

Биотерапия опухолевой болезни

**В.С. Мосиенко, В.А. Шляховенко,
Ю.В. Яниш, Е.В. Карнаушенко,
Л.К. Куртсеитов, В.А. Милюнская,
А.В. Вербиненко**

Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины, г. Киев

В начале XXI века человечество подошло к необходимости пересмотра научных позиций и догм в отношении здоровья и болезни, взаимоотношения человека с окружающим миром, перехода его от технологических к гуманистическим проблемам для спасения всего живого и самого человека от вымирания.

Победа человечества над раком, которую предсказывали футурологи к концу XX столетия, так и не состоялась, рак остался бичом в жизни людей. Известно, что в Украине ежегодно заболевает раком около 160 тыс. людей, из которых в первый год погибает до 100 тыс. больных с [16, 31]. Количество онкологических больных в нашей стране с каждым годом увеличивается, в Украине их уже насчитывается более миллиона человек.

Сейчас медицина лечит больных на уровне клинических проявлений: инфекцию – антибиотиками, головную боль – анальгетиками, опухолевую болезнь – цитостатиками и т.д., что часто приносит только временный успех. Многие врачи таким лечением в большинстве случаев загоняют болезнь внутрь и делают больных хронически неизлечимыми (таких больных в Украине свыше 80%), которым в последующем применяется все более агрессивные лекарства и в больших дозах. Такая интенсивная лекарственная терапия, включающая введение от 4 до 15 препаратов ежедневно одному больному, может нарушить не только его нейроиммунноэндокринную систему, симбиотную микрофлору, но и вызвать множественные тяжелые осложнения и даже гибель больного.

Количество хронических заболеваний, составляющих 10% в начале XX века, увеличилось до 90% в его конце, а справиться с ними традиционная медицина почти не может. Из 10 работающих в Украине 8 имеют хронические заболевания, каждый 3-й ребенок уже рождается с наследственной патологией. За годы независимости Украины население страны уменьшилось

почти на 7 млн. человек. Демографические показатели в нашей стране оказались одними из наиболее неблагоприятных в Европе, и они пока не улучшаются. Идет биологическое вымирание населения Украины, особенно людей, живущих в сельской местности, где оказание медицинской помощи практически отсутствует.

В настоящее время многими исследователями [11,17,35] отмечается недостаточная эффективность использования синтетических противоопухолевых препаратов, поскольку они грубо нарушают гомеостаз организма, изменяют его регуляторные функции, угнетают адаптивные механизмы защиты, приводят к большому количеству отравлений и т.д. Сейчас задача медицины состоит в том, чтобы естественными методами и средствами лечения создать такие условия в больном организме, при которых становится возможным нормальное функционирование различных энергетических, биохимических и нейрогуморальных механизмов их взаимодействие с внешним и внутренним миром, приводящим больного к выздоровлению.

Частое непродуманное использование в медицине антибиотиков и других сильнодействующих лекарственных средств без учета фундаментальных биологических законов значительно нарушили эндоэкосистему человека. Утрата симбиотных бактерий меняет генетическое постоянство клеток организма, нарушает функционирование важнейших ферментных систем и снижает его резистентность. Нарушается эволюционно сложившийся механизм взаимоотношений между бактериями, вирусами и грибами, что приводит к изменению патоморфоза болезней, к возникновению хронических, онкологических и многих фатальных заболеваний типа СПИДа и других опасных вирусных болезней. Лекарственная терапия имеет мало общего с законами саморегуляции организма, на которых основана вся его жизнь [16].

В онкологии продолжается экспансия цитотоксических противоопухолевых средств, «ахиллесовой пятой» которых является высокая токсичность. Испробованы сотни тысяч веществ различного происхождения, затрачены огромные деньги и огромные усилия многих поколений, но «волшебная пуля», которая убивала бы только раковые клетки, так до сих пор и не найдена. Среди, примерно, сотни используемых в онкологической практике противоопухолевых препаратов нет высокоспецифических, которые поражали бы только злокачественные клетки и не отравляли организм больного. Более того, для новых противоопухолевых препаратов свойственна еще большая токсичность и высокая стоимость, отнюдь не гарантирующая желаемого позитивного результата лечения. Противоопухолевые препараты, поражая важнейшие органы и ткани, в результате часто приводят к прогрессии опухолевого процесса и обострению сопутствующих заболеваний, приводящих к ускорению гибели больного организма. Цитостатики действуют как положительный селекционный агент, уничтожающий немутулирующие клетки.

Из-за дефектности нутритивного капиллярного кровотока в опухоли и сильной зашлакованности основного вещества соединительной ткани (мезенхимы), лекарства практически не могут попасть в цитотоксических концентрациях в злокачественные клетки. А ведь почти все противоопухолевые препараты являются цитотоксическими средствами прямого действия. Чем выше их концентрация в злокачественной ткани, тем более выражен противоопухолевый эффект.

Еще одним из недостатков цитотоксической терапии является то, что лишь примерно 40 % злокачественных опухолей проявляют к цитостатикам первичную чувствительность, которая может снизиться до нуля с возникновением перекрестной устойчивости после неоднократного введения или нескольких курсов химиотерапии [6].

При комбинированном лечении опухолевой болезни различных локализаций химиотерапией, согласно данным клиник США, примерно в 25% случаев был получен объективный непосредственный эффект, однако медиана выживания больных не удлинялась. В таком же проценте случаев комбинированная химиотерапия оказывалась неэффективной, приносила больше вреда, чем пользы. Только для 8-10 % онкологических больных возможно долгосрочное излечение. 40 % заболевших раком больным оказывается паллиативная помощь, которая улучшает качество

жизни и незначительно продлевает им жизнь - от нескольких недель, месяцев или, реже, лет. Из-за недостаточного понимания этиологии и патогенеза злокачественного роста с одной стороны, и тонких механизмов противоопухолевого действия химиопрепаратов с другой, точный прогноз жизни леченного онкологического больного не представляется возможным даже в тех случаях, когда больному проведено радикальное лечение, около 60 % больных умирает от генерализации злокачественного процесса в первый год после заболевания [16].

Подход: новый маркер - новое средство - новое противоопухолевое лечение, на который возлагались большие надежды, пока себя не оправдывает, даже в таргетной терапии, на которую возлагают большие надежды [9, 33].

Природный иммунитет человека представляет собой систему противодействия организма внешним и внутренним воздействиям. Он базируется на таких механизмах защиты, как принципы экранирования, модификации факторов и средств или их метаболизма, формируя иммунную защиту на уровне генетической адаптации организма к окружающей среде. Установлено, что иммунитет защищает не только от микробов, но и от всех генетически чужеродных клеток, трансплантированных или проникших в организм. Иммунные механизмы делают нас невосприимчивыми к большинству инфекций и обеспечивают выздоровление от значительного числа заболеваний. Иммунитет реагирует на чужеродную клетку или орган даже в том случае, если эта клетка отличается всего по одному гену или по минимальному генетическому признаку [20]. Главная задача иммунитета – распознавание своего и чужого. Что касается онкоиммунологии, то она стала не только самостоятельным направлением, но и важной областью онкологии, с развитием которой связывают большие надежды на эффективное лечение (биотерапию рака). Хотя прилагаемые огромные усилия пока не дали желаемых результатов. Зная иммунологические механизмы распознавания чужеродных антигенов и пути их уничтожения, можно по-новому подходить к **конструированию иммуномодуляторов и вакцин для лечения опухолевой болезни**. Известно [25,43], что при опухолевой болезни отмечаются нарушения функционирования гуморального и клеточного звена иммунитета. Иммунные показатели существенно угнетаются при химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей [1,21]. Это явилось основанием для

более интенсивного поиска и изучения новых иммуномодуляторов и вакцин, способных модулировать или нормализовать защитные механизмы больного организма, повысить клеточный и гуморальный иммунитет, а также активность цитокинов и в конечном итоге значительно улучшить эффективность химио- и лучевого лечения. Применение иммуномодуляторов в клинике при различных заболеваниях, в том числе и онкологических, является наибольшим достижением в медицине в конце XX столетия [5,12,20].

Понятие иммуномодуляции появилось в конце 70-х годов прошлого столетия, когда с помощью фармакологических препаратов можно было усиливать, угнетать или нормализовать состояние определенных звеньев иммунной системы. К иммуномодуляторам относятся разнообразные вещества органической и неорганической природы, компоненты чужеродных органов и тканей животных и человека, микроорганизмы, биополимеры и т. д. [3, 7].

Бурный рост исследований ведущей роли иммунной системы в возникновении и развитии многих острых и хронических заболеваний, включая и рак, поставил перед многими учеными вопрос о разработке и изыскании новых методов и средств, оказывающих восстанавливающее или модулирующее воздействие на нарушенный иммунный статус [8, 10, 26, 32, 39, 51].

Широкое распространение вторичных и врожденных иммунных дефицитов, связанных с недостаточностью тех или иных иммунологических показателей, привело к проблеме ее стимуляции. Возникло понятие «иммунотерапия», когда лечение той или иной патологии проводилось иммуномодулирующими средствами растительного или животного происхождения. Перед исследователями встал вопрос, какое звено иммунитета следует стимулировать, а какое угнетать при том или ином заболевании. И, главное, какими фармакологическими средствами это делать. Ведь иммунная система состоит более чем из двух десятков различных звеньев. Поэтому, в случае выявления нарушений показателей иммунной системы, необходимо грамотно подходить к каждому назначению иммуномодулирующих средств. В медицинскую практику вошло понятие «иммунокоррекция», с помощью которой можно управлять, корректировать нарушенные показатели иммунитета, повышать противоопухолевый иммунитет, усиливать дифференцировку злокачественных клеток, помогать нормальным клеткам переносить повреждающее

действие противоопухолевых цитостатиков, задерживать метастазирование [29].

Согласно требованиям ВОЗ эффективные иммуномодуляторы должны обладать определенной активностью, не вызывать побочных действий, мутаций, злокачественных перерождений или стимуляции опухолевого роста, не проявлять канцерогенных свойств, легко метаболизироваться и быстро выводиться из организма, не вызывать чрезмерной сенсibilизации и не потенцировать ее на другие лекарственные препараты. Следует помнить, что некоторые иммуномодуляторы осуществляют свое влияние за счет митогенного действия, которое иногда коррелирует с бластомогенной активностью.

К иммуномодуляторам относят разнообразные вещества органической и неорганической природы, компоненты чужеродных органов и тканей животных и человека, микроорганизмов, биополимеры и т.д. По природе происхождения иммуномодуляторы подразделяются на эндогенные и экзогенные, по механизму действия - влияющие на разные звенья иммунитета (Т-клеточное звено, В-гуморальное звено, активность цитокинов, ангиогенез и на другие центральные и периферические звенья иммунной системы), а также на неспецифические защитные механизмы, которые участвуют в иммунном ответе [8, 41].

Вещество, добавленное к антигенам для усиления их иммуногенности, получило название адьювант (от англ. *adjuvant* - помогающий, полезный). Наиболее широко используются адьюванты: соединения металлов, минеральные масла, инактивированные микроорганизмы, полисахариды, фрагменты нуклеиновых кислот, лектины и т.п.

В 1908 г. французские исследователи А. Кальметт и К. Герен получили в культуре туберкулезную палочку, вырастили ослабленный штамм и предложили вакцину БЦЖ с неvirulentными бактериями для применения в клинике. После передачи А. Кальметтом этого штамма в СССР в 1928г. после тщательных исследований было рекомендовано вакцинировать БЦЖ новорожденных детей. Из-за противников вакцинации она не была широко распространена, вплоть до окончания второй мировой войны. С 1950 г. внутрикожная вакцинация БЦЖ новорожденных в СССР стала обязательной, так как она обеспечивала определенную защиту детей перед туберкулезом. Однако, из-за ее нестабильной эффективности многие страны с 2006 г. прекратили использование БЦЖ для массовой вакцинации.

В СССР и в других странах БЦЖ использовалась в это время как иммуномодулятор, активирующий неспецифическое звено иммунитета, при комбинированном лечении злокачественных опухолей многих локализаций. Наиболее эффективно БЦЖ в виде препарата «Имурон», вводимого внутривезикулярно, оказалось при лечении и профилактике рецидивов поверхностных опухолей мочевого пузыря.

В 1957 г. из клеток, инфицированных вирусом, был выделен новый белок, который образовывался в процессе интерференции вирусов в клетках и препятствовал их размножению, названный **интерфероном** [40]. Было обнаружено, что он проникает внутрь клетки и препятствует размножению вирусов еще в начале заболевания. Почти все вирусы оказались чувствительными к интерферону, который синтезируется в клетках уже через несколько часов после их внедрения. Интерферон вырабатывают почти все клетки, но наиболее активным оказался интерферон лейкоцитарного происхождения. Различают α -интерферон (лейкоцитарный), β -интерферон (лимфобластный) и γ -интерферон (иммунный) и другие. Сейчас широкое распространение в клинике получил рекомбинантный интерферон. Интерфероны оказались мощными активаторами естественных киллеров (ЕК). Интерферон применяется в клинике для лечения Т-клеточной лимфомы, лейкозов, опухолей почек и меланомы. В некоторых случаях при лечении интерфероном получены длительные ремиссии, снижение возникновения рецидивов и количества метастазов. Оказалось, что малые дозы интерферона стимулируют иммунные реакции, а большие часто их снижают. Возлагаемые надежды на интерферон, как противоопухолевый препарат, не оправдались. В настоящее время в клинике применяется не только интерферон, но и его производные и биологические индукторы его синтеза.

В 70-80-х годах прошлого столетия в онкологической практике широко применялся противогельминтный препарат **левамизол (декарис)**, который активировал в организме неспецифические иммунологические реакции. Левамизол усиливает выработку антител, блокирует активность супрессорных лейкоцитов крови. У некоторых больных он повышал общую неспецифическую сопротивляемость организма. Однако, примерно, у 40% онкологических больных, левамизол не оказывал никакого эффекта на иммунную систему.

Из экстракта тимуса в 1965 г. [37] удалось выделить препарат **тимозин** (синонимы - **ти-**

малин, Т-активин) и другие аналоги, которые действуют на созревание Т-клеток, особенно при снижении их активности. Существенного влияния на улучшение течения опухолевой болезни тимотропные препараты так и не оказали и сейчас все реже используются в комбинированном противоопухолевом лечении, как препараты сопровождения.

В 1975 г. [42] удалось получить гибридому путем слияния короткоживущих лимфоцитов, синтезирующих и секретирующих антитела, с длительно живущими клетками плазматоцитомы. Гибридомы продуцируют антитела той специфичности, из которой изначально они возникли. Все дочерние клетки такой гибридомы являются единым клоном, производящим идентичные антитела и могут вырабатываться из различных компонентов клеток, т.е. такая технология дала возможность получать **моноклональные антитела** с четкой специфичностью в больших количествах и использовать их для диагностики и лечения. Моноклональные антитела способны избирательно в большой концентрации доставлять в поврежденные клетки радиоизотопы, химические вещества или токсины, не повреждая при этом нормальные клетки. Следует сказать, что использование моноклональных антител при лечении злокачественных опухолей до сих пор находится на стадии лабораторных и клинических испытаний. Возникновение в крови больных антиидиотипов или антиантител после введения моноклональных антител не дают возможности эффективно использовать их для лечения злокачественных опухолей. Они имеют перспективу в диагностике для верификации диагноза у онкологических больных.

В 70-х годах прошлого столетия было показано, что факторы, выделенные из смешанной культуры лимфоцитов, индуцируют синтез ДНК в лимфоидных клетках. Впоследствии один из них был назван **интерлейкин-2 (ИЛ-2)** [45]. В дальнейшем было установлено, что одним из характерных дефектов иммунных механизмов при развитии злокачественных опухолей является недостаточность продукции **ИЛ-2**, который активировать Т-киллерные лимфоциты. В эксперименте на мышах с перевивными опухолями при введении сингенных клеток селезенки, обработанных ИЛ-2, наблюдали рассасывание экспериментальных злокачественных опухолей. Такой метод активации лейкоцитов получил название адоптивной иммунотерапии.

Было высказано мнение [52], что обработанные ИЛ-2 клетки крови могут активировать

T-киллеры, тем самым повышать противоопухолевый эффект. Исследователь применил активированные *in vitro* ИЛ-2 лимфоциты в эксперименте и клинике и получил в некоторых случаях позитивные результаты лечения. Тем не менее, такая методика лечения не вышла до сих пор за рамки эксперимента и применяется ограниченно в нескольких онкологических клиниках.

Поскольку химио- и лучевая терапия оказывают значительное угнетающее влияние на показатели крови, для смягчения побочных эффектов в конце прошлого века были выделены [44,57] **колониестимулирующие факторы (КСФ)**: гранулоцитарный (Г-КСФ), макрофагальный (М-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ) и 13 интерлейкинов, действующих синергически с КСФ, которые через тирозинкиназные рецепторы стимулируют рост гемопоэтических клеток. КСФ имеют наиболее известные в нашей стране торговые названия: лейкомакс, нейпоген, лейкин, граноцит и применяются для профилактики первичной и вторичной нейтропении, а также в противоопухолевой терапии как препараты сопровождения. Они вводятся внутривенно через 24-48 часов после окончания лечения химиотерапевтическими препаратами. КСФ снижает частоту возникновения, тяжесть и длительность нейтропенических осложнений, количество лихорадочных инфекций, позволяет провести высокими дозами полный курс химиотерапии, улучшает качество жизни больных, повышает эффективность комбинированного противоопухолевого лечения. Следует заметить, что КСФ сами не обладают прямым противоопухолевым действием, их нельзя применять в комбинации с другими химиопрепаратами при лечении миелоидного лейкоза.

Нами совместно с ООО «НБЦ Энзифарм» разработан оригинальный **иммуномодулятор**, полученный из мембран молочнокислых бактерий *Lactobacillus Delbrueckii*. Препарат **Бластомунил** зарегистрирован в 2004 г. Государственным фармакологическим центром МЗ Украины за № 0610/01/01 для широкого медицинского применения, и уже многие годы успешно используется в медицинской практике, как иммуномодулятор широкого спектра действия [18].

Бластомунил нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также повышает активность цитокинов. Препарат стимулирует ретикулоэндотелиальную систему, повышает активность факторов неспецифической резистентности при хронических заболеваниях

и в условиях длительного влияния малых доз ионизирующего излучения, обладает определенными противолучевыми, противоопухолевыми и антиметастатическими свойствами.

После лечения Бластомунилом, благодаря изменению иммунологических показателей, в больном организме формируется противоопухолевая, противолучевая и противоионизирующая диспозиция. Препарат уменьшает гнойно-воспалительные осложнения, улучшает качество жизни и удлиняет ее продолжительность у онкологических больных. Бластомунил на порядок дешевле препаратов колониестимулирующих факторов и может включаться в комплексное лечение опухолевой болезни, особенно при лучевой и химиотерапии, вторичных иммунодефицитах, инфекционных заболеваниях, полиартрите и других заболеваниях, как эффективный препарат поддержки или сопровождения [27].

Необходимо отметить, что до сих пор не определены четкие критерии для показаний применения иммуномодуляторов, в частности, случаев, когда их лучше не применять, чтобы не вызвать тяжелый аутоиммунный процесс или не приостановить индукцию собственных интерферонов. Отсутствуют показания применения иммуномодуляторов у детей и у людей пожилого возраста, у беременных, кормящих женщин, а также слабо изучены рекомендации для совместного применения иммуномодуляторов с другими лекарственными средствами и т.д. Применение иммуномодулирующих препаратов без определения показателей иммунологического статуса возможно у тяжелых онкологических больных, перед проведением острых хирургических вмешательств, у больных СПИДом и ВИЧ-инфицированных для профилактических целей, при ожидании эпидемии какого-либо инфекционного заболевания. Кроме того, его применение показано у людей, работающих или проживающих во вредных условиях и т.п. Применение иммуномодуляторов требует индивидуального подхода. Они используются, как правило, в интегративной, комбинированной терапии, как препараты сопровождения, способствующие восстановлению защитных сил большого организма и повышающие эффективность лечения многих заболеваний [2].

В настоящее время повышен интерес к разработке и изучению **противоопухолевых вакцин**, изготовленных из различных компонентов аутологических и аллогенных раковых клеток, дендритных клеток и клеток других органов путем

генной инженерии или с помощью химических или физических методик. Вакцины изготавливают из мембранных антигенов раковых клеток, ганглиозидов, углеводсодержащих пептидов, ДНК, рекомбинантных белков, моноклональных антител, существуют также субъединичные вакцины и т. д. [2, 23, 30, 46, 48, 49].

Сейчас является аксиомой то, что иммунная система способна распознать антигены не всех опухолей и при благоприятных условиях полностью элиминировать злокачественные клетки или ингибировать их рост без нанесения тяжелых побочных эффектов организму. Ослабление иммунитета онкологических больных и связанные с этим сбои в противоопухолевых механизмах создают условия, благоприятные для роста и метастазирования злокачественных клеток в организме. Стимуляция природных иммунных процессов в нужном направлении с помощью аутологичных вакцин может лежать в основе интегративных или адаптивных методов лечения и реабилитации онкологических больных. Эффективными вакцины были там, где повышались или нормализовались клеточные и гуморальные показатели иммунитета.

Предпринято множество попыток получения вакцин против опухолей различных гистологических типов, локализаций и стадий заболевания. Для этого использовались живые, а также убитые различными способами модифицированные и немодифицированные опухолевые, а также дендритные клетки. Применялись различные дозы вакцин, способы, режимы и схемы их введения [6, 53]. Вакцины применялись самостоятельно или в комплексном лечении с различными адъювантами [19, 24, 56, 58,]. Большинство исследователей отмечают, что вакцины из раковых клеток обладают низкой иммуногенностью, что во многих случаях обуславливает пока незначительный их противоопухолевый эффект [15, 22, 38]. Это объясняется близостью опухолеассоциированных антигенов с дифференцировочными антигенами нормальных клеток, низкой чувствительностью злокачественных клеток к эффекторным клеткам организма, а также тем, что против раковых клеток часто не срабатывают механизмы отторжения с участием комплекса гистосовместимости I и II классов. Большинство белков, экспрессируемых злокачественными клетками, близки или идентичны белкам нормальных клеток [2,46]. В связи с этим вакциноterapia таких пациентов не вызывает полноценного иммунного ответа организма на рост злокачественной

опухоли [54]. Наиболее перспективными считаются вакцины, изготовленные из чистых антигенов: ганглиозидов, пептидов или рекомбинантных белков.

Нами в институте была разработана новая **гликопептидная противоопухолевая вакцина** (патент Украины № 57608 от 15.06.2003 г.) с молекулярной массой 50 кДа, содержащей углеводные остатки. Гликопептидная вакцина стандартизовалась по количеству клеток, из которых она готовилась, и по содержанию белка в одной дозе, разливалась стерильно в ампулы и сохранялась при +2-6°C в условиях бытового холодильника на протяжении 2-х лет.

В эксперименте были использованы сингенные и аллогенные гликопептидные противоопухолевые вакцины (ГПВ) изготовленные из асцитных и солидных перевивных опухолей (лимфоцитарная лейкемия Р-388, лимфолейкоз L1210, меланома В-16, саркома 180, карцинома легкого Льюис). ГПВ получали из злокачественных клеток вышеназванных штаммов по методике, разработанной под руководством проф. В. Шляховенко. Вакцина вводилась различными способами и режимами в дозах, эквивалентных 10 тыс. – 8 млн. опухолевых клеток (по белку от 0,35 до 2 мг). Больным ГПВ вводилась внутривожно в акупунктурные точки меридианов органов, пораженных злокачественным процессом, 3-хкратно с недельным перерывом, начиная на 20-30 день после оперативного удаления опухолей. Аутовакцину после операции на протяжении года вводили внутривожно еще один-два раза, в зависимости от показаний и наличия достаточного количества послеоперационного материала.

В результате исследований на мышах с асцитными штаммами Р-388 и L1210 сингенная и аллогенная вакцины при 3-хкратном неадъювантном и адъювантном подкожном введении в различных дозах оказались малоэффективными и статистически значимо не отличались по выживаемости подопытные группы мышей по сравнению с контрольными. Увеличение количества перевиваемых лимфолейкозных клеток сокращало продолжительность жизни леченых вакцинами мышей. Аллогенная вакцина, приготовленная из клеток асцитной карциномы Эрлиха и введенная в таких же дозах и режимах, снижала продолжительность жизни мышей по сравнению с контрольными животными.

При изучении влияния гликопептидной сингенной и аллогенной вакцин из клеток меланомы В-16 в дозе 10 и 100 тыс. клеток при их 3-х

кратном введении с интервалом в 7 дней на перевиваемую карциному легкого Льюис наибольшая продолжительность жизни наблюдалась у мышей, которые получали сингенную вакцину в дозе эквивалентной 10 и 100 тыс. раковых клеток и составляла, соответственно, $38,6 \pm 3,9$ (37%) и $37,7 \pm 2,9$ (35%) суток по сравнению с контрольной группой животных, в которой продолжительность жизни составляла $28,1 \pm 2,5$ суток. В исследуемых нами аналогичных дозах и режимах противоопухолевым эффектом обладала не только сингенная, но и аллогенная вакцина, но менее эффективно.

Аденокарцинома молочной железы (Ca 755), перевитая самкам мышей линии C57Bl/6 в дозе 1×10^6 , оказалась более чувствительной к аутологичной ГПВ. При 6-ти кратном подкожном введении в дозе, эквивалентной 20 тыс. клеток с интервалом 5 суток, средняя продолжительность жизни составляла $48,0 \pm 2,9$ суток по сравнению с $31,5 \pm 1,1$ в контрольной группе животных, т.е. эффект составил 52,7%.

Более эффективной ГПВ оказалась в дозе, эквивалентной 10 и 100 тыс. клеток в эксперименте на саркоме 180. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) леченных мышей составляла $44,2 \pm 8,2$ суток, по сравнению с контрольной группой, где СПЖ мышей была $28,0 \pm 2,1$ ($p < 0,05$). Обращает внимание, что при 100 % перевивке саркомы 180 в контроле, у двух из 10 мышей, которые получали ГПВ в дозе эквивалентной 100 тыс. клеток, возникшие опухоли рассосались и не рецидивировали на протяжении 3-х месячного периода наблюдения. При подкожном введении ГПВ в дозе, эквивалентной 100 тыс. опухолевых клеток дистантно и вокруг опухоли 3-хкратно с интервалом 7 суток, большая СПЖ была у тех мышей, которым вакцину вводили дистантно по отношению к опухоли. Введение ГПВ по вышеописанной схеме вместе с адьювантами иммуномодулятором Бластомунилом или сульфатом цинка в терапевтических дозах значительно увеличило СПЖ мышей по сравнению с животными, которые получали только одну вакцину.

На метастазирующей модели перевивной карциномы легкого Льюис у мышей изучали влияние ГПВ, вводимой 4-хкратно с интервалом 5 суток неадьювантном и адьювантном режиме в дозах, эквивалентных 10, 100 тыс. злокачественных клеток на процент перевивки опухоли, противоопухолевую, антиметастатическую активность и ее корреляцию с иммунными показателями. Самый низкий процент перевивок карциномы на-

блюдался в группах мышей, которые получали в адьювантном и неадьювантном варианте вакцину в дозе 10 и 100 тыс. клеток и составляла - 42,5 до 50% против 98% перевиваемости в контрольной группе мышей. Наибольший антиметастатический эффект оказывала доза, эквивалентная 10 тыс. злокачественных клеток, вводимая в профилактическом варианте, а при адьювантном введении вакцины антиметастатический эффект был выше в группе мышей, которые получали ГПВ в дозе, эквивалентной 100 тыс. клеток по сравнению с другими группами животных.

Показатели клеточного иммунитета по реакции гиперчувствительности замедленного типа на эритроциты барана были существенно выше у животных, которым вводили ГПВ в малой дозе (10 тыс. клеток) независимо от режима введения, и этот показатель коррелировал с антиметастатическим влиянием этой дозы, особенно при профилактическом ее введении. В то же время этот показатель не коррелировал с антиметастатическим влиянием ГПВ с дозами эквивалентными 100 и 500 тыс. клеток.

Активность перитонеальных макрофагов в НСТ-тесте, лимфоцитов селезенки, морфометрия тимуса, лимфатических узлов были наиболее значимыми в группах мышей, которым вводилась доза, эквивалентная 10 тыс. клеток при различных режимах ее введения. Наибольшими эти показатели были в группе мышей, которым вводили дозу, эквивалентную 500 тыс. клеток в неадьювантном режиме. Таким образом, оказалось, что противоопухолевая эффективность и иммунные показатели, наиболее высокие для этого штамма, были при использовании доз, эквивалентных 10 и 100 тыс. раковых клеток. У 25 онкологических больных с различными локализациями, гистологическими формами и стадиями заболевания проводилась вакцинация ГПВ после комбинированного лечения, в ходе которого оценивалась безвредность вакцины, исследовалось изменение показателей клеточного и гуморального иммунитета по материалам Киевского городского онкологического центра и 4-х научно-исследовательских институтов. Через 7-14 суток после последней 3-хкратной вакцинации ГПВ в периферической крови 20 исследуемых больных повышалось количество Т-лимфоцитов (СД3) на 10-20%, у 16 больных - Т-хелперы (СД4) и киллеры (СД16), у 90% больных - фагоцитарная активность и фагоцитарный индекс, причем эти показатели реагировали на каждое введение вакцины. У 12 из 25 больных наблюдалось повы-

шение ЦИК на 30-150%. Почти у всех больных на 10-30% снижалось количество Т-лимфоцитов (СД8) и В-лимфоцитов (СД20), уменьшалась СОЭ и маркеры Ca-15-3 и Ca-125.

При вакцинации ГПВ в эксперименте и клинике было обращено внимание, что содержание иммуноглобулинов А, G, М существенно не менялись, ни количественно, ни качественно. Оказалось, что ГПВ мало или почти не влияла на гуморальные показатели иммунитета, о чем писали и другие исследователи. Отсутствие реакции на аутовакцину показателей гуморального иммунитета, очевидно, связано во многих случаях с низкой иммуногенностью опухолевых антигенов или вследствие незначительных эпигеномных изменений на уровне экспрессии или супрессии определенных генов, а не структурных или мутационных их изменений [14], вызванных химическими канцерогенами, радиационными воздействиями или вирусами, угнетающими еще в эмбриональном периоде В-клоны лимфоцитов, которые должны бы реагировать на собственные структурные изменения в клетках при злокачественной трансформации. Возможно, в некоторых опухолях мутационные изменения в генах клеток вообще не происходят, а злокачественная трансформация отдельных соматических клеток в процессе филогенеза не является чуждой для организма и появляется с первого дня его рождения в количестве от 200 тыс. до 10 млн. клеток в сутки в зависимости от загрязненности окружающей внешней и внутренней среды, приводящей к раковому состоянию органы и гомеостаз организма [28]. Поскольку геном человека динамичен, в течение суток каждой клетке может реализоваться более 20 тыс. повреждений ДНК и более 100 тыс. ошибок репликаций, могут возникнуть устойчивые изменения в злокачественных клетках на генетическом или эпигеномном уровнях, которые противостоят действию защитных механизмов организма. Такая гетерогенность опухолевых клеток лежит в основе устойчивости при химио-лучевой и биотерапии, благодаря изменениям метилирования ДНК, в частности, фрагментов CpG-ДНК, модификациям гистонов, активирующих более 400 генов, в том числе кодирующих NF-κB, факторы апоптоза, роста и распространения опухолевых клеток. Эти изменения придают раковой клетке большое разнообразие устойчивости к деструктивным воздействиям [55]. Вследствие этого, в организме на протяжении всей его жизни складывается толерантность по отношению к трансформиро-

ванным, возникшим путем клонирования, «своим» малигнизированным клеткам. Не исключается, что толерантность к росту злокачественных клеток вызывается в значительной мере сначала антропогенным влиянием, а затем гомеостатическими изменениями под действием самой опухоли или опухолевого зачатка. Очевидно, низкая реакция гуморального иммунитета на злокачественные клетки не позволяет иммунным механизмам полноценно прореагировать на возникновение и развитие злокачественной опухоли, а исследователям сконструировать высокоэффективные противоопухолевые, специфические вакцины, кроме вирусных, когда известный возбудитель вызывает злокачественную трансформацию клеток. Снижение или отсутствие реакции гуморального иммунитета при использовании аутовакцин сводит на нет усилия многих поколений иммунологов и ставит под сомнение целесообразность разработки такого направления лечения опухолевой болезни, вызванной различными причинами, тем более что не всегда повышение иммунных клеточных показателей совпадает с высоким противоопухолевым эффектом.

При проведении вакцинации ГПВ животных и онкологических больных нами было замечено, что сингенные и аллогенные вакцины при внутри- и подкожном введении не вызывали температурных реакций в организме, даже на месте введения ГПВ. Как известно, воспалительные процессы и инфекционные заболевания сопровождаются повышением температуры тела, что приводит к значительной активации всех обменных, ферментных и иммунологических, гуморальных и клеточных реакций, возникновению термошоковых белков, повышению неспецифических защитных механизмов [34,50] организма, которые уничтожают инфекцию. При отсутствии таких реакций больной организм погибает.

Анергия, отсутствие температурной реакции, слабые проявления других защитных механизмов, которые сопровождают злокачественный процесс, не изменяются и при введении ГПВ. Только у 3% больных после повторных введений ГПА было отмечено краткосрочное, незначительное повышение температуры тела, которое проходило самостоятельно на протяжении первых суток.

У мышей линии C57Bl/6 введение ГПВ в дозе, эквивалентной 100 тыс. клеток карциномы легкого Льюис, не вызывало повышения ректальной температуры на протяжении 2-х часов, а у 40% мышей она даже снижалась и через 24 часа возвращалась к исходным величинам.

После успешных доклинических исследований материалы по ГПВ были нами представлены Проблемной комиссии по онкологии для получения разрешения на ограниченные клинические испытания в комплексном лечении онкологических больных. Однако использование вакцин в клинике в нашей стране ограничивается большими трудностями из-за отсутствия законодательной базы Украины на использование вакцин и аутовакцин в клинических условиях для раковых больных.

Для усиления антигенности вакцин многие исследователи предлагают модифицировать сами злокачественные клетки различными методами: низкими или высокими температурами, использованием адъювантов бактериального, химического или вирусного происхождения (БЦЖ, *Vac. Subtilis*, B.7025 (вакцина Д.Г. Затулы) [19], колониестимулирующие факторы, Бластомунил, CpG-ДНК, белки теплового шока, вирусы папилломы человека и другие средства [47].

После многолетних исследований была разработана, испытана и зарегистрирована в США первая в мире **вакцина Гардасил (Gardasil)**, защищающая женщин от рака шейки матки. Это реальный факт, который является наиболее значительным достижением фундаментальной науки за последние годы.

Вакцина Гардасил, произведенная компанией Merck & Co, направлена против 4-х типов вируса папилломы человека. 2 типа — 16 и 18 — отвечают за 70 % случаев рака шейки матки. Другие 2 типа вирусов — 6 и 11 — отвечают за 90 % случаев генитальных остроконечных кондилом, передающихся половым путем [13].

В США 6,2 млн. социально активных женщин и мужчин инфицированы вирусом папилломы человека. У 10 тыс. зараженных этим вирусом женщин возник рак шейки матки. Ежегодно в мире жертвами рака шейки матки становится около 300 тыс. женщин. Поскольку вакцина Гардасил защищает в 100 % случаев только женщин, не инфицированных этими вирусами, специалисты предлагают вакцинировать девочек в возрасте 11—13 лет, то есть задолго до начала половой жизни и возможного контакта с вирусом. Хотя такие подходы профилактики рака шейки матки вызывают серьезные споры, из-за того, что вакцина вводится на протяжении 6 месяцев 3 раза, ее дороговизны и недостаточной изученности, длительного действия вакцины Гардасил и ее последствий для женщин репродуктивного возраста [4].

Следует сказать, что до сих пор из-за многообразия вакцин, отсутствия четких принципов специфической иммунизации, критериев конструирования эффективных противоопухолевых вакцин, как средства терапии рака, трудности быстрого определения иммуногенности раковых клеток, безуспешности вакцинотерапии на поздних стадиях заболевания, нет возможности широко применять вакцины в онкологической практике, не разработаны показания к профилактике, лечению и реабилитации опухолевой болезни, оптимальные режимы их введения при самостоятельном и комбинированном лечении, т.е. лечение противоопухолевыми вакцинами находится до сих пор в стадии разработки и поиска.

В связи с широким распространением герпетической, трихомонадной инфекций, хламидиоза, вируса папилломы человека и других инфекций, а также наличия иммунодефицитных состояний, из-за чего живые ослабленные вакцины, разработанные в начале XX столетия не могут широко применяться, как и ранее, выходом может быть использование субъединичных вакцин, содержащих белок возбудителя, полученных с помощью **генномодифицированных растительных клеток**. Производительность «зеленой фабрики», когда в растительную клетку вводят ген, ответственный за экспрессию антигенного белка возбудителя болезни, довольно высока — до 1 г белка на 1 кг листьев растений. Производство такой вакцины, полученной с использованием ГМ-растений в 10-30 раз дешевле, чем аналогичный синтез в бактериях [59]. Над созданием таких вакцин работают многие ученые во всем мире. Лечение живыми ослабленными вакцинами, например, **АКДС (адсорбированная коклюш-дифтерийно-столбнячная вакцина)**, через определенное время может привести к возникновению злокачественных опухолей.

Если человеческий организм рассматривать как уникальную самоподдерживающуюся, саморегулирующуюся и самовосстанавливающуюся систему то, возможно, аутологичные полипотентные вакцины в комплексном лечении могут быть тем важным звеном, которое запустит механизмы самовосстановления гомеостаза больного организма, то есть его выздоровления.

Успехи в области изучения молекулярного канцерогенеза и применения новых нано-, био- и информационных технологий в современной науке позволят разрабатывать оригинальные подходы и методы для лечения онкологических больных. Конструирование новых вакцин

для профилактики, лечения и реабилитации опухолевой болезни будет зависеть от их эффективности, отсутствия риска осложнений, возможности прогнозированного выживания, адекватности и доступности стоимости лечения для наших больных.

На наш взгляд, с помощью интегративных подходов в больном организме можно создать такие условия, когда иммунная система под действием биотерапии может разрушить злокачественные клетки и даже оторгнуть саму опухоль или трансформирует раковые клетки в состояние апоптоза, а опухолевую болезнь в хроническое течение (eubiosis). Чтобы не допустить «раковой пандемии» для этого необходимо новое мышление, оригинальные гипотезы и подходы, новые законодательные законы, а также материальные ресурсы, чтобы эффективно в эксперименте и клинике решать эту сложную для человечества проблему - как эффективно не только лечить, но и излечивать рак.

Литература

1. Артамонова Е.В. Место иммуномодуляторов в терапии рака молочной железы // Журн. опух. жен. репродукт. системы. – 2007. – № 1–2. – С.23–26.
2. Балдуева И.А. Противоопухолевые вакцины // Практ.онкология. – 2003.– № 3–4. – С.157–166.
3. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста // К.: – Наукова думка. – 2005. – 786 с.
4. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизмы выживания бактерии // М.: Медицина. – 2005. – 367 С.
5. Венедиктова М.Г., Румянцева И.К., Федорова Г.В. и др. Использование ликопида-иммуномодулятора комплексного лечения больных аденокарциномой эндометрия. // Вопр. онкол. – 2001. – 47. – № 4. – С. 481–484
6. Горохов М.С., Корнеев М.Л. Основные виды противоопухолевых вакцин //Сан. врач. – 2007. – № 12. – С. 10–17.
7. Гриневич Ю.А., Храновская Л.Н. Современные концепции ммунотерапии в онкологии. Обзор литературы и собственные исследования. // Журн. АМН Украины. – 2007. – 13.№ 4. – С. 655–675.
8. Де Вита В.Г., Хеллмана С., Розенберга С.А. (под ред.) Биологические методы лечения онкологических заболеваний. – М.: Медицина, 2002.– 918 с.
9. Жуков Н.В., Тюляндин С.А. Целевая терапия в лечении солидных опухолей: практика противоречит теории.// Биохимия. – 2008. – 73, № 5. – С. 751–768.
10. Загула Д.Г. Микроорганизмы, рак и противоопухолевый иммунитет. – К.: Наукова думка, 1985. – 248 с.
11. Иванов В.Г., Семиглазов В.В., Семиглазов В.Ф., и др. Таргетная (целевая) терапия рака молочной железы. Миф и реальность.// Рус. мед. журн. – 2007. – № 15–14. – С.1118–1122.
12. Коротенко А.А. и соавт. Специфическая послеоперационная иммунотерапия злокачественных новообразований яичников. // Иммунология. – 2000. – № 1. – С.51–54.
13. Манкина Г.Н. Квадривалентная вакцина Гардасил в профилактике рака шейки матки и генитальных кондилом. //Редук. Здоровье детей и подростков. – 2007. – № 5. – С.21–28.
14. Микитенко Д.А. Коррекция эпигенетических нарушений ДНК: новая стратегия противоопухолевой терапии. // Сиб.мед.журн. – 2008. – № 1. – С. 9–11.
15. Моисеенко В.М. Возможности вакцинотерапии меланомы кожи //Рос. онкол. журн. – 2005. – № 2. – С.52–56.
16. Мосиенко В.С., Курсеитов Л.К. Интегральные подходы к лечению опухолевой болезни. – К.: Школьный Мир, 2010. – 448 с.
17. Мосиенко В.С. Возможности, недостатки и перспективы лекарственной терапии опухолевой болезни. // Укр. химиотер. журн. – 2001. – №2. – С.10–14.
18. Мосієнко В.С., Мосієнко М.Д., Савцова З.Д. та ін. Бластен-новий вітчизняний імуномодулятор бактеріального походження. // Журн. АМН України. – 1999. – № 5. – С. 79–85.
19. Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Иммунотерапия при злокачественных новообразованиях. – М.: Медицина, 2007. – 160 с.
20. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1987. – 415 с.
21. Пешкова И.В. Факторы иммуносупрессии при злокачественных новообразованиях. //Акад. журн. Запад. Сибири. – 2006. – № 4. – С. 31 – 34.
22. Попова Н.А. Иммунитет против опухоли. Миф или реальность? // Сорос обр.журн. – 2001. – №3. – С.12–17.
23. Потебня Г.П. Розробка та підвищення ефективності протипухлинних аутовакцин, ви-

готовлених на основі продуктів синтезу *Bacillus subtilis* // Автореф. докт дисс. – Київ. – 2003. – 39 С.

24. Потєбня Г.П., Хуторной С.В., Диденко Г.В. Оценка эффективности противоопухолевых вакцин, полученных при помощи продуктов метаболизма *Bacillus subtilis* АВ-56 // Эксп. онкол. – 2002. – 24, № 3. – С. 225–227.

25. Сидоренко Ю.С. Некоторые медико-биологические аспекты биотерапии рака. – Ростов-на-Дону: Росиздат, 2008. – 543 с.

26. Спіженко Ю.П., Мосієнко В.С., Мосієнко М.Д. та ін. Місце імуномодульованої терапії в комплексному лікуванні пухлинної хвороби та інших захворювань. // Ліки України. – 2005. – №3. – С. 80–85.

27. Тарутінов В.І., Мосієнко В.С., Касьяненко І.В. та ін. Виживаємість хворих на рак молочної залози при комплексному лікуванні з використанням природного імуномодулятора із *Lactobacillus delbrueckii*. // Укр. хіміотер. журн. – 2001. – № 7. – С.10–14.

28. Теппервайн К. О чем хочет сказать твоя болезнь: язык символов. Пер. с немецкого. – М.: Интерэксперт, 1996. – 284 С.

29. Трещалина И.Д., Переверзева Э.Р., Бодягин Д.А. и др. Модификация токсичности противоопухолевых препаратов, как метод повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований // Рос. биотер. журнал. – 2005. – № 3. – С. 87–94.

30. Тюрянова И.И. Опухолевые антигены // Цитология. – 2008. – №3. – С.189–209.

31. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Чумак І.О. та ін. Рак в Україні 2011-2012. Бюлетень націон. канцер-реєстру України. Київ, 2012. – 124 с.

32. Шляховенко В.О., Мосієнко В.С., Козак В.В. та ін. Протипухлинна аутовакцина на основі глікопептидів пухлинних клітин // Онкологія. – 2004. – № 3. – С. 180–184

33. Четли Эн. Проблемные лекарства // Ленд-марк. – 1998. – 360 с.

34. Castrollie et al. Heat-shock proteins: biological functions and application as personalized vaccines for human cancer. //Cancer immun. and immunother. – 2004. – V. 53. – №3. – P. 227–230.

35. Doll R. Progress against cancer: are winning the war? // Acta oncol. – 1989. – V.28, № 5. – P. 611–621.

36. Epstein S.S. Profiting from cancer vusted interests and the cancer epidemic. //Ecologist. – 1992. – V. 22, № 5. – P. 233–240.

37. Goldstein A.L., Slater F.D., White A. Preparation, assay and purification of thymic lympho-

cytopoietic factor (thymosin) // Proc.Nat.Acad. Sci. USA. – 1966. – 56. – P.1010–1017.

38. Grienberg P.D., Riddell S.D. Tumor-specific T-cell immunity: Ready for prime time? // J.Nat. cancer Inst. – 1992. – V.84, №14. – P. 1059–1061.

39. Hamid T., Jain S.K. Gene therapy. Strategies and prospects. // Proc. Nat. Acad Sci. Inst. – 1999. – V.3, №4. – P. 205–228

40. Isaacs A., Lindenman J. Virus interference. The interferon // Proc. R. Soc. –1957. – 147. – P. 258–267.

41. Jianmei H., Ling T., Xuqnan W. Immunotherapy of tumor by targeting angiogenesis. // Sci in China. – Ser.C. – 2004. – 476. – P. 545–552.

42. Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of cell secreting antibody of predefined specificity. // Nature. – 1975. – 256. – P.495–497.

43. McColl C.A., Weimer L., Baldwin S., Pearson F.C. Biotherapy: a new demension in cancer treatment. // Biol. technology. – 1989. – V.7, № 3. – P. 231–240.

44. Moore M.S. Hematopoietic growth factor interactions in vitro and in vivo preclinical evaluation. // Cancer surv. – 1990. – № 9. – P. 70–80.

45. Morgan D.A., Ruscethi F.W., Gallo R. Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal human bone marrow.//Science. – 1976. – 193. – P.1007– 1008.

46. Morton D.L., Hoon D., Nizze J.A. et al. Polyvalent vaccine improves survival of patients with metastatic melanoma. //Ann. Surg.– 199. – V.216, № 4. – P. 463–482.

47. Munoz N. et al. Against which human papilloma virus types shall we vaccinate and screen? //Inst. J. Cancer.– 2004.– V.3, №2. – P. 278–285.

48. Oggarwal B.B. Development of new biologics: views of the future. //Cancer Bull.– 1991– V.43, № 2. – P. 163–168.

49. Parmiani G., Pilla L., Castelli C. Vaccination of patients with solid tumors. //Ann oncol. – 2003. – 1418. – P. 817–824.

50. Renno T. et al. What`s new in the field of cancer vaccines? // Cell and mol. life Sci. – 2003. – V.60, № 7. – P.1296–1310.

51. Ribas A., Butterfield L.N., Geaspy G.A. et al. Current development in cancer vaccines and cellular immunotherapy. // J.Clin Oncol.– 2003. – V.21. – P. 2415–2432.

52. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Xang J.C. et al. Experience with the use of high dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. // Ann Surg. – 1998. – V.210. – P.474–485.

53. Seder R.A., Gurunatban S. DNA vaccines immunology, application and optimization //

Ann. Rev. Immunol. – 2000. – V. 18. – P. 927–974.

54. Seiler F.R., Sedlacek H.H. Tumorimmunologic und ansatze zur immunotherapie. // Therapiewoche. – 1979. – V.29. – №47. – P. 8068–8081.

55. Srivastava P.H. Roles of heat–shock proteins in innate and adoptive immunity. // Nat. Rev. Imm. – 2000. – № 2. – P.185–194.

56. Taylor D.D. et al. Enhancement of antitumor effects of combined chemoimmunotherapy // J. Immunotherapy. – 1993. – №13. – P. 91–97.

57. Welte K., Platres E., Lu L., et al. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony–stimulating factor // Proc. Nat. Acad.Sci USA. – 1985. – 82. – P.1526–1530.

58. Zinkernagel R. M., Hengartner H. Regulation of the immune response by antigene // Science. – 2001. – 293. – P. 251–253 .

БИОТЕРАПИЯ ПУХЛИННОЇ ХВОРОБИ

*В.С. Мосієнко, В.О. Шляховенко., Ю.В. Яніш,
О.В. Карнаушенко, Л.К. Куртсеітов,
В.О. Міліневська, А.В. Вербіненко*

Описано стратегію лікування онкологічних захворювань в Україні і світі. Критично проаналізовано недоліки, можливості та перспективи лікування, профілактики і реабілітації пухлинної хвороби.

В історичному аспекті наведено розвиток біотерапії злоякісних пухлин, показано стан імунної системи при виникненні і розвитку злоякісних пухлин та можливості її корекції за допомогою імуномодуляторів та протипухлинних вакцин. Наводяться приклади власних розробок нового імуномодулятора Бластомуніла, який вже успішно використовується в медичній практиці при онкологічних та інших хронічних захворюваннях як препарат супроводу основного лікування, а також розробленої авторами глікопептидної протипухлинної аутовакцини, яка пройшла всі доклінічні стадії дослідження. Вказано чому, коли, де і як може використовуватись протипухлинна аутовакцина при лікуванні пухлинної хвороби.

БИОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕВОЙ БОЛЕЗНИ

*В.С. Мосиенко, В.А. Шляховенко, Ю.В. Яниш,
Е.В. Карнаушенко, Л.К. Куртсеитов,
В.А. Милиневская, А.В. Вербиненко*

Описана стратегия лечения онкологических заболеваний в Украине и в мире. Критически

проанализированы недостатки, возможности и перспективы лечения, профилактики и реабилитации опухолевой болезни.

В историческом аспекте приведено развитие биотерапии злокачественных опухолей, показано состояние иммунной системы при возникновении и развитии злокачественной опухоли, а также возможности ее коррекции с помощью иммуномодуляторов и противоопухолевых вакцин. Приводятся примеры собственных разработок нового иммуномодулятора Бластомуніла, который успешно применяется в медицинской практике при онкологических и других хронических заболеваниях в качестве препарата сопровождения основного лечения, а также разработанной авторами глікопептидної протипухолевої вакцини, которая прошла все доклінічні стадії дослідження. Показано почему, когда, где и как может применяться противоопухолевая аутовакцина при лечении опухолевой болезни.

BIOTHERAPY IN CANCER TREATMENT

*V.S.Mosienko, V.A.Shlyakhovenko, Yu.V.Yanish,
E.V.Karnaushenko, L.K.Kurtseitov,
V.A.Milinevskaya, A.V.Verbinenko*

The authors briefly describe the general treatment strategy in medicine, particularly in oncology in Ukraine and in the world. Critically analyze weaknesses, opportunities and prospects for the treatment, prevention and rehabilitation of neoplastic disease. The authors give a historical perspective for the development of cancer biotherapy, indicate the immune system status in the origin and development of malignant tumors, and indicate the possibility for its correction by immunomodulators and cancer vaccines. Expresses the opinion on the deficiencies and prospects of in medicine and oncology.

Provide examples of their own development of a new original immunomodulator blastomunil, which has already been successfully introduced in clinical practice for cancer and other chronic diseases, treatment or the main drug, maintenance of therapy, as well as the authors' glycopeptide cancer autovaccine, which passed all stages of preclinical research. Indicate why, when and where cancer vaccine can be used.