
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРЕПАРАТ «ПРОФЕТАЛЬ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Ю. Родионов¹, О.А. Орлов², В.А. Черешнев¹, С.В. Сибиряк¹,
Л.А. Тараненко², Н.Н. Шур², Т.В. Гаврилова¹, Е.Г. Орлова¹, О.В. Лебединская²

*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург¹
ГОУ ВПО «ПГМА Росздрава», г. Пермь²*

Показана эффективность применения препарата «Профеталь» в комплексном лечении злокачественных опухолей в качестве лекарственного средства – модификатора реакций противоопухолевого эффекта через реализацию иммунных механизмов и усиление цитотоксического действия химиотерапии в отношении опухолевых клеток. Установлено, что на фоне химиотерапии «Профеталь» препятствует формированию индуцированного цитостатиками токсического эффекта, в то время как при применении полихимиотерапии этот эффект ярко выражен. В результате проведенного лечения отмечено значительное уменьшение опухолевой массы в группе «Профеталь» и в группе «Профеталь»+ПХТ, что является крайне важным для улучшения непосредственного результата лечения. Таким образом, применение препарата «Профеталь» позволяет использовать дозы химиотерапевтических лекарственных средств, достаточные для достижения ремиссии и клинического эффекта, а также избежать большого количества осложнений и побочных эффектов.

«PROFETAL» IN COMPLEX TREATMENT OF TUMORAL DISEASES

S.J.Rodionov¹, O.A.Orlov², V.A.Chreshnev¹, S.V.Sibiryak¹, L.A.Taranenko², N.N.Shur², T.V.Gavrilova¹, E.G.Orlova¹,
O.V.Lebedinskaya²

*Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Science¹,
Perm Medical Academy, Faculty of hospital surgery²*

The efficiency of application of «PROFETAL» in complex treatment of tumoral diseases is shown. «PROFETAL» modifies the antineoplastic reactions through the realization of immunomodulating activity and intensifying of cytostatic actions of chemotherapy for destruction of tumor cells. It is established, that the application of «PROFETAL» with chemotherapy in complex treatment prevents the formation of toxic effect induced by cytostatic while the application of chemotherapy only the toxic effect is strongly shown. As a result of treatment the significant decrease of tumoral mass in group with «PROFETAL» administration and in group «PROFETAL» in complex treatment with chemotherapy is marked that is the extremely important for Improvement of result of treatment. Thus, the application of «PROFETAL» allows to use the doses of chemotherapeutic medical products sufficient for achievement of clinical effect and remissions and to avoid a plenty of complications and side effects.

В настоящее время лекарственная терапия злокачественных опухолей достигла значительных успехов и является самостоятельным методом лечения больных с распространенным опухолевым процессом. При применении цитостатиков, как правило, удлиняется жизнь

пациентов. Однако при таких опухолях, как рак желудка, кишечника, легкого, пищевода, химиотерапия пока еще малоэффективна, другим недостатком метода является большое количество побочных эффектов и токсических осложнений [8,12]. Это связано с тем, что химиопрепараты,

обладая избирательным действием на опухолевые клетки, влияют и на пролиферирующие клетки любых органов и тканей. Это влияние осуществляется различными путями, но чаще всего нарушается синтез нуклеиновых кислот, что приводит к прекращению деления клеток [12]. Известный феномен развития множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток к цитостатикам предполагает поиск лекарств, которые способны усиливать лечебный эффект и снижать побочные реакции [1].

В настоящее время активно ведется изучение белка альфа-фетопротеина (АФП), повышенный интерес к которому обусловлен тем, что сопряжение процессов трансформации нормальной клетки в опухолевую сопровождается экспрессией некоторых эмбриональных генов с эктопической продукцией фетальных белков (в частности, АФП человека), экранирующих антигенные детерминанты раковых клеток. Этот феномен получил название «иммунологическое усиление опухолевого роста» [1]. При изучении оказалось, что введенный в организм опухоленосителя АФП снимает феномен иммунологического усиления опухолевого роста и запускает механизмы трансплантационного иммунитета с последующим некрозом опухоли. Неослабевающий интерес был также обусловлен тем, что данный белок является транспортным и обладает выраженными конъюгатными свойствами [14]. Поскольку лигандами АФП являются эмбриональные рецепторы опухолевых клеток, весьма успешно были предприняты попытки целенаправленной доставки к злокачественным клеткам цитостатиков и цитотоксинов [4, 7, 9, 10, 11, 15].

Наиболее перспективным направлением в онкологии является разработка лекарств с апоптотическим воздействием на опухолевую клетку [2, 17, 18, 20]. Исследованиями отечественных и зарубежных ученых показано, что обработка человеческой гепатомы и человеческой лимфобластомы АФП *in vitro* приводит к сильному торможению роста клеток, появлению морфологических изменений, характерных для апоптоза [2, 17, 18, 20], через реализацию экспрессии гена Р-53 [16, 19].

Перечисленные выше многогранные свойства белка предопределили возможность создания и

изучения лекарственной формы человеческого АФП – препарат «Профеталь» (Регистрационное удостоверение № ЛС 000941 МЗ РФ от 18.11.05). Механизм действия препарата «Профеталь» связывают с осуществлением комплексной регуляции клеточного деления, при этом АФП запускает механизмы саморазрушения опухоли, блокирует феномен «экранирования опухоли», связывает химиопрепараты и транспортирует их непосредственно в опухолевую ткань [14], а также активирует клеточное звено противоопухолевого иммунитета [5, 6].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния препарата «Профеталь» в комплексном лечении злокачественных опухолевых заболеваний.

Материалы и методы

Обследованы 96 пациентов с онкологическими заболеваниями. Критерии отбора пациентов в исследование: гистологически подтвержденный рак; солидные опухоли и гранулематоз III–IV стадии; большие раком, выявленным первично, с метастазами или рецидивами заболевания, пролеченные без эффекта традиционными методами (хирургический, химио- и лучевая терапия, гормонотерапия), а также письменное согласие пациента на лечение (табл. 1).

Критерии исключения из исследования: онкопатология головного мозга или метастазы в головной мозг; дыхательная недостаточность и сердечная недостаточность выше II стадии; почечная недостаточность выше I стадии; прорастание опухоли в стенку крупного сосуда; наличие у больного острого инфекционного или психического заболевания; потеря исходной массы тела более 20 %; неприемлемая токсичность препарата; отказ пациента продолжить лечение; получение больным во время исследования противоопухолевой терапии другого типа.

В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 18 до 76 лет. Были сформированы 3 группы по принципу специфической терапии. Первую группу составляли 12 пациентов, получавших препарат «Профеталь» в виде монотерапии. Первоначальная доза препарата «Профеталь» составляла 1 мкг/кг массы тела с увеличением дозы при хорошей переносимости

Таблица 1

Характеристика онкологических больных по нозологическим формам

Диагноз	«Профеталь»			«Профеталь»+ПХТ			ПХТ		
	Количество больных	Морфологическая характеристика		Количество больных	Морфологическая характеристика		Количество больных	Морфологическая характеристика	
		Умеренно- и высокодифференцированные опухоли	Низкодифференцированные опухоли		Умеренно- и высокодифференцированные опухоли	Низкодифференцированные опухоли		Умеренно- и высокодифференцированные опухоли	Низкодифференцированные опухоли
Рак молочной железы	3	2	1	8	8	-	29	26	3
Рак толстой кишки	1	1	-	6	5	1	12	11	1
Рак желудка	1	1	-	2	1	2	5	1	4
Рак поджелудочной железы	-	-	-	1	1	-	-	-	-
Опухоль, без уточненного первичного очага	-	-	-	1	-	1	-	-	-
Рак легкого	1	1	-	1	1	-	-	-	-
Лимфопролиферативные заболевания	1	1	-	4	4	-	7	-	7
Рак яичника	1	1	-	1	1	-	4	4	-
Рак головы и шеи	-	-	-	3	3	-	-	-	-
Рак предстательной железы	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Рак почки	3	3	-	-	-	-	-	-	-
Итого	12	11	1	27	23	4	57	42	15

препарата и наблюдаемом объективном эффекте (уменьшение объема опухоли по данным специальных и инструментальных методов исследований). Средняя продолжительность курса лечения в этой группе составляла 14–60 дней, средняя курсовая доза препарата «Профеталь» 0,95–14,78 мг.

Вторую группу составляли 27 человек, получавших лечение препаратом «Профеталь» в сочетании со стандартными схемами и адекватными дозами химиопрепаратов (ПХТ). Программа химиотерапии выбиралась на основании принципов комплексного воздействия – наибольшей эффективности при наименьшей токсичности. Доза препарата «Профеталь» при ПХТ составляла 375 мкг на одно введение одного химиопрепарата. Средняя продолжительность курса лечения в этой группе составляла 4–23 дня, средняя доза препарата «Профеталь» 0,375–3,0 мг.

В третью группу вошло 57 человек, лечившихся только по стандартным общепринятым схемам ПХТ (САРМ, СОРР, ЕАР, СМФ, ВАСОР и др.), в рекомендуемых дозах в соответствии с международными протоколами. Для каждой группы контроль непосредственной эффективности терапии осуществляли до и после проведенного лечения (21 день после завершения курса) в конкретной клинической группе.

Все пациенты прошли полное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Для оценки эффективности лечения применялись следующие критерии:

1. Полный эффект – подтвержденное объективными исследованиями отсутствие признаков злокачественного процесса или стойкой ремиссии со стабилизацией миелограммы в случае лимфопролиферативных заболеваний; определяется двумя обследованиями с интервалом не менее 4 нед.

2. Частичный эффект – уменьшение опухоли и метастазов не менее чем на 50 %; определяется двумя обследованиями с интервалом не менее 4 нед.

3. Стабилизация процесса – незначительное уменьшение опухолевого очага или отсутствие динамики в протекании злокачественного процесса.

4. Прогрессирование – продолжение на фоне лечения роста опухоли и/или проявление новых метастазов [3].

Объективный эффект лечения больных рассматривался при лимфомах и солидных опухолях. Размер опухоли оценивался по ее «площади», определяемой как произведение двух максимальных взаимно перпендикулярных диаметров. Если опухолевых очагов было несколько, то определялась их суммарная площадь до и после лечения [3].

Изучение клинического и биохимического анализа крови проводили перед началом и после окончания курса лечения. При сравнении показателей пациентов с опухолевыми заболеваниями исследуемых трех групп до лечения достоверных различий выявлено не было.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием параметрических и непараметрических критериев (описательная статистика, парный t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона). Количественные признаки предварительно исследовались на нормальность распределения. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

В табл. 2, отражающей непосредственные результаты объективной оценки противоопухолевой терапии, показано, что в группе пациентов, получавших препарат «Профеталь» в монотерапии (1-я группа), отмечено уменьшение размеров опухолевых очагов у больных раком молочной железы на 39 %, раком толстой кишки – на 15,7 %, раком желудка – на 29 %, раком яичника – на 71,8 %, раком почки – на 100 %, раком легкого – на 40 %. Суммарно в этой группе пациентов площадь опухолевых очагов уменьшилась на $49,25 \pm 31,01$ %.

Во второй группе пациентов, получавших препарат «Профеталь» в сочетании с полихимиотерапией, зарегистрировано уменьшение размеров опухолевых очагов у больных раком молочной железы на 84,5 %, раком толстой кишки – на 30,9 %, раком желудка – на 28,9 %, раком яичника – на 88,3 %, раком головы и шеи – на 93,6 %, раком легкого – на 40 %, при лимфопролиферативных заболеваниях – на 40,4 %. Суммарно в этой группе пациентов площадь опухолевых очагов уменьшилась на $58,08 \pm 29,1$ %.

Таблица 2

Объективный эффект противоопухолевой терапии у больных со злокачественными опухолями

Диагноз	«Профеталь» (n=12)			«Профеталь»+ПХТ (n=27)			ПХТ (n=57)		
	Размеры опухолевых очагов, кв. см		Объективный эффект, %	Размеры опухолевых очагов, кв. см		Объективный эффект, %	Размеры опухолевых очагов, кв. см		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Рак молочной железы	23,3	14,4	-39	110	15,5	-84,5	278,8	308,02	+10,48%
Рак толстой кишки	81,5	68,8	-15,7	245,7	170,4	-30,9	288,6	565,06	+48,9%
Рак желудка	10,2	7,26	-29	10,2	7,26	-28,9	32,13	34,24	+6,56%
Лимфопролиферативные заболевания	-	-	-	714,5	425,7	-40,4	519,33	498,26	-4%
Рак яичника	92,6	26,1	-71,8	90,56	10,6	-88,3	65,34	48,21	-26,2%
Рак почки	7,64	0	-100	-	-	-	-	-	-
Рак головы и шеи	-	-	-	586,4	37,1	-93,6	-	-	-
Рак легкого	44,9	26,9	-40	44,9	26,9	-40	-	-	-
Итого (M± m)	32,51 ± 12,75	17,93 ± 8,11	-49,25 ± 31,01	82,56 ± 14,92	30,13 ± 6,88	-58,08 ± 29,1	37,82 ± 10,09	44,93 ± 11,69	+7,14 ± 12,22

У пациентов, которым проводилась полихимиотерапия (3-я группа), размеры опухолевых очагов у больных раком молочной железы увеличились на 10,48 %, раком толстой кишки – на 48,9 %, раком желудка – на 6,56 %, раком яичника уменьшились на 26,2 %, при лимфопролиферативных заболеваниях уменьшились на 4 %. Суммарно в 3-й группе площадь опухолевых очагов увеличилась на $7,14 \pm 12,22$ %, т.е. при оценке непосредственных результатов лечения отмечен продолженный опухолевый рост.

Динамика изменений показателей клинического, биохимического, иммунологического исследований крови и некоторых параметров клеточного и гуморального иммунитета у пациентов до и после проведенного лечения представлена в табл. 3, 4.

При применении препарата «Профеталь» в виде монотерапии (1-я группа) у пациентов со злокачественными опухолями увеличивается абсолютное количество зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+), зрелых В-лимфоцитов (CD19+), натуральных киллеров (CD3-/CD16+), повышается фагоцитарная активность лейкоцитов при снижении концентрации общих IgG и IgA, в сравнении с показателями в этой группе до лечения. Увеличивается и абсолютное количество эритроцитов, лимфоцитов, тогда как абсолютное количество моноцитов снижается. При исследовании биохимических параметров крови выявлено снижение концентрации альбумина, остальные биохимические показатели достоверно не менялись.

В группе пациентов, проходивших лечение препаратом «Профеталь» в сочетании с химиопрепаратами (2-я группа), снижалось абсолютное количество Т-лимфоцитов, обладающих хелперной активностью, зрелых В-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов CD3+/HLA-DR+ и увеличивалась концентрация IgG. В биохимических исследованиях выявлено снижение концентрации альбумина, увеличение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ). Показано снижение абсолютного количества лимфоцитов в сравнении с показателями в этой группе до лечения.

В третьей группе пациентов, лечившихся только химиопрепаратами, отмечалось сниже-

ние абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов, абсолютного количества Т-лимфоцитов хелперов, абсолютного значения Т-лимфоцитов супрессоров, абсолютного количества зрелых В-лимфоцитов, натуральных киллеров, при этом отмечалось повышение общего содержания IgG, IgM, IgA в сравнении с показателями в этой группе до лечения. В клиническом исследовании крови отмечалось снижение общего количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов, концентрации гемоглобина, альбумина, общего белка, а также увеличение скорости оседания эритроцитов. В биохимическом исследовании крови повышался уровень мочевины, креатинина, глюкозы, общего билирубина, активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы.

По остальным параметрам статистически достоверных отличий выявлено не было.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод об эффективности применения препарата «Профеталь» в комплексном лечении злокачественных опухолей в качестве лекарственного средства – модификатора реакций противоопухолевого эффекта через реализацию иммунных механизмов и усиление цитотоксического действия химиотерапии в отношении опухолевых клеток. Установлено, что на фоне химиотерапии «Профеталь» препятствует формированию индуцированного цитостатиками токсического и иммунодепрессивного эффектов, в то время как при применении ПХТ этот эффект ярко выражен. Таким образом, применение препарата «Профеталь» позволяет использовать дозы химиотерапевтических лекарственных средств, достаточные для достижения ремиссии и клинического эффекта, а также избежать большого количества осложнений и побочных эффектов.

В результате проведенного лечения отмечено значительное уменьшение опухолевой массы в группе пациентов, получавших «Профеталь» в монотерапии, и в группе пациентов, получавших лечение по схеме «Профеталь»+ПХТ, что является крайне важным для улучшения непосредственных результатов лечения.

Таблица 3

Динамика некоторых показателей иммунограммы у больных со злокачественными опухолями на фоне разных схем терапии

Показатели	Группа «Профеталь» (n=12)		Группа «Профеталь»+ПХТ (n=27)		Группа ПХТ (n=57)	
	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)
CD 3+, %	33,07±7,05	38,6±5,7	36,20±6,70	29,1±10,2	36,7±3,02	26,9±0,02
CD 3+, абс. знач.	0,50±0,18	0,79±0,24*	0,71±0,41	0,56±0,49	0,77±0,06	0,53±0,03*
CD3+/CD4+, %	19,68±3,92	23,09±4,25*	20,70±4,30	19,35±7,07	22,06±3,15	20,31±5,12
CD3+/CD4+, абс. знач.	0,29±0,09	0,48±0,28*	0,34±0,08	0,28±0,09*	0,46±0,04	0,3±0,02*
CD3+/CD8+, %	17,21±5,98	20,04±4,0	16,43±5,49	13,76±9,50	20,68±0,42	15,63±0,25
CD3+/CD8+, абс. знач.	0,29±0,09	0,44±0,23	0,28±0,14	0,23±0,15	0,34±0,03	0,24±0,01*
CD4/CD8	0,97±0,42	1,09±0,37	1,22±0,22	1,52±0,29*	0,98±0,07	0,86±0,02
CD3+/HLA-DR+, %	6,90±3,24	4,80±1,86	5,63±3,30	7,18±5,02	4,82±3,52	6,02±3,26
CD3+/HLA-DR+, абс. знач.	0,13±0,09	0,08±0,06	0,15±0,06	0,06±0,04*	0,05±0,01	0,06±0,01
CD19+, %	5,35±2,4	7,00±2,00*	3,94±1,60	2,97±1,26*	6,28±0,38	4,86±2,17
CD19+, абс. знач.	0,09±0,06	0,12±0,05	0,06±0,02	0,03±0,02*	0,09±0,01	0,04±0,003*
CD3-/CD16+, %	10,16±3,4	10,17±3,70	8,80±5,10	9,70±3,20	9,21±0,02	6,25±0,01*
CD3-/CD16+, абс. знач.	0,15±0,08	0,23±0,06*	0,16±0,09	0,16±0,15	0,24±0,02	0,16±0,01*
Процент фагоцитоза	32,8±3,7	39,60±6,30*	38,90±6,40	44,30±11,60	42,86±0,02	36,24±0,03
Фагоцитарный индекс	1,5±0,18	1,74±0,19*	1,63±0,20	1,59±0,32	1,86±0,34	1,34±0,48
Фагоцитарное число	0,51±0,10	0,69±0,13*	0,66±0,20	0,69±0,19	0,58±0,04	0,52±0,02
IgA, г/л	2,20±0,80	2,09±0,83*	1,54±0,53	1,56±0,34	1,85±0,06	1,98±0,04*
IgG, г/л	13,54±3,50	11,19±2,50*	8,70±1,60	10,62±2,2*	12,01±0,82	13,21±0,26*
IgM, г/л	1,09±0,34	1,11±0,59*	1,05±0,22	1,03±0,54	1,40±0,18	1,61±0,06*

Примечание: * — достоверность различий до и после лечения в группах по парному /t/-критерию Стьюдента при p<0,05.

Таблица 4
Динамика некоторых клинических показателей крови у больных со злокачественными опухолями на фоне разных схем терапии

Показатели	«Профеталь» (n=12)		«Профеталь»+ПХТ (n=27)		ПХТ (n=57)	
	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)
Клинический анализ крови						
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,56±0,17	4,17±0,19*	3,92±0,13	3,86±0,12	4,30±0,05	3,85±0,06*
Гемоглобин, г/л	124,92±4,63	122,33±5,74	111,67±4,64	112,23±4,84	124,68±1,85	117,40±2,16*
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	286,27±31,86	295,57±58,90	321,37±40,38	287,91±37,6	237,16±8,76	186,65±6,01*
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	7,37±0,94	6,36±0,58	4,45±0,29	4,50±0,54	6,02±0,16	4,26±0,12*
Эозинофилы, %	3,77±1,03	2,77±1,13	1,66±0,50	1,28±0,40	2,30±0,13	2,80±0,19*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,46±0,51	2,25±0,49	3,44±0,50	3,85±0,77	3,24±0,22	3,78±0,26
Сегментоядерные нейтрофилы, %	71,25±2,66	65,91±3,17	71,81±1,81	66,96±3,45	62,75±1,00	55,77±1,71*
Лимфоциты, %	17,9±2,32	25,90±2,75*	17,33±1,81	21,37±2,4*	26,04±0,85	27,80±0,86
Моноциты, %	6,08±0,73	4,25±0,56*	5,77±0,49	4,25±0,61	5,71±0,37	6,75±0,52
Биохимический анализ крови						
Альбумин, г/л	42,39±2,45	35,7±2,11*	36,91±1,28	34,91±1,74*	43,38±0,69	40,39±0,31*
Общий белок, г/л	73,16±1,63	69,45±2,26	68,82±1,21	67,42±1,59	76,86±2,03	64,70±1,5*
Мочевина, ммоль/л	4,98±0,52	5,67±0,92	5,07±0,42	5,48±0,58	4,93±0,19	6,46±0,29*
Креатинин, мкмоль/л	97,26±11,67	99,68±9,80	92,57±14,06	84,96±7,19	87,25±2,07	116,82±2,20*
Глюкоза, ммоль/л	5,61±0,51	5,78±0,84	5,59±0,27	5,16±0,29	4,62±0,11	5,42±0,09*
Билирубин общий, мкмоль/л	18,64±7,26	16,38±3,08	12,56±0,93	16,63±2,76	9,11±0,51	11,69±0,71*
АЛТ, МЕ/л	55,81±17,12	48,94±13,85	27,27±4,01	53,88±13,49*	29,35±3,49	42,33±3,45*
АСТ, МЕ/л	68,05±21,54	50,29±16,73	30,64±4,15	47,92±8,39*	26,76±1,74	38,86±2,47*
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	179,96±33,23	286,09±78,57	283,25±73,21	257,61±59,2	130,0±6,16	154,76±6,77*

Примечание: * — достоверность различий до и после лечения в группах по парному /t/-критерию Стьюдента при p<0,05.

Литература

1. Агеенко А.И. Новая диагностика рака (теория, диагностика, лечение, реабилитация). М.: Медицина, 2004. 408 с.
2. Волянский Ю.Л., Колотова Т.Ю., Васильев Н.В. Молекулярные механизмы программированной клеточной гибели // Усп. совр. биол. 1994. Т. 114, вып. 6. С. 679–692.
3. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985. 189 с.
4. Игнатьева Г.А., Топтыгин А.Ю., Сеславина Л.С., Сидорович И.Г. Противоопухолевый эффект конъюгата альфа-фетопротейна с ристомидином // I Национальная конф. Рос. ассоциации аллергологов и клин. иммунологов «Совр. пробл. аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии». М., 1997. С. 269.
5. Лебединская О.В., Ахматова Н.К., Родионов С.Ю. и др. Получение активированных лимфоцитов из мононуклеарных лейкоцитов периферической крови человека под воздействием альфа-фетопротейна // Сибирский онкологический журнал. 2005. №1 (13). С. 40–46.
6. Лебединская О.В., Черешнев В.А., Гаврилова Т.В. и др. Сравнительный анализ возможностей экстракорпоральной генерации активированных лимфоцитов периферической крови человека с применением препарата «Профеталь» и интерлейкина-2 // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2005. №4. С. 52–58.
7. Лужков Ю.М., Москалева Е.Ю., Накашьян Р. и др. Конъюгаты биологически активных веществ с альфа-фетопротейном, обладающие избирательным действием по отношению к раковым опухолям, способ их получения (варианты) и фармацевтическая композиция на их основе. Патент на изобретение РФ № 2071351 от 10.01.97.
8. Петерсон Б.Е. Онкология. М.: Медицина, 1980. 448 с.
9. Роцин Е.М., Комов Д.В., Нечипай А.В. и др. Теоретическое обоснование и первые итоги клинического применения альфа-фетопротейна человека (АФП) и комплекса доксарубицин-эстрон (ДЭ) у больных злокачественными новообразованиями печени // Новое в онкологии. Воронеж, 1997. Вып. 2. С. 137–140.
10. Северин С.Е., Фельдман Н.Б., Луценко С.В. и др. Повышение противоопухолевой активности доксарубицина за счет его адресной доставки к клеткам-мишеням с помощью белковых векторов // Вопр. биологической, медицинской и фармакологической химии. 1999. № 1. С. 44–48.
11. Тихонов А.В., Щербаков В.М., Шутов А.В. Способы получения препарата для направленной доставки противоопухолевых лекарств в раковую клетку. Патент РФ № 2026688 от 24.05.99.
12. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология. М.: Медицина, 1992. 400 с.
13. Черешнев В.А., Лебединская О.В., Родионов С.Ю. и др. Влияние препарата «Профеталь» на функциональную активность мононуклеарных лейкоцитов и дендритных клеток человека // Мед. иммунология. 2005. Т. 7, № 5–6. С. 525–534.
14. Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Черкасов В.А. и др. Альфа-фетопротейн. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 376 с.
15. Cwley D.B., Simpson D.L., Herschman H.R. Asialoglycoprotein receptor mediates the toxic effects of an asialofetuin – diphtheria toxin fragment A conjugate of cultured rat hepatocytes // Prog. Nat. I. Acad. Sci. USA. 1981. Vol. 78, № 6. P. 3383–3387.
16. Fujiwara T., Grimm E.A., Cai D.W. A retroviral wild type p53 expression vector penetrates human lung cancer spheroids and inhibits growth by including apoptosis // Cancer Res. 1993. Vol. 53. P. 4129–4133.
17. Hooper D.C., Cohen B.L., Ducas D. et al. Selective inhibition of murine T-cell proliferation and lymphokine-activated natural killer cell function by AFP // Biological activities of alpha-fetoprotein. 1987. Vol. 1. P. 153–167.
18. Laborda J., Naval J., Allouche M. et al. Specific uptake of alpha-fetoprotein by malignant human lymphoid cell // Int. J. Cancer. 1987. Vol. 40. P. 314–318.
19. Semenkova L.N., Dudich E.I., Dudich I.V. Induction of apoptosis in human hepatoma cells by alpha-fetoprotein // Tumour Biol. 1997. Vol. 18, № 5. P. 261–273.
20. Thompson C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease // Science. 1995. Vol. 267. P. 1456–1462.

Поступила 19.03.06