

# Імуномодулююча та противірусна терапія в комплексному лікуванні хворих на рак яєчників

**В.Г. Дубініна<sup>1</sup>, А.І. Рибін<sup>1,2</sup>, О.В. Кузнецова<sup>1,2</sup>, М.А. Лисенко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Одеський державний медичний університет

<sup>2</sup>Одеський обласний онкологічний диспансер

*«У найсильніших хворобах потрібні і засоби найсильніші, які точно застосовуються»  
Гіттократ*

У статті наведені результати дослідження клінічної ефективності застосування препарату Протфенолозид® у комплексному лікуванні пацієнток, хворих на рак яєчників. Виявлено, що використання препарату на фоні післяопераційної хіміотерапії поліпшує показники як гуморальної, так і клітинної ланок імунітету хворих, а також підвищує якість життя цієї групи хворих. Препарат з прямою противірусною та імуномодулювальною дією Протфенолозид® добре переноситься пацієнтками і не має побічних ефектів. Автори вважають, що застосування імуномодулювальної терапії у хворих на рак яєчників на фоні проведення післяопераційної хіміотерапії може покращити подальший прогноз лікування онкозахворювання.

**Ключові слова:** рак яєчників, лікування, імуномодулювальна терапія, Протфенолозид®, якість життя.

Проблема діагностики і лікування злоякісних новоутворень яєчників є одним із найскладніших розділів онкогінекології. У більшості хворих на рак яєчників (РЯ) захворювання виявляють на пізніх стадіях, а результати його лікування залишаються невтішними. Незважаючи на високу чутливість багатьох сучасних методів діагностики, їхня специфічність є недостатньою для диференціації доброякісного і злоякісного процесів у яєчниках. Загальна п'ятирічна виживаність хворих на РЯ не перевищує 35–40% [2, 4, 5, 7, 10].

Серед усіх злоякісних новоутворень у жінок РЯ посідає сьоме місце за частотою, становлячи 4–6%. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку (МАІР), щорічно у світі реєструється понад 165 000 нових випадків РЯ і більше 100 тис. жінок гинуть від злоякісних новоутворень яєчників. За показниками смертності РЯ випереджає рак тіла і шийки матки, посідаючи 5-е місце серед причин смерті від усіх пухлин у жінок. У більшості індустріальних країн світу РЯ має найбільш високі показники смертності з-поміж усіх гінекологічних пухлин, що значною мірою пов'язано з пізньою діагностикою захворювання. В Україні летальність хворих на РЯ на першому році після встановлення діагнозу і початку лікування складає 37,5%, а п'ятирічна виживаність не перевищує 30%. За зведеними даними популяційних ракових реєстрів країн Європи, однолітня виживаність хворих на РЯ становить 63%, трирічна – 41%, п'ятирічна – 35%. Зростання протягом останнього 10-ліття п'ятирічної виживаності хворих зі злоякісними пухлинами яєчників на 3% в Європі (з 32% до 35%) та на 4% (з 36% до 39%) у США, пояснюється не стільки покращанням діагностики, скільки застосуванням поліхіміотерапії з включенням платини у лікуванні дисемінованих форм РЯ та герміногенних пухлин. Ризик занедужати на РЯ протягом життя дорівнює 1,5%, і 1 зі 100 жінок може померти від цього захворювання [2, 6, 7].

Оперативне видалення, променева та хіміотерапія (ХТ) – основні загальноприйняті методи лікування хворих на зло-

якісні пухлини. Імунотерапія (ІТ) та противірусна терапія (ПТ) – нові методи в онкології, які поки що застосовуються обмежено. При виборі методу лікування слід звертати увагу на цілу низку факторів, у тому числі на загальний стан хворого і наявність у нього супутніх захворювань. Також слід ураховувати психологічний стан хворого і життєву ситуацію, у якій він зараз опинився. Ефект ІТ залежить від генетично зумовлених антигенних розходжень пухлинних і нормальних клітин та стану імунної системи (ІС) хворого, який значною мірою залежить від наявності і активності вірусних монокліст-інфекцій та спричинених ними хронічних вірусних захворювань. Перевага ІТ полягає у можливості пригнічення проліферації пухлинних клітин без пригнічення проліферації нормальних. Активна специфічна ІТ є спробою стимулювати протипухлинну імунну відповідь на пухлино-асоційовані антигени даної пухлини. При цьому методи використовують вакцини, створені з пухлинних клітин або пухлинних антигенів [3, 8, 9, 11, 18]. Останнім часом для створення протипухлинних автовакцин залучають дендритні клітини [19].

На даний час зроблені надзвичайно важливі відкриття, що дозволили розшифрувати різні механізми клітинних і гуморальних імунних реакцій, а також виявити цілу низку клітин і медіаторів імунітету, за допомогою яких ці реакції здійснюються, у тому числі і проти пухлинного росту. Біологічні механізми ураження і перетворення нормальної клітини на ракову все ще недостатньо зрозумілі, але існуючі гіпотези визнають провідну роль імунної системи у цих процесах, а також у захисті організму проти виникнення пухлинного росту. Уже перші, отримані порівняно нещодавно, результати протипухлинної ІТ були досить оптимістичними і мали деякі переваги перед традиційною радіотерапією та ХТ [1, 3, 11, 14, 15, 17, 19].

ІС достатньо «озброєна», щоб ефективно розпізнавати і відривати (знищувати) пухлину і виводити загиблі пухлинні клітини з організму. У тих випадках, коли ІС ослаблена, наприклад, внаслідок генетичних або вроджених дефектів ІС, набутих імунодефіцитів в процесі вірусних захворювань, або імуносупресивної терапії, отриманої в процесі лікування злоякісної пухлини (хірургічне втручання, ХТ, променева терапія та інше), ризик розвитку метастазів чи рецидиву пухлин значно підвищується. Але, як добре відомо, пухлини розвиваються також і у тих випадках, коли не вдається знайти жодних помітних ознак недостатньої роботи ІС. Це означає, що існують механізми, завдяки яким пухлина вже на початку свого розвитку «вислизає» з-під контролюючої дії ІС. Крім того, нещодавно було висловлене припущення, що пухлинні клітини здатні (за допомогою дуже складних механізмів, які перебувають зараз на стадії інтенсивного вивчення) перешкоджати процесові власної «запрограмованої клітинної смерті» (programmed cell death) – апоптозу. Цей механізм сьогодні відіграє дуже важливу роль у регуляції балансу між збільшенням числа клітин за рахунок їхнього розмноження (проліферації) і природної загибелі внаслідок апоптозу. Припускають, що коли апоптоз у силу будь-яких причин заблокований (ослаблений), то пухлинні клітини одержують можливість роз-

Динаміка зміни стану клітинної ланки імунітету у досліджуваних групах, М±m

Група	Етап	Субпопуляції лімфоцитів крові, % антиген-позитивних клітин						
		CD3+	CD4+	CD8+	CD20+	HLA-DR	CD16+	CD4+/CD8+
I група (Протфенолозид®), n=35	До лікування	52,7±2,9	31,4±2,8	25,3±2,1	7,2±1,9	8,7±1,7	12,8±1,8	1,2±0,1
	Після лікування	58,1±2,7*	38,0±2,7**	22,9±2,3	5,0±1,6*	8,5±1,9	12,4±1,7	1,7±0,2**
II група, n=35	До лікування	53,1±3,1	30,9±2,1	26,1±1,8	8,1±1,7	10,1±2,2	13,6±2,2	1,2±0,1
	Після лікування	50,2±2,9	25,1±3,1*	22,2±2,2	3,8±1,6**	6,8±1,8*	8,1±2,3*	1,1±0,2
Норма		60-75	35-46	25-30	5-15	7-15	10-20	1,2-2,4

Примітки: \* – розходження достовірні,  $p < 0,05$  стосовно відповідних показників до лікування;

\*\* – розходження достовірні,  $p < 0,01$  стосовно відповідних показників до лікування.

множуватися безконтрольно, що і є суттю пухлинного росту і метастазування. Отже, завдання створення комплексів, здатних посилювати апоптоз пухлинних клітин, може стати одним з пріоритетних у сучасній онкології [1, 13, 14, 18].

Доведено, що ІС перебуває в центрі всіх спроб, розпочатих у нинішній час, поліпшити ефективність основних методів протипухлинної терапії, а завдання активувати протипухлинний потенціал ІС для підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів і метастазів є найбільш важливим для лікарів-онкологів.

При виборі препаратів для проведення ІТ необхідно враховувати властивості препаратів, що відповідають показанням для призначення пацієнтам з онкологічним процесом, щоб препарат перш за все володів доведеною антибластомною та імуномодулювальною дією, стимулював протипухлинні реакції ІС, за рахунок яких формується протипухлинна резистентність в цілому, був з високим профілем безпеки та чинив пряму противірусну дію, апоптозмодулювальну дію та інші додаткові механізми, які покращують якість життя пацієнтів.

Таким вимогам відповідає препарат Протфенолозид® («Екофарм», Україна) Препарат справляє антибластомну, пряму противірусну, імунотропну, апоптозмодулювальну, антиоксидантну та детоксикаційну дії [20, 21]. Препарат збільшує продукцію ендогенних альфа- та гамма-інтерферонів, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції, нормалізує ендокринну функцію центрального органа імунітету вилочкової залози та імунний статус людини в цілому. Має пряму противірусну дію на РНК та ДНК-віруси, в тому числі онкогенні. Особливістю препарату є апоптозмодулювальна дія – як одна з основних ланок боротьби організму з пухлиною та антибластомна (цитотоксична) дія на пухлину, яка реалізується пригніченням проліферації клітин пухлини та зменшує можливість розвитку рецидивів. Протфенолозид® також завдяки антиоксидантній та детоксикаційній дії запобігає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів та підтримує детоксикаційну функцію нирок і печінки, покращуючі показники крові та переносимість радіо- та ХТ [20, 21].

**Мета дослідження:** вивчення ефективності використання препарату Протфенолозид® у комплексному лікуванні пацієнток з РЯ на фоні проведення післяопераційної стандартної хіміотерапії шляхом оцінювання стану клітинної та гуморальної ланок ІС хворих, а також якості життя пацієнток.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації зазначеної мети 70 пацієнток з РЯ стадії III (від А до С), які зазнали радикальної операції в обсязі пангістеректомії I типу та оментектомії, були рандомізовано поділені на дві групи по 35 жінок у кожній.

У I (основний) групі (n=35) на фоні післяопераційної ХТ (цисплатин + паклітаксел) хворим призначали препарат

Протфенолозид® («Екофарм», Україна). Препарат призначали за такою схемою: 1-й тиждень по 5 крапель 3 рази на день; 2–3-й тиждень по 10 крапель 3 рази на день; 4-й тиждень по 8 крапель 3 рази на день. Середня терапевтична добова доза – 30 крапель. II (контрольну) групу склали пацієнтки (n=35), яким не проводили ІТ на фоні післяопераційної ХТ в аналогічній комбінації (цисплатин + паклітаксел). Середній вік жінок обох груп склав 55,1±7,4 року і вірогідно не відрізнявся між групами. Схеми післяопераційної ХТ у пацієнток основної і контрольної груп не відрізнялися і відповідали вітчизняним стандартам лікування.

Дослідження показників гуморального і клітинного імунітету здійснювали за тиждень до початку і через тиждень після закінчення другого курсу післяопераційної ХТ. Якість життя хворих оцінювали за допомогою методики оцінювання якості життя Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Оброблення даних проводили з використанням статистичної програми «Біостат». Статистичний аналіз виконували за допомогою програмного продукту компанії Stat Soft Statistica 5.5. Обчислення результатів здійснювали на ЕОМ Pentium-III 800.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних характеристик хворих не виявив достовірних розходжень між групами, що зумовлено рандомізованим підходом до формування груп. Отже дослідження показників гуморального і клітинного імунітету у сформованих групах є контрольованим і порівнюваним.

Визначення показників стану клітинної ланки імунітету методом ЕАС-розеток у присутності комплементу до і після проведення двох курсів післяопераційної ХТ наведено в табл. 1.

Аналіз наведених даних свідчить, що до початку проведення ІТ, в обох групах була знижена кількість CD3+лімфоцитів і CD4+лімфоцитів. У I групі, де пацієнткам на фоні ХТ був призначений препарат Протфенолозид®, спостерігається статистично значуща позитивна динаміка імунологічних параметрів порівняно з групою контролю. Так, вміст CD3+лімфоцитів збільшився з 52,7±2,9 до 58,1±2,7 ( $p < 0,05$ ), CD4+лімфоцитів – з 31,4±2,8 до 38,0±2,7 ( $p < 0,01$ ). Також мала місце статистично достовірна різниця у зміні індексу CD4/CD8: відбулася нормалізація цього показника з 1,2±0,1 до 1,7±0,2 ( $p < 0,01$ ), у той час як у II групі була негативна динаміка зміни даного співвідношення з 1,2±0,1 до 1,1±0,2.

Зміни показників клітинної ланки імунітету (табл. 1) в I групі хворих свідчать про покращання показників імунітету у хворих на РЯ при застосуванні препарату Протфенолозид® на фоні проведення післяопераційної ХТ. Отримані результати та аналіз клітинної ланки ІС хворих I групи після проведеної ІТ свідчать про позитивні зміни стану ІС цієї групи хворих. Ми вважаємо, за доцільне подальше спостереження за цими групами хворих та подальшу підтримку стану ІС для

Динаміка зміни стану гуморальної ланки імунітету у досліджуваних групах,  $M \pm m$ 

Група	Етап	Сироваткові імуноглобуліни, МО/мл		
		IgG	IgA	IgM
I група (Протфенолозид®), n=35	До лікування	161±8,4	145±10,1	177±11,8
	Після лікування	136±9,1*	151±9,9	143±10,3*
II група, n=35	До лікування	155±6,9	153±12,1	166±12,5
	Після лікування	180±7,3**	188±14,7**	136±11,0**
Норма		140-150	110-120	150-160

Примітки: \* – розходження достовірні,  $p < 0,05$  стосовно відповідних показників до лікування;

\*\* – розходження достовірні,  $p < 0,01$  стосовно відповідних показників до лікування.

I групи хворих шляхом проведення ІТ (призначаючи препарат Протфенолозид® 2 рази на рік в період спостереження за хворими) для оцінювання віддалених результатів їхнього лікування та терміну безрецидивного періоду.

Показники стану гуморальної ланки імунної системи визначені методом імуноферментного аналізу (ІФА) до та після двох курсів ад'ювантної ХТ у пацієток обох груп наведені в табл. 2.

Аналіз наведених в табл. 2 даних свідчить, що у пацієток обох груп до лікування мала місце вихідна поліклональна гіперпродукція усіх класів імуноглобулінів (Ig). Можливо, що гіперпродукція Ig у хворих на РЯ є одним із компонентів так званого escape-механізму (механізму «вислизання»), описаного багаторазово у вітчизняній і закордонній літературі, що характерно для хворих зі злоякісними новоутвореннями [13, 15, 18].

Так, у I групі до лікування середній рівень IgG складав 161±8,4 МО/мл (при нормі 140–150 МО/мл), середній рівень IgA – 145±10,1 МО/мл (при нормі 110–120); IgM складала 177±11,8 (норма 150–160). У II групі до лікування спостерігалася аналогічна картина, так середній рівень IgM перевищив норму до 166±12,5 МО/мл при нормі 150–160 МО/мл, рівень IgG склав 155±6,9 МО/мл при нормі 140–150 МО/мл, а середній рівень IgA був підвищений до 153±12,1 МО/мл при нормі 110–120 МО/мл.

Після проведених двох курсів післяопераційної ХТ у I групі на фоні лікування препаратом Протфенолозид® відбулося значне зниження показників IgG (на 18,3%) та IgM (на 23,7%), які до лікування мали значно підвищений рівень. Даний факт свідчить що застосування препарату Протфенолозид® у I групі хворих сприяє нормалізації гуморальної ланки імунної системи, що є дуже важливим чинником у лікуванні та реабілітації онкологічно хворих людей. У II групі, на відміну від I групи, спостерігалася зростання показників IgG (на 16,1%) та IgA (22,9%), за винятком рівня IgM, який незначно перевищував норму до лікування і знизився, коли закінчувався другий курс ХТ, що свідчить про збереження

стану імуносупресії у хворих на РЯ на фоні післяопераційної ХТ без застосування препарату Протфенолозид®.

Згідно з даними вітчизняних та зарубіжних авторів [11, 17], у багатьох випадках підвищення показників гуморальної ланки ІС у онкологічних хворих свідчить про можливість блокування функції Т-клітин ефektorів, що забезпечує вислизання пухлини із під контролю ІС в організмі хворих зі злоякісним новоутворенням, та може розглядатись як ознака негативного прогнозу подальшого перебігу захворювання в період лікування та реабілітації. Результати, отримані в дослідженнях, свідчать, що застосування препарату Протфенолозид® у хворих на РЯ може покращити ефективність основного лікування та подовжити термін безрецидивного перебігу захворювання, що буде предметом наших подальших досліджень.

Слід зазначити, що в жодному клінічному випадку ми не спостерігали побічних ефектів при застосуванні противірусного, імуномодулювального препарату Протфенолозид® у жінок хворих на РЯ.

Аналіз показників якості життя у пацієток обох груп наведений у табл. 3.

Таким чином, препарат Протфенолозид® на фоні післяопераційної ХТ у хворих на РЯ достовірно підвищує якість життя хворих на РЯ.

Препарат Протфенолозид® на фоні післяопераційної ХТ у хворих на РЯ III стадії зменшує негативний вплив ХТ на ІС, потенціює клітинно-опосередковані та модифікує гуморальні реакції ІС.

Показники динаміки стану клітинної та гуморальної ланок ІС свідчать про відновлення чинників, які протидіють інфекційним (ендо- та екзо-) агентам, що призводить до підвищення стійкості хворих жінок до вірусних або бактеріальних захворювань.

Результати застосування препарату Протфенолозид® у хворих на РЯ на фоні післяопераційної ХТ свідчать про те, що застосування такої терапії є важливою складовою комбінованого лікування, яке нормалізує показники клітинного і гуморального імунітету, покращує якість життя хворих та створює передумо-

Таблиця 3

Якість життя хворих на рак яєчників, що отримують ад'ювантну хіміотерапію,  $M \pm m$ 

Шкала SF-36	Основна група, n=35	Контрольна група, n=35
Фізична активність	42,08±7,14	31,88±9,44*
Рольові обмеження внаслідок фізичних проблем	24,42±3,43	20,01±4,23
Фізичний біль	41,27±4,11	56,29±6,23*
Сприйняття загального стану здоров'я	35,33±4,76	13,72±3,27*
Енергійність (життєздатність)	48,85±4,16	29,25±4,26*
Соціальне функціонування	68,42±6,16	42,12±2,39*
Рольові обмеження внаслідок емоційних проблем	38,11±5,46	44,25±7,24
Психічне здоров'я	59,32±2,26	39,32±4,11

ви для поліпшення прогнозу результатів основного лікування та подовження терміну безрецидивного перебігу захворювання.

## ВИСНОВКИ

1. Протфенолозид® («Екофарм», Україна) на фоні післяопераційної хіміотерапії (ХТ) у хворих на рак яєчників (РЯ) стадії ІІІ (від А до С), достовірно зменшує токсичний вплив хіміотерапії на імунну систему та сприяє поліпшенню імунного статусу пацієнтів.

2. Протфенолозид® («Екофарм», Україна) на фоні післяопераційної ХТ у хворих на РЯ стадії ІІІ (від А до С) достовірно підвищує якість життя хворих на РЯ завдяки протівірусній та імуномодулювальній активності.

## Иммуномодулирующая и противовирусная терапия в комплексном лечении больных раком яичников В.Г. Дубинина, А.И. Рыбин, А.В. Кузнецова, М.А. Лысенко

В статье приведены результаты исследования клинической эффективности применения препарата Протфенолозид® в комплексном лечении пациенток, больных раком яичников. Выявлено, что использование препарата на фоне послеоперационной химиотерапии улучшает показатели как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета больных, а также повышает качество жизни этой группы больных. Препарат с прямым противовирусным и иммуномодулирующим действием Протфенолозид® хорошо переносится пациентами и не имеет побочных эффектов. Авторы считают, что применение иммуномодулирующей терапии у больных раком яичников на фоне проведения послеоперационной химиотерапии может улучшить дальнейший прогноз лечения онкозаболевания.

**Ключевые слова:** рак яичников, лечение, иммуномодулирующая терапия, Протфенолозид®, качество жизни.

3. Отримані результати клінічного застосування препарату Протфенолозид® у хворих на РЯ на фоні післяопераційної ХТ свідчать про те, що застосування такої терапії є важливою складовою комплексного лікування онкохворого, що дозволяє нормалізувати показники клітинної та гуморальної ланок ІС, покращити якість життя хворих та створює передумови для поліпшення прогнозу позитивного результату процесу лікування та реабілітації онкохворих.

4. Моніторинг за хворими на РЯ дозволить визначити вплив препарату Протфенолозид® на результати основного лікування, термін безрецидивного перебігу захворювання та п'ятирічної виживаності хворих.

## Immunomodulatory and antiviral therapy in treatment of patients with ovarian cancer V.G. Dubinin, A.I. Rybin, A.V. Kuznetsova, M.A. Lysenko

The results of Protfenolozid® drug usage clinical efficacy in complex treatment of patients with the ovarian carcinoma investigation are presented in the article. It was established that the drug use in parallel with postoperative chemical therapy improves indices of both humoral and cell links of patient's immunity, and also it increase the ovarian cancer patients' life quality. The immune-modulating drug Protfenolozid® has no secondary effects. Authors think that immune modulating therapy use in patients with ovarian cancer who received the postoperative chemical therapy could improve the disease prognosis.

**Key words:** ovarian cancer, treatment, immune-modulating therapy, Protfenolozid®, life quality.

## Сведения об авторах

**Дубинина Владлена Геннадьевна** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 720-26-17. E-mail: onkokaf@mail.ru

**Кузнецова Ольга Владимировна** – Одесский национальный медицинский университет, Одесский областной онкологический диспансер, 65056 г. Одесса, ул. Неждановой, 32; тел.: (048) 720-26-17. E-mail: onkokaf@mail.ru

**Рыбин Андрей Игоревич** – Одесский национальный медицинский университет, Одесский областной онкологический диспансер, 65056 г. Одесса, ул. Неждановой, 32; тел.: (067) 785-25-49. E-mail: andrey\_rybin@inbox.ru

**Лысенко Марьяна Анатольевна** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 720-26-17. E-mail: onkokaf@mail.ru

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Альштейн А.Д. Общая характеристика онкогенных вирусов // Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – Гл.ІV. – С. 153–171.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.
3. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах (обзор литературы). // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – № 2. – С. 14.
4. Запорожан В.Н. Акушерство и гинекология. В двух книгах. – К.: Здоров'я, 2001. – 820 с.
5. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Акушерство та гінекологія. – К.: Здоров'я, 1996. – 240 с.
6. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: Атлас. Навч. Посібник. – Одеса: Одес. Держ. Мед. ун-т, 2002. – 308 с.
7. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376 с.
8. Современные иммуномодуляторы для практического применения. – СПб: Политехника, 2001. – 200 с. / Авт.: Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В.
9. Спіженко Ю., Мосієнко В., Мосієнко М., Болоховська В., Нагорна О., Болоховський В. Місце імуномодулювальної терапії в комплексному лікуванні пухлинної хвороби та інших захворювань // Ліки України. – 2005. – № 3. – С. 80–85.
10. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология. – М.: Медицина, 1992. – 400 с.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Изменения иммунитета при хирургических вмешательствах // Анналы хирургической гепатологии. – 1990. – Т. 3, № 2. – С. 100–110.
12. Черенков В.Г. Клиническая онкология. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 384 с.
13. Ярилин А.А. Патология иммунной системы // Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – Гл. 5 – С. 440–486.
14. Ярилин А.А. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии // Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – Гл. 5.5. – С. 543–560.
15. Greenberg P.D. Mechanism of tumor immunity in basic and clinical immunology Ed. Appleton and Large 1994. – P. 569–587.
16. Restifo N., Sznol M. Cancer vaccines // Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5th ed./ Eds. V.DeVita, S.Hellman, S. Rosenberg: Chapter 61. – P. 3023–3043. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
17. Rosenberg S. Principles of cancer management: biologic therapy // Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5th
- Ed./ Eds V. De Vita, S. Hellman, S. Rosenberg. – 1997. – P. 349–373.
18. Schreiber H. Tumor Immunology // Fundamental Immunology. – New York.: Raven Press, 1993. – P. 1143–1178.
19. Храновская Н.Н., Гриневич Ю.А., Потетня Г.П., Воробьева Л.М., Свицицкий В.С и др. Влияние дендритно-клеточной аутовакцины на эффективность лечения больных раком яичников. Вопросы онкологии, 2012. – Т. 58, № 6. – С. 781–786.
20. Інструкція для медичного застосування препарату Протфенолозид®. Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 373 від 23.05.2012 Реєстраційне свідоцтво № UA/4996/01/01.
21. Гриневич Ю.Я., Бендюг Г.Д., Рыбалко С.Л. Протфенолозид® в онкологической и хирургической практике. Информационные материалы в помощь практическому врачу. – К., 2007. – 48 с.