,0 ± 12,6
Всього		40	100	30	100	30	100	15	100

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2 основні (ХВП + ПТ + ПВ — 30, ХВП + ПТ + ХТ + ПВ — 15 пацієнтів). Групи хворих були співставні за розподілом відповідно до статі, віку, гістологічного діагнозу, об'єму операції та локалізації пухлини (див. табл. 1). В усіх групах була відзначена вірогідна ( $p < 0,05$ ) перевага хворих віком  $> 40$  років, різниця між групами не була статистично достовірною ( $p > 0,1$ ); майже однаковою була частота хворих чоловічої та жіночої статі; частота гліобластом вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищувала таку анапластичних астроцитом; незначно переважали пухлини правосторонньої локалізації; не було суттєвої різниці між групами за об'ємом оперативного втручання ( $p > 0,1$ ).

Усім хворим було проведено відкриту нейрохірургічну операцію (кістково-пластична трепанація з тотальним або субтотальним видаленням пухлини). Через 21–28 діб після оперативного втручання починали проводити фракціоновану ПТ (разова осередкова доза — 2 Гр 5 раз на тиждень до СОД 50–60 Гр), захоплюючи ложе видаленої пухлини та (+ 1,5–2 см) перетуморальної зони, з використанням апаратів «АГАТ-Р» і «РОКУС». Тривалість ПТ складала 35–42 доби. В основних групах через 3–4 тиж починали введення ПВ (тричі підшкірно по 3 мл в підлопаткову зону з інтервалом в 7 діб). 1-шу ревакцинацію проводили через 1 міс після 3-го введення ПВ, 2-гу ревакцинацію — через 3 міс. Хіміотерапевтичне лікування проводили як моноХТ (ломустин  $80 \text{ мг/м}^2 \text{ per os}$  через 6 тиж, 1–6 курсів) або поліХТ за схемою PCV (CCNU-ломустин  $100 \text{ мг/м}^2 \text{ per os}$  1-й день, прокарбазин  $100 \text{ мг/м}^2 \text{ per os}$  1–10-й дні, вінкристин  $1,4 \text{ мг/м}^2$  (максимально  $2 \text{ мг/м}^2$ ) в/в 1-й день, від 1 до 6 курсів з інтервалом до 6 тиж). Пацієнти основних груп одержували ХТ між курсами ревакцинації, інтервал між цими лікувальними впливами складав 1–3 тиж.

ПВ готували на основі аутологічних пухлинних клітин, одержаних з видаленої пухлини (1,5–1,8 г) за методикою, що докладно описана раніше [37], використовуючи розчин цитотоксичного лектину *B. subtilis B-7025* ( $0,5 \text{ мг/мл}$ ). У якості ПВ використовували надосадову рідину після центрифугування при 500 об./хв протягом 3 хв. Готову вакцину стандартизували по білку ( $3\text{--}4 \text{ мг/мл}$ ), визначаючи його рівень за допомогою методу Lowry. Сумарна доза ПВ по білку складала  $45\text{--}60 \text{ мг}$ . ПВ стерильно фасували (без консервантів) по 3 мл і зберігали при ( $-18\text{--}20$ ) °С.

Імунологічне обстеження (по 6 пацієнтів з кожної групи на початку дослідження) проводили в динаміці лікування: до та після (через 10–15 діб) оперативного втручання, після закінчення ПТ, після закінчення повного курсу вакцинотерапії, — на базі міської централізованої імунологічної лабораторії Дніпропетровської МКЛ № 5. Матеріалом для дослідження слугували сироватка та клітини периферичної крові. Імунологічні методи, які використовували при обстеженні пацієнтів [38], включали визначення популяційного складу лімфоцитів пе-

риферичної крові в реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані МкАТ проти рецепторів CD 3 (Т-лімфоцити), CD 4 (Т-хелпери), CD 8 (Т-супресори), CD 19 (В-лімфоцити) і CD 16 (натуральні кілерні клітини). Для проведення реакцій використовували діагностикуми ТОВ НІЛ «Гранум» (Харків, Україна; держреєстраційний номер 4725/2006). Крім того, оцінювали фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові з використанням частинок латексу діаметром  $1,5 \text{ мкм}$  (сертифікат «ООО Диаэм», Росія). Рівні сироваткових Ig (А, М, G) визначали за допомогою радіальної імунодифузії. З інших показників гуморального імунітету визначали концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦК) методом преципітації в розчині поліетиленгліколю 6000 («Fluka», Німеччина) [38].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента (при  $n \leq 12$  — з поправкою для малих вибірок).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження за пацієнтами, включеними у дослідження, виявило достовірне підвищення виживаності у основних групах ( $p < 0,05$  при порівнянні груп «ХВП + ПТ» і «ХВП + ПТ + ПВ» після 6–24 міс від початку лікування, груп «ХВП + ПТ + ХТ» і «ХВП + ПТ + ХТ + ПВ» — після 9–24 міс) (рис. 1), що свідчить про ефективність використання ПВ у комплексному лікуванні хворих із ЗПМГ.

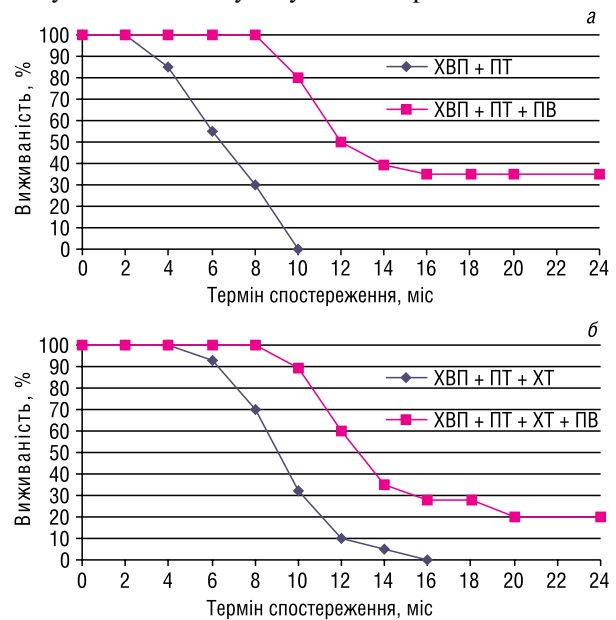


Рис. 1. Динаміка загальної виживаності хворих із ЗПМГ при використанні ПВ у різних схемах лікування

Дані імунологічного обстеження пацієнтів до оперативного втручання наведені в табл. 2. У доопераційний період у хворих із ЗПМГ спостерігали дисбаланс імунологічних показників із тенденцією до розвитку імунодефіцитного стану, про що свідчать: схильність до розвитку лімфоцитопенії переважно за рахунок Т-лімфоцитів (достовірне зменшення вмісту CD 3+-, CD 4+- та CD 8+-клітин);

Імунологічні показники пацієнтів із ЗПГМ до оперативного втручання

Показник	Фізіологічні межі показника [39, 40]	Практично здорові донори (n = 20)	Групи хворих	
			Основні: «ХВП + ПТ + ПВ» (n = 6), «ХВП + ПТ + ХТ + ПВ», (n = 6) (Σn = 12)	Контрольні: «ХВП + ПТ» (n = 6), «ХВП + ПТ + ХТ», (n = 6) (Σn = 12)
Клітинний склад периферичної крові				
Лейкоцити, Г/л	4,40–8,80	6,36 ± 1,54	7,37 ± 1,43	6,58 ± 0,74
Лімфоцити	%	19,00–40,00	32,79 ± 3,90	31,33 ± 3,08
	Г/л	1,00–4,80	2,41 ± 0,24	2,04 ± 0,27 <sup>†</sup>
CD 3+	%	58,00–80,00	60,00 ± 5,00	48,65 ± 5,71 <sup>†,3</sup>
	Г/л	1,10–1,70	1,45 ± 0,11	1,16 ± 0,22 <sup>†</sup>
CD 4+	%	33,00–55,00	40,00 ± 3,50	32,83 ± 4,56 <sup>†</sup>
	Г/л	0,40–1,10	0,58 ± 0,07	0,42 ± 0,06 <sup>†</sup>
CD 8+	%	17,00–37,00	22,00 ± 2,85	23,67 ± 5,27
	Г/л	0,30–0,70	0,50 ± 0,06	0,36 ± 0,12 <sup>†</sup>
CD 19+	%	9,00–25,00	16,79 ± 2,93	22,17 ± 3,27 <sup>†</sup>
	Г/л	0,19–0,48	0,41 ± 0,13	0,50 ± 0,08
CD 16+	%	6,00–26,00	16,00 ± 4,50	12,33 ± 2,46
	Г/л	0,12–0,49	0,39 ± 0,10	0,31 ± 0,04
IPI (CD 4+/CD 8+)	1,40–2,50	1,82 ± 0,25	1,39 ± 0,26 <sup>†,3</sup>	1,31 ± 0,04 <sup>†</sup>
Концентрація Іg і рівень ЦІК у сироватці крові				
IgA, г/л	0,90–4,50	1,79 ± 0,64	2,20 ± 0,35	2,01 ± 0,30
IgM, г/л	0,50–3,70	1,42 ± 0,74	1,42 ± 0,21	1,88 ± 0,58
IgG, г/л	8,00–17,00	11,24 ± 1,94	11,50 ± 1,20 <sup>†</sup>	10,18 ± 0,98
ЦІК, опт. од.	5,00–6,00	6,20 ± 1,10	11,00 ± 2,21 <sup>†</sup>	11,00 ± 1,84 <sup>†</sup>
Фагоцитарна активність клітин периферичної крові				
ФІ, %	40,00–80,00	60,50 ± 2,80	39,67 ± 3,63 <sup>†</sup>	37,00 ± 2,87 <sup>†</sup>
ФЧ, од.	4,00–9,00	7,83 ± 1,12	5,50 ± 1,16 <sup>†</sup>	5,22 ± 0,90 <sup>†</sup>

<sup>†</sup>p < 0,05; <sup>‡</sup>0,05 < p < 0,1 порівняно з показником практично здорових донорів;

<sup>3</sup>p < 0,05; <sup>4</sup>0,05 < p < 0,1 при порівнянні показників основних і контрольних груп.

достовірне зниження імунорегуляторного індексу (IPI); зменшення кількості лімфоцитів з фенотипом CD 16+; вірогідне зниження фагоцитарної активності (фагоцитарний індекс, ФІ) клітин периферичної крові та їх функціонального резерву (фагоцитарне число, ФЧ); підвищення вмісту ЦІК; гетерогенізація (збільшення індивідуальних коливань) більшості досліджених імунологічних характеристик. За абсолютною більшістю показників пацієнти основних і контрольних груп до початку лікування не мали достовірних відмінностей. Таким чином, імунологічне обстеження хворих із ЗПГМ до початку лікування виявило дисбаланс в імунній системі — порушення низки параметрів, що характеризують основні популяції ефекторів клітинного імунітету (відсотковий та/або абсолютний вміст Т-лімфоцитів (CD 3+) і їх основних субпопуляцій зі зменшенням IPI; вміст натуральних кілерних клітин (CD 16+); показники фагоцитарної активності мононуклеарів периферичної крові). При дослідженні гуморальної ланки імунітету показано, що ЗПГМ супроводжуються підвищенням вмісту В-лімфоцитів (CD 19+) та тенденцією до підвищення концентрації сироваткових ІgА. Одержана характеристика стану імунної системи хворих із ЗПГМ співпадає з результатами, описаними іншими дослідниками [18, 21, 22, 24, 28, 30].

Після оперативного втручання у всіх хворих відзначали зменшення кількості лейкоцитів, поглиблення лімфоцитопенії, зокрема Т (CD 3+)-лімфоцитопенію, в основному за рахунок CD 4+-клітин (зниження їх відносного і в переважній більшості випадків також і абсолютного вмісту). Відносний вміст CD 8+-клітин вірогідно знизився лише в контролі; тенденція до зниження абсолютного вмісту цих клітин пов'язана зі зменшенням загальної кількості

лімфоцитів. Значно знизився IPI, а також активність фагоцитуючих клітин (ФІ) в основній групі. У цей період лікування залишився вірогідно підвищеним (як і до операції) відносний вміст CD 19+-лімфоцитів; достовірно зросла відносна і абсолютна кількість CD 16+-клітин. Оскільки встановлено, що у хворих з гліобластомами порушуються диференціювання лімфоцитів у натуральні кілерні клітини (CD 16+) [24], логічно припустити, що підвищення вмісту цих клітин після видалення пухлини пов'язане з усуненням її пригнічуючого впливу. Незважаючи на ХВП, тобто на механічне ушкодження гематоенцефалічного бар'єру з можливим масивним «виходом» антигенів мозку і пухлини в кров, не спостерігали підвищення (порівняно зі станом до операції) вмісту Іg різних класів (за виключенням ІgА в основній групі) та рівнів ЦІК (табл. 3). З нашої точки зору, слід погодитися з припущенням, висловленим у дослідженні [21], що причиною такої інертності імунної системи може бути масивність (високодозність) антигенної стимуляції під час ХВП на тлі вихідної Т-клітинної недостатності хворих із ЗПГМ.

Після курсу ПТ зафіксовано достовірне зменшення кількості лейкоцитів і лімфоцитів, що є проявом мієлотоксичної дії іонізуючого випромінювання. Якісний склад лімфоцитів (за відносним вмістом CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 19+, CD 16+) порівняно з попереднім терміном обстеження мав чітку тенденцію до нормалізації, що свідчить про зменшення змін у системі диференціювання цих клітин на основні популяції та субпопуляції. Зменшилися кількісні прояви Т-клітинної недостатності (підвищився відносний вміст CD 3+-, CD 4+- і CD 8+-клітин), в основній групі почав збільшуватись IPI. Зменшення абсолютного вмісту CD 4+, CD 8+, CD 19+ і CD 16+ пов'язане з загальною ци-



Імунологічні показники пацієнтів із ЗПГМ у динаміці лікування

Показник	Після ХВП		Після завершення ПТ	
	Основні групи*	Контрольні групи*	Основні групи*	Контрольні групи**
Клітинний склад периферичної крові				
Лейкоцити, Г/л	6,05 ± 0,89	5,83 ± 0,74 <sup>5</sup>	4,57 ± 0,16 <sup>1, 4, 5, 7</sup>	4,13 ± 0,25 <sup>1, 5, 7</sup>
Лімфоцити	%	27,88 ± 6,20 <sup>4</sup>	34,78 ± 5,08	22,67 ± 1,89 <sup>1, 5, 7</sup>
	Г/л	1,77 ± 0,24 <sup>1, 5</sup>	1,98 ± 0,37 <sup>1</sup>	1,05 ± 0,05 <sup>1, 5, 7</sup>
CD 3+	%	31,33 ± 5,04 <sup>1, 5</sup>	33,00 ± 3,12 <sup>1, 5</sup>	42,67 ± 2,22 <sup>1, 5, 7</sup>
	Г/л	0,48 ± 0,04 <sup>1, 3, 5</sup>	0,63 ± 0,10 <sup>1, 5</sup>	0,44 ± 0,03 <sup>1, 5</sup>
CD 4+	%	20,50 ± 3,72 <sup>1, 5</sup>	19,78 ± 2,01 <sup>1, 5</sup>	25,83 ± 1,00 <sup>5, 8</sup>
	Г/л	0,31 ± 0,06 <sup>1, 5</sup>	0,36 ± 0,08 <sup>1</sup>	0,27 ± 0,02 <sup>1, 5</sup>
CD 8+	%	21,33 ± 1,74	20,18 ± 2,85 <sup>5</sup>	24,10 ± 1,74 <sup>1, 7</sup>
	Г/л	0,33 ± 0,04 <sup>1, 4</sup>	0,39 ± 0,05 <sup>1</sup>	0,25 ± 0,03 <sup>1, 7</sup>
CD 19+	%	23,83 ± 2,03 <sup>1</sup>	23,67 ± 2,35 <sup>1</sup>	22,00 ± 1,70 <sup>1</sup>
	Г/л	0,41 ± 0,04 <sup>5</sup>	0,50 ± 0,13	0,22 ± 0,01 <sup>1, 5, 7</sup>
CD 16+	%	22,83 ± 3,83 <sup>1, 5</sup>	25,56 ± 2,93 <sup>1, 5</sup>	21,17 ± 2,73 <sup>1</sup>
	Г/л	0,41 ± 0,09 <sup>5</sup>	0,52 ± 0,12 <sup>2, 5</sup>	0,26 ± 0,06 <sup>1, 5, 7</sup>
ІРІ (CD 4+/CD 8+)	0,96 ± 0,10 <sup>1, 5</sup>	0,98 ± 0,11 <sup>1, 5</sup>	1,07 ± 0,09 <sup>1, 4</sup>	0,93 ± 0,03 <sup>1, 5</sup>
Концентрація Іg і рівень ЦІК у сироватці крові				
IgA, г/л	2,72 ± 0,39 <sup>1, 3, 6</sup>	1,94 ± 0,25	1,67 ± 0,30 <sup>5, 7</sup>	1,37 ± 0,22 <sup>5, 7</sup>
IgM, г/л	1,32 ± 0,07 <sup>3</sup>	1,69 ± 0,21	1,43 ± 0,32	1,60 ± 0,37
IgG, г/л	9,95 ± 0,57 <sup>5</sup>	10,37 ± 0,72	11,62 ± 0,49 <sup>7</sup>	11,73 ± 0,45 <sup>6, 7</sup>
ЦІК, опт. од.	12,67 ± 2,01 <sup>1</sup>	11,69 ± 2,52 <sup>1</sup>	17,67 ± 1,62 <sup>1, 3, 5, 7</sup>	12,33 ± 2,68 <sup>1</sup>
Фагоцитарна активність клітин периферичної крові				
ФІ, %	30,00 ± 3,87 <sup>1, 4, 5</sup>	40,78 ± 3,22 <sup>1, 6</sup>	40,83 ± 0,82 <sup>1, 7</sup>	42,00 ± 0,71 <sup>1, 5</sup>
ФЧ, од.	5,67 ± 0,54 <sup>1</sup>	5,44 ± 0,56 <sup>1</sup>	7,83 ± 0,34 <sup>7</sup>	6,67 ± 2,86

\*Схеми лікування та кількість обстежених хворих з кожної групи як у табл. 2; \*\*n = 11 (1 пацієнт помер у зв'язку з прогресуванням захворювання через 3 міс від початку лікування).

<sup>1</sup>p < 0,05; <sup>2</sup>0,05 < p < 0,1 порівняно з показником практично здорових донорів;

<sup>3</sup>p < 0,05; <sup>4</sup>0,05 < p < 0,1 при порівнянні показників основних і контрольних груп;

<sup>5</sup>p < 0,05; <sup>6</sup>0,05 < p < 0,1 порівняно з показником «дооперативного втручання» в межах групи;

<sup>7</sup>p < 0,05; <sup>8</sup>0,05 < p < 0,1 порівняно з показником «післяоперативного втручання» в межах групи.

топенією, зумовленою ПТ. Проявами динаміки гуморальної імунної відповіді було зниження вмісту ІgА і достовірне підвищення ІgG. Вміст ЦІК підвищився у пацієнтів основних груп. Як ще один прояв позитивних зрушень в імунній системі можливо оцінити підвищення функційного резерву (ФЧ) фагоцитуючих клітин на фоні стабільної або зростаючої фагоцитарної активності (ФІ) (див. табл. 3). Таким чином, на момент початку імунотерапії у пацієнтів визначено, незважаючи на лейкоцитоз і лімфопенію, достатньо збалансований стан імунної системи без грубих порушень співвідношення досліджених показників.

У основних групах хворих після закінчення вакцинації (табл. 4) зменшилися прояви дефіциту Т-лімфоцитів: підвищився відносний вміст CD 3+, CD 4+ (до показника практично здорових донорів), CD 8+ (вище показника практично здорових донорів). Останнє може вказувати на генерацію під дією ПВ цитотоксичних Т-лімфоцитів, тобто на розвиток специфічної клітинної протипухлинної реакції. Показник ІРІ залишився нижчим, ніж у донорів, але вірогідно зріс порівняно з таким до початку вакцинації (див. табл. 3 «Після завершення ПТ»). Вірогідно зросли та перевищили рівень у донорів також такі показники, як вміст CD 19+, відносний вміст CD 16+-клітин і характеристика функціонального резерву фагоцитуючих клітин (ФЧ). Два останні результати дозволяють припустити активацію у вакцинованих пацієнтів також і клітин-ефекторів неспецифічних пухлинних реакцій (натуральних кілерних клітин, моноцитів/макрофагів). У контрольній групі подібних змін не спостерігали. Наслідком застосування ПВ були також зростання концентрації

в сироватці крові ІgА і ІgG, яке може свідчити про розвиток гуморальної імунної відповіді на вакцинотерапію. Порівняно з показниками хворих контрольних груп статистично достовірними наслідками застосування ПВ були: підвищення загального вмісту Т-лімфоцитів (CD 3+), Т-лімфоцитів-хелперів (CD 4+), натуральних кілерних клітин (CD 16+), обох показників активності фагоцитуючих клітин периферичної крові (ФІ, ФЧ), а також концентрації ІgА (див. табл. 4). На рівні тенденції відзначено також такі ефекти ПВ, як збільшення (порівняно з контролем) вмісту CD 8+-лімфоцитів і концентрації ІgМ та ІgG у сироватці крові. Описаний спектр імунологічних ефектів ПВ у хворих із ЗПГМ подібний до такого, виявленого при доклінічному вивченні ПВ, виготовлених за допомогою ЦД *B. subtilis B-7025* [34, 35].

Враховуючи мієлотоксичність протипухлинних хіміопрепаратів та відомий несприятливий вплив ХТ на стан імунної системи, ми вважали доцільним порівняльний аналіз імунологічних показників вакцинованих пацієнтів залежно від включення ХТ у схему лікування (див. табл. 4). Як видно з наведених даних, спектр імунологічних ефектів застосування ПВ в основних групах («ХВП + ПТ + ПВ» проти «ХВП + ПТ + ХТ + ПВ») якісно не відрізнявся. Можливо відзначити лише кількісну різницю окремих показників: у пацієнтів, які не одержували ХТ, достовірно більшою мірою зростає загальний абсолютний вміст лімфоцитів і за рахунок цього абсолютний вміст Т (CD 3+)-лімфоцитів, Т-хелперів (CD 4+), а також В (CD 19+)-лімфоцитів.

Показано, що вірогідне збільшення тривалості безрецидивного періоду при проведенні неспе-

Імунологічні показники пацієнтів із ЗПГМ залежно від особливостей схеми лікування

Показник	Залежно від застосування ПВ		Залежно від проведення ХТ		
	Основні групи*	Контрольні групи**	Основна група* «ХВП + ПТ+ ПВ»	Основна група* «ХВП + ПТ + ХТ + ПВ»	
Клітинний склад периферичної крові					
Лейкоцити, Г/л	5,05 ± 0,32 <sup>5,9</sup>	4,60 ± 0,92 <sup>5</sup>	5,15 ± 0,47 <sup>10</sup>	4,46 ± 0,63	
Лімфоцити	%	24,17 ± 1,23 <sup>1,5</sup>	24,33 ± 3,49 <sup>1,5</sup>	23,00 ± 1,41 <sup>1</sup>	
	Г/л	1,26 ± 0,03 <sup>1,5,9</sup>	1,17 ± 0,41 <sup>1,5</sup>	<b>1,29 ± 0,04<sup>1,9,11</sup></b>	0,98 ± 0,01 <sup>1</sup>
CD 3+	%	<b>52,17 ± 0,77<sup>1,3,9</sup></b>	37,67 ± 5,49 <sup>1,5</sup>	52,00 ± 1,25 <sup>1,9</sup>	52,50 ± 0,71 <sup>2,9</sup>
	Г/л	<b>0,66 ± 0,03<sup>1,4,5,9</sup></b>	0,44 ± 0,19 <sup>1,5</sup>	<b>0,72 ± 0,04<sup>1,9,11</sup></b>	0,56 ± 0,02 <sup>1,9</sup>
CD 4+	%	<b>37,83 ± 1,82<sup>3,9</sup></b>	24,00 ± 5,61 <sup>1,5</sup>	37,00 ± 2,79 <sup>9</sup>	39,50 ± 2,12 <sup>2,12</sup>
	Г/л	0,44 ± 0,01 <sup>1,3,9</sup>	0,28 ± 0,09 <sup>1,6</sup>	<b>0,51 ± 0,02<sup>9,11</sup></b>	0,37 ± 0,03 <sup>1,9</sup>
CD 8+	%	30,50 ± 1,52 <sup>1,5,9</sup>	24,00 ± 6,75	30,25 ± 2,47 <sup>1,9</sup>	31,00 ± 1,41 <sup>1,9</sup>
	Г/л	0,34 ± 0,05 <sup>1,9</sup>	0,28 ± 0,10 <sup>1</sup>	0,42 ± 0,03 <sup>2,9</sup>	0,33 ± 0,19 <sup>2</sup>
CD 19+	%	23,33 ± 2,11 <sup>1</sup>	27,67 ± 5,35 <sup>1</sup>	25,25 ± 2,18 <sup>1,10</sup>	19,50 ± 4,95
	Г/л	0,29 ± 0,02 <sup>2,5,9</sup>	0,33 ± 0,17 <sup>9</sup>	<b>0,32 ± 0,02<sup>9,11</sup></b>	0,20 ± 0,03 <sup>2</sup>
CD 16+	%	<b>23,83 ± 0,72<sup>1,4,5,10</sup></b>	20,00 ± 3,74	23,75 ± 1,09 <sup>1</sup>	24,00 ± 1,41 <sup>2</sup>
	Г/л	0,29 ± 0,01 <sup>2</sup>	0,23 ± 0,13 <sup>1</sup>	0,31 ± 0,02	0,26 ± 0,03 <sup>2</sup>
ІРІ(CD 4+/CD 8+)		1,26 ± 0,11 <sup>1,9</sup>	1,00 ± 0,24 <sup>1,6</sup>	1,25 ± 0,15 <sup>1,10</sup>	1,27 ± 0,24 <sup>1</sup>
Концентрація Іg і рівень ЦІК в сироватці крові					
IgA, г/л	<b>1,96 ± 0,08<sup>4</sup></b>	1,27 ± 0,45 <sup>5</sup>	1,98 ± 0,10	1,85 ± 0,21	
IgM, г/л	1,73 ± 0,26 <sup>6</sup>	1,33 ± 0,50	1,75 ± 0,41	1,70 ± 0,42	
IgG, г/л	12,60 ± 0,57	10,42 ± 2,22	12,73 ± 0,79 <sup>10</sup>	12,00 ± 1,41	
ЦІК, опт. од.	10,17 ± 1,00 <sup>1,9</sup>	9,67 ± 1,78 <sup>1</sup>	9,75 ± 1,52 <sup>1,9</sup>	11,00 ± 1,41 <sup>1,9</sup>	
Фагоцитарна активність клітин периферичної крові					
ФІ, %	<b>41,00 ± 1,36<sup>1,3</sup></b>	28,00 ± 0,71 <sup>1,5,9</sup>	40,50 ± 2,13 <sup>1</sup>	42,00 ± 1,41 <sup>1</sup>	
ФЧ, од.	<b>9,33 ± 0,97<sup>1,3,5,9</sup></b>	7,00 ± 0,71 <sup>5</sup>	8,75 ± 1,28	10,50 ± 2,12 <sup>2,9</sup>	

\*Схеми лікування та кількість обстежених хворих з кожної групи як у табл. 2; \*\* n = 7 (у зв'язку з прогресуванням захворювання померли 3 пацієнти з групи «ХВП + ПТ» і 2 пацієнти з групи «ХВП + ПТ + ХТ»).

<sup>1</sup>p < 0,05; <sup>2</sup>0,05 < p < 0,1 порівняно з показником практично здорових донорів;

<sup>3</sup>p < 0,05; <sup>4</sup>0,05 < p < 0,1 при порівнянні показників основних і контрольних груп;

<sup>5</sup>p < 0,05; <sup>6</sup>0,05 < p < 0,1 порівняно з показником «дооперативного втручання» в межах групи;

<sup>9</sup>p < 0,05; <sup>10</sup>0,05 < p < 0,1 порівняно з показником «після завершення ПТ» у межах групи;

<sup>11</sup>p < 0,05 при порівнянні показників основних груп залежно від проведення ХТ.

цифічної та/або антигенспецифічної терапії реєструється у хворих за умов максимального хірургічного видалення пухлини [2, 4, 17]. Виходячи з цього, порівнювали результати імунологічного обстеження пацієнтів основних груп залежно від об'єму операції. Після оперативного втручання з тотальним видаленням пухлини суттєво вищими, ніж при субтотальному видаленні, були показники відносного і абсолютного вмісту лімфоцитів (33,67 ± 4,81 проти 16,1 ± 10,08%, 2,13 ± 0,29 проти 1,42 ± 3,1 Г/л, 0,05 < p < 0,1), абсолютного вмісту CD 8+-клітин (0,52 ± 0,05 проти 0,37 ± 0,04 Г/л, p < 0,05) та вмісту CD 16+-клітин (28,00 ± 5,79 проти 17,67 ± 4,26%, 0,05 < p < 0,1; 0,58 ± 0,08 проти 0,23 ± 0,01 Г/л, p < 0,05); тенденцію до збільшення виявляли показники фагоцитарної активності (ФІ 35,00 ± 3,24 проти 25,00 ± 4,75%, ФЧ 6,00 ± 1,20 проти 5,33 ± 0,11). Відносний вміст CD 19+-лімфоцитів після тотального ХВП був досто-

вірно нижчим, ніж після субтотального (20,33 ± 2,27 проти 27,33 ± 1,47%, p < 0,05). Після завершення вакцинації не виявлено достовірної різниці між дослідженими імунологічними показниками залежно від об'єму ХВП. Можливо відзначити лише слабкі тенденції до збільшення концентрації ІgM (2,07 ± 0,50 проти 1,4 ± 0,07 г/л) і показників фагоцитарної активності (ФІ 42,33 ± 0,82 проти 39,67 ± 0,86%, ФЧ 9,67 ± 0,47 проти 9,00 ± 0,37) у тотально прооперованих пацієнтів порівняно з прооперованими субтотально.

При порівняльному аналізі даних останнього імунологічного обстеження вакцинованих пацієнтів залежно від індивідуальної тривалості життя (було вибрано градації: < 12 міс, > 12 міс) виявилось, що збільшення останньої мало місце на фоні більш значного підвищення відносного вмісту CD 4+, CD 8+, CD 19+-клітин, ІРІ, концентрації всіх досліджених класів Іg (рис. 2).

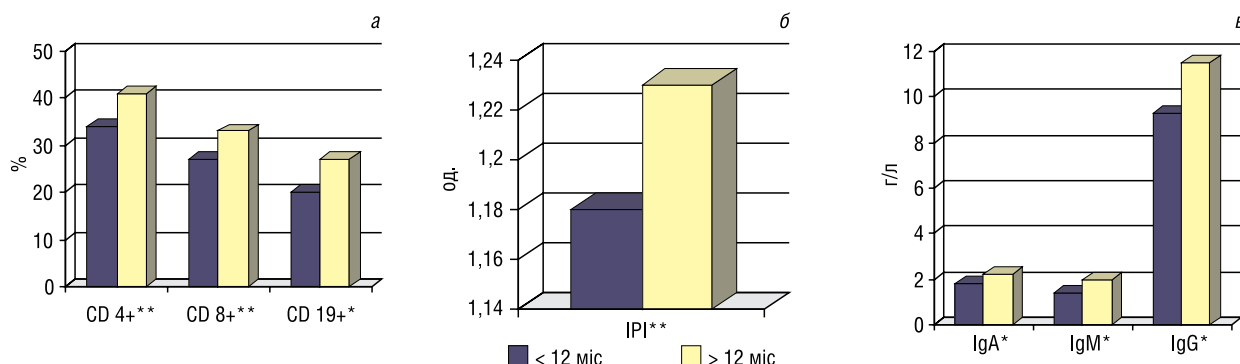


Рис. 2. Порівняння імунологічних показників пацієнтів основних груп залежно від тривалості життя (\*p < 0,05, \*\*0,05 < p < 0,1).

## ВИСНОВКИ

1. Включення в схеми комплексного лікування хворих із ЗПГМ протипухлинної аутовакцини, виготовленої з використанням ЦЛ *B. subtilis B-7025*, супроводжується вірогідним їх збільшенням виживаності протягом 24 міс спостереження.

2. До початку лікування стан імунної системи хворих із ЗПГМ характеризується дисбалансом імунологічних показників з тенденцією до розвитку імунодефіцитного стану, переважно за рахунок Т-лімфоцитів і CD 16+-клітин; вміст В-лімфоцитів (CD 19+), навпаки, підвищений. Спостерігаються також зниження ІРІ, вірогідне зниження активності і функціонального резерву фагоцитуючих клітин периферичної крові, тенденція до збільшення концентрації сироваткових ІgА, підвищення вмісту ЦіК.

3. Протягом лікування до вакцинації (післяопераційний період, проведення ПТ) дисбаланс імунологічних показників поглиблюється внаслідок як оперативного втручання, так і мієло- і імуноксичного впливу іонізуючого випромінювання.

4. Імунологічними ефектами застосування аутологічної ПВ, виготовленої за допомогою ЦЛ *B. subtilis B-7025*, є: достовірне збільшення порівняно зі станом до вакцинації вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD 3+) і їх субпопуляцій (CD 4+, CD 8+), В-лімфоцитів (CD 19+), натуральних кілерних клітин (CD 16+), підвищення ІРІ, покращання функціонального стану фагоцитуючих клітин периферичної крові. Показники, що характеризують вміст CD 3+-, CD 4+-, CD 16+-клітин, активність фагоцитуючих клітин та концентрацію ІgА в сироватці крові достовірно перевищують такі у хворих, що не отримували ПВ.

5. Не виявлено залежності імунологічних показників хворих, яким було проведено повний курс вакцинотерапії, від об'єму операції (тотальна або субтотальна); залежність від проведення або відсутності ХТ була незначною.

6. Встановлено, що стан імунної системи вакцинованих пацієнтів, які прожили більше 12 міс, характеризується (порівняно з вакцинованими хворими, що померли протягом 12 міс від початку лікування) значним підвищенням відносного вмісту CD 4+-, CD 8+-, CD 19+-клітин, підвищенням ІРІ, а також концентрації Іg всіх досліджених класів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Cancer facts and figures. New York: American Cancer Society, Inc; 1990. 250 p.
2. Розуменко ВД, Главацький ОЯ, Хмельницький ГВ. Гліоми головного мозку: діагностика, лікування та прогнозування його результатів. Сучасний стан проблеми. Онкологія 2000; 2 (4): 275–81.
3. Levin VA, Sheline GE, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. In: De Vita VT, Jr; Hellman S; Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology, 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1989: 1557–11.
4. Останин АА, Центнер МИ, Хонина НА и др. Антигенспецифическая иммунотерапия в комплексном лечении больных

злокачественными опухолями головного мозга. Вопр онкологии 2003; 49 (2): 170–5.

5. Ярцев ВВ, Коршунов АГ, Непомнящий ВП. Некоторые аспекты эпидемиологии и классификации опухолей нервной системы. Вопр нейрохир 1997; (3): 9–13.

6. Davis FG, Malinski N, Haenzel W, et al. Primary brain tumor incidence rates in four United States regions, 1985–1989: a pilot study. Neuroepidemiology (Switzerland) 1996; 15: 103–12.

7. Рак в Україні, 2005–2006. Бюл національного канцерреєстру України. Київ, 2007; (7): 53, 89.

8. Barker FG, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. J Neurosurg 1998; 42: 709–16.

9. Lopez-Gonzalez MA, Sotelo J. Brain tumors in Mexico. Characteristics and prognosis of glioblastoma. J Surg Neurol 2000; 53: 157–63.

10. Марченко СВ. Комплексное лечение злокачественных глиом полушарий большого мозга. [Автореф дис ... канд мед наук]. Санкт-Петербург, 1997. 24 с.

11. Frappaz D, Chinot O, Batallard A, et al. Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma. Br J Cancer 2003; 89 (Suppl): 73–83.

12. Puchner MJ, Herrmann HD, Berger J, Cristante L. Surgery, tamoxifen, carboplatin, and radiotherapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma patients. J Neurooncol 2000; 49 (2): 147–55.

13. Главацький ОЯ. Диференційоване лікування гліом супратенторіальної локалізації та прогнозування його результатів. [Дис ... докт мед наук]. Київ, 2001. 480 с.

14. Penas-Prado M, Gilbert MR. Molecularly targeted therapies for malignant gliomas: advances and challenges. Expert Rev Anticancer Ther 2007; 7 (5): 641–61.

15. Hussain SF, Heimberger AB. Immunotherapy for human glioma: innovative approaches and recent results. Expert Rev Anticancer Ther 2005; 5 (5): 777–90.

16. Skog J. Glioma-specific antigens for immune tumor therapy. Expert Rev Vaccines 2006; 5 (6): 793–802.

17. Авин АП, Кондакова ЛІ, Халаский АС. Биологические основы нейроонкологии. Вест РАМН 1993; (7): 51–4.

18. Лісяний МІ, Розуменко ВД, Скітяк СА. Особливості імунного та цитокінового статусу у хворих з гліомами головного мозку (огляд літератури). Укр нейрохірургічний журн 2001; (1): 24–31.

19. Кулик ОВ, Гордійчук ВП. Імунологічний ракурс розвитку гліом головного мозку. Шпитальна хірургія 2002; (1): 109–13.

20. Близнюков ОП, Козмін ЛД, Олюшин ВЕ и др. Злокачественные опухоли центральной нервной системы могут быть доступны для атаки специфическими антителами. Вопр онкологии 2001; 47 (1): 49–51.

21. Кислицын ЮВ. Изменения иммунологических показателей крови у больных с глиальными опухолями головного мозга. Журн неврол психиатрии 2000; (2): 51–2.

22. Малахія ЮА, Ломбджарія ЛД, Сичуа ОА. Некоторые показатели состояния Т- и В-систем иммунитета при опухолях головного мозга. Иммунология 1981; (2): 71–2.

23. Маркова ОВ. Состояние естественной киллерной активности лимфоцитов периферической крови больных с опухолями головного мозга. [Автореф дис ... канд мед наук]. Киев, 1990; 14: 20–1.

24. Скітяк СА. Характеристика показників клітинної ланки імунітету при різних пухлинах головного мозку. Укр нейрохірург журн 2002; (2): 90–3.

25. Ashkenazi E, Deutsch M, Tirosh R, et al. A selective impairment of the IL-2 system in lymphocytes of patients with glioblastomas: increased level of soluble IL-2 R and reduced protein tyrosine phosphorylation. Neuroimmunomodulation 1997; 4 (1): 49–56.

26. **Urbani F, Maleci A, La Sala, et al.** Deffective expression of interferon gamma, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, tumor necrosis factor alfa and interleukin 6 in activated peripheral blood lymphocytes from glioma patients. *J interferon cytokine research* 1995; **15** (5): 421–9.

27. **Weller M, Fontana A.** The failure of current immunotherapy for malignant glioma. Tumor-derived TGF  $\beta$ , T-cell apoptosis and the immune privilege of the brain. *Brain Research* 1995; **21** (2): 128–51.

28. **Лісяний МІ, Скітяк СА.** Особливості стану клітинної ланки імунітету та продукції цитокінів у хворих з гліальними пухлинами головного мозку. *Укр мед часопис* 2002; **5**: 29–31.

29. **Фетисова ИГ.** Клиническое значение изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера при опухолях головного мозга и заболеваниях периферической нервной системы [Автореф дис ... канд мед наук]. Москва, 1992. 26 с.

30. **Свадовский АИ.** Способ лечения внутримозговой опухоли головного мозга. Патент РФ № 2133624, 1994.

31. **Tsurushima H, Liu SQ, Tsuboi K, et al.** Induction of human autologous cytotoxic T-lymphocytes against minced tissues of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1996; **84**: 258–63.

32. **Олюшин ВЕ, Тиглиев ГС, Острейко ОВ, Филатов МВ.** Иммунотерапия у пациентов с продолженным ростом глиобластом (предварительные данные исследования эффективности). [http://www.neuro.neva.ru/Russian/Issues/Articles\\_1\\_2001/olushin.htm](http://www.neuro.neva.ru/Russian/Issues/Articles_1_2001/olushin.htm)

33. **Мазур ОВ, Шляховенко ВА, Розуменко ВД и др.** Изменения показателей иммунного статуса при применении противоопухолевой гликопептидной аутовакцины в комплексном лечении больных с опухолями головного мозга. *Онкология* 2004; **6** (3): 185–8.

34. **Усач ОМ.** Особливості впливу вакцин, виготовлених на основі пухлинних клітин за різними технологіями, на специфічні і неспецифічні реакції протипухлинного імунітету (експериментальні дослідження). [Автореф дис ... канд біол наук]. Київ, 2003. 19 с.

35. **Потебня Г.П.** Розробка та підвищення ефективності протипухлинних аутовакцин, виготовлених на основі продуктів синтезу *V. Subtilis*. [Дис ... д-ра мед наук]. Київ, 2003. 419 с.

36. **Бомбін АВ, Потебня ГП.** Застосування протипухлинної аутовакцини, виготовленої на основі лектину *V. subtilis* В-7025, у лікування хворих на злоякісні пухлини головного мозку. В: Матеріали ІV з'їзду нейрохірургів України. Дніпропетровськ, 2008: 96–7.

37. **Потебня ГП, Скляр СЮ, Бендюг ГД та ін.** Використання протипухлинної аутовакцини при комплексному лікуванні

хворих на рак молочної залози. *Укр хіміотерап журн* 2003; **17** (2): 48–52.

38. **Щудро СА, Орловська ЮО, Берзінь ВІ.** Вплив біологічно активних речовин на імунний статус підлітків 15–17 років. *Педиатр акушерство гинекологія* 2008; (1): 58–62.

39. **Назаренко ГИ, Кишкун АА.** Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва: Медицина, 2000: 281–346.

40. *Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике* / Под ред МА Базарновой, ВТ Морозовой / Киев: Вища школа, 1988: 5–37.

## EFFICACY OF AN ANTI-TUMOR VACCINE AND ITS IMPACT ON THE IMMUNOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH BRAIN MALIGNANCIES

*A.V. Bombin, O.M. Karaman, G.P. Potebnya*

**Summary.** *The paper presents findings showing clinical and immunological impact of an anti-tumor autovaccine produced with the help of cytotoxic lectin from *V. subtilis* B-7025 and applied as part of combined treatment of brain malignancies (45 patients). Autovaccine is shown to improve the 24-month survival of patients, decrease manifestations of imbalance in the immune system (by normalizing the contents and ratios of T-, B-, (CD 4+/CD 8+) lymphocytes, natural killer cells), improve the functional activities of phagocytosing cells and serum IgA, IgM, IgG concentrations, suggesting a positive impact on cellular and humoral immunity as well as non-specific anti-tumor reactions.*

**Key Words:** brain malignancies, combined treatment, anti-tumor vaccine, efficacy, immunological profile.

### Адреса для листування:

Потебня Г.П.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології,

онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького

НАН України