

РЕАКЦІЇ ІМУНІТЕТУ І ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ (алергія і рак)

Спеціальна література останніх років часто містить інформацію про те, що алергія і злоякісні пухлини — ситуації, що взаємно виключають одна іншу, тобто хворі-алергіки потенційно *sunt perfectum*, немовби «застраховані» від захворювань на рак та інші злоякісні новоутворення і, навпаки, *neoplasma maligna* — звичайно не хворіють на алергію. Дослідження в цьому напрямку особливо інтенсифікувались після повідомлення американського алерголога Фішermana [16]. Висловлюються і діаметрально протилежні думки, які вказують на те, що при раках та інших злоякісних пухлинах шкірно-алергічні реакції іноді розвиваються [37]. До думки Фішermana приєдналась, проте, більшість дослідників [38, 68]. Є дані про те [4], що у хворих на атонічні захворювання не відзначаються злоякісні новоутворення. Проте, при сенсibiliзації хворих на рак і хірургічних неракових (контроль) хворих пилком злакових трав не було одержано істотної різниці у вмісті реагенів (*IgE*) в сироватці їх крові [4].

Водночас відомо, що реакції відіграють захисну роль при інвазіях нематодами [3, 49, 50, 74], оскільки у африканських дітей, інвазованих ними виявляли високі титри *IgE*-антитіл [27], тоді як вірусна і бактеріальна інфекції не впливають на титри *IgE*-антитіл у таких дітей. Випадки захворювань на алергічну бронхіальну астму, контактні дерматити, екзему і невродерміти у таких дітей — з високими титрами антитіл — надзвичайно рідкі (тобто і в цих випадках *IgE*-антитіла виявляють свою захисну роль).

Відомо, що *B. pertussis* різко стимулюють синтез *IgE* в організмі. Показано, що інфікування *B. pertussis* запобігає розвитку трансплантованої пухлини Ерліха у мишей. Водночас досліді з сенсibiliзації і тестування хворих на злоякісні пухлини 1,4-ДНХБ показали, що негативні 100% тести з ДНХБ трапляються, на їх думку, тільки у хворих на злоякісні новоутворення лімфоїдної системи: лімфогрануломатоз, лімфосаркому, лімфолейкоз, лімфому тощо.

При лімфомі Буркіта в кожному випадку може бути виявлений збудник — вірус Епштейна — Бара (ЕБ) [29, 69]. Цей вірус, очевидно, є однією з причин виникнення пухлини. Для виникнення злоякісної пухлини вірусна інфекція сама по собі, зрозуміло, недостатня, оскільки цей вірус трапляється і у здорових «носіїв», і при інфекційному мононуклеозі. Про роль імунітету в перебігу пухлини Буркіта свідчить те, що в двох випадках після тривалої безсимптомної ремісії спостерігався такий рецидив, при якому траплялись тетраплоїдні клітини. Цей відомий при дослідженні експериментальних пухлин резистентний варіант відповідає імунній селекції вірусу. Антигенність у пухлині Буркіта може бути доведена так [31]: 1) сироватка хворих містить у високому титрі антитіла проти вірусу ЕБ; 2) мембранно-флюоресцентним методом можуть бути виявлені антитіла проти клітин лімфому Буркіта (проти «surface» антигенів); 3) можна виявляти преципітуючі антитіла проти антигену, одержаного з клітин лімфому Буркіта.

Це вказує на те, що цитотоксичні антитіла здатні запобігати виникненню гематогенних метастазів. Причина їх зникнення при дисемінації невідома, можливо, це викликається пухлинними клітинами, що потрапляють у великій кількості з регіонарних лімфатичних вузлів у систему кровообігу. Більш істотного імунного впливу можна чекати і при гострій лейкемії. У виникненні спостережуваних при цьому захворюванні чітких поліпшень або «вилучень» [5] також передбачалась роль імунного захисту. Всупереч цьому тільки в 10—20% випадків гострої лейкемії можна виявляти антитіла [12, 31]. Деяка пухлинно-специфічна антигенність може бути виявлена мембранною флюоресцентністю при остеогенній саркомі, назофарингеальній карциномі, при карциномах товстої кишки і сечового міхура, при нейробластомі, тобто при таких пухлинах, при яких нема спонтанного або терапевтичного видужання або воно трапляється зрідка [15, 32].

При раку товстої кишки і грудної залози вдалося викликати пухлинними витяжками реакцію уповільненого типу, інтенсивність якої була пропорційна ступеню лімфоїдної інфільтрації пухлини. Лімфоцитами хворих вдалося специфічно затримати

утворення *in vitro* колоній клітин нейробластоми, рака прямої кишки і грудної залози. З досліджень лімфобластозної трансформації слід насамперед відзначити, що лімфоцити хворих на лімфому Буркіта (при дії мітоміцином) під впливом пухлинних клітин давали бластозну трансформацію. Цікавий випадок описаний [52] з трьома близнюками. Двоє з них були клітинними близнюками, які у віці 55 років (з розбіжністю в п'ять місяців) захворіли на меланому. Після операції в одного близнюка був рецидив, у другого — не було. В тесті лімфобластозної трансформації лімфоцити як близнюка з рецидивом меланоми, так і здорового близнюка показували при контакті з клітинами меланоми трансформацію, яка підтвердила викликану пухлиною імунну реакцію. Лімфоцити третього близнюка з рецидивованою пухлиною не давали трансформації. Очевидно, відсутність імунної реакції відіграла роль у виникненні рецидиву. Описаний вдалий експеримент по стимуляції ізолюваних у стадії ремісії (нормальних) лімфоцитів клітинами гострої лейкемії: прищеплюючи хворим опромінені лейкоцитарні клітини, через 8—20 тижнів автор [70] спостерігав стимуляцію лімфоцитів. Аналогічні спостереження описані й іншими [55]. Так само при гострій лейкемії відзначено, що у одноїдів'яких близнюків лімфоцити здорового близнюка могли бути трансформовані бластозними клітинами хворого [25]. Є цікаві дані про те, що у батьків лейкоцимічних хворих, лікарів медичних працівників, які були в контакт з хворими, можуть бути виявлені антитіла проти нуклеопротеїдів лейкоцимічних клітин [13, 73].

Показано [17], що при метастазуючій хоріонепітеліомі пухлина містить на два антигени HL-A більше, ніж здорові тканини хворого. Щодо цих двох «надлишкових» антигенів у крові хворого були виявлені антитіла. Хворого лікували цитостатиками, але легеневі метастази після тимчасового погіршення стану продовжували збільшуватися і під час такого лікування.

Роль пригнічення реакцій імунітету організму у виникненні пухлин. Антигенний вплив пухлин на організм може бути доведений в деяких випадках при злоякісних новоутвореннях. Імунну відповідь організму влучно називають «*immunsurveillance*» — «імунний нагляд» [29]. Позитивна імунна відповідь, проте, не означає обов'язково зменшення пухлини. В тому випадку, якщо пухлинні клітини ростуть швидше, ніж розмножуються імуннокомпетентні клітини, пухлина збільшуватиметься [22]. Тому слід завжди прагнути можливо більш досконалому викоріненню пухлинних клітин хірургічним, медикаментозним або променевим лікуванням. Трапляється, що до ростучої пухлини нема імунної відповіді, тобто, наче відзначається імунотолерантність щодо пухлинних клітин, пухлинних антигенів. Це явище може викликатися якоюсь інфекцією онкогенним вірусом, як, наприклад, на мишах вірусом Гросса (лейкемії), який затримує імунну реакцію [32]. Найбільш вірогідно, проте, що це викликається протипухлинними гуморальними антитілами, які немов захищають пухлину від відторгнення, від знищення, тобто запобігають виштовху пухлиноспецифічних антигенів і, отже, виникнення відповідної імунної відповіді організму хазяїна (явище «*enchancement*» [22]). Слабка імунна відповідь або її відсутність може бути, проте, наслідком не тільки слабкої антигенності пухлини або згаданої уявної «імунотолерантності», але може викликатися також і захворюванням імунної системи (природженими або набутими імунodefіцітними станами) і таким чином це може створити сприятливий ґрунт для виникнення злоякісних пухлин [2].

Отже, в таких випадках причиною виникнення пухлини є тимчасово або природжено знижений імунний захист. Цим пояснюється підвищена частота пухлин у дитячому і похилому віці (хоч тут багато пухлин є винятком і істотну роль відіграє також і час експозиції щодо канцерогенних впливів). Знижена бластозна трансформація спостерігалась після операцій (особливо проведених з приводу злоякісних пухлин), що, можливо, вказує на тимчасове ослаблення клітинного імунітету. Це може відігравати роль і в частому післяопераційному утворенні метастазів [53].

Відомо, що при агаммаглобулінемії типу Брутона, при телеангіектазичній атаксії, супроводжуваній відсутністю IgA і атрофією зобної залози, при синдромі Чедіака — Хігані, гранулоцитарній аномалії, пігментному дефекті шкіри, волосся і очей, при синдромах Віскота — Алдріха, супроводжуваному екземою, тромбопенією, зниженою захисною здатністю і пізніше лімфопенією, злоякісні пухлини і лейкемії трапляються досить часто [11]. Збільшення частоти пухлин спостерігається і при імуносупресії, викликаній тривалим медикаментозним лікуванням або антилімфоцитарною сироваткою [36]. При пересадці нирки в семи випадках після пересадки непухлинної з виду нирки у реципієнта виникла пухлина. В двох випадках — після припинення імуносупресії — пухлина разом з метастазами виліковувалась. У реципієнтів (непухлинних) у стані імуносупресії злоякісні лімфопроліферативні захворювання трапляються достовірно частіше [11].

Інгібіція імунореактивності пухлинних хворих. Важко тлумачити спостереження ослабленої імунної реакції у пухлинних хворих. Можливо, що це тільки вторинне явище [26]. Так, при нелікованій гострій лейкемії вміст IgE в сироватці виявився зниженим [45]. Цей факт був підтверджений у братів і сестер осіб, хворих на гостру лейкемію.

Спеціальним гальмуванням захисної системи пояснюється порівняно часто спостережуваний австралійський антиген при злоякісних лімфопроліферативних захворю-

ваннях без запальних явищ у печінці [також інгібовані при злоякісних пухлинних реакціях уповільненого типу, більш насамперед для хвороби Ходжкіна і лікемії імунна реактивність нормальна; утворення антитіл проти пневмококов проти свинки, грипу і салмонел. З дог лейкемії виявлене знижене утворення

Деякі автори вивчали питання зв'язку між пухлинним генезом. Частинна стіше трапляється рак товстої кишки, Але не всі дотримуються такої точки про те, що у осіб, які перенесли тонп пляються зрідка. У тварин видалення лин, але на людях після 419 тимектомії

В зв'язку з антигенними властив домо, що певні штами більш сприйнят вість детермінується генами, які знах локусу HL-A. Виходячи з цього спос: лімфобластозною лейкемією групи HL- такі як HL-A12, W17, W19 достовірно

Імунотерапія. Застосування імуні 1) неспецифічній активній імунотерапії ній неспецифічній імунотерапії, 4) п імунотерапії.

Для неспецифічної активної імунотерапії. Найбільш поширена вакс ендотоксини. Найбільш поширена вакс свідчать дані, за якими серед 750 000 менше, ніж у невакцинованих осіб [10 після інтенсивної хіміотерапії було з цього методу була досягнута більша з 20 хворих вісім ще жили (295—1150 терапію (контроль), загинули [39—43]

На підставі дослідів, проведені терапією, намагались застосувати сога відомо, що вакцина від коклюшу вик скоріше відторгнення трансплантата.

Позитивні результати описані [75 ремісії, досягнутої хіміотерапією, вичу по 0,5 мм протикоклюшної вакцини.

При застосуванні низьких концен наприклад ДНХБ, спостерігали регр тинного рака [40, 41]). Відомий пози очевидно, викликається збільшенням проблемою є вірусне лікування карце ротний перебіг рака шийки матки псл в зв'язку з вірусами ДНК, почасти сано позитивний вплив вірусу М—Р кісних пухлинах [73].

Механізм дії вірусу в усіх випа є викликаний розмноженням вірусу п тинах HE—La.

Більш складна проблема — пи спроби були здійснені в 1902 р. [7], і терапію пухлин інюкуляцією аутологі ву прищеплена хворому пухлина зви або ультрафіолетовим опроміненням, для можливої інактивації вірусу, для

Описане [64] лікування 14 хвор вияжок аутологічних пухлинних кліт результати цього лікування не були д

У деяких випадках гострої лейк венного і внутрішньового введення ац го лікування (преднізолону або цит застосовували сироватку імунізовані

На клінічному матеріалі був з антигенності [7]. При цьому 42 хвор змішані з кролячим гаммаглобуліном стрована регресія пухлини.

ваннях без запальних явищ у печінці [48]. Шкірні алергічні реакції уповільненого типу також інгібовані при злоякісних пухлинах [19, 61]. Слабкий характер шкірно-алергічних реакцій уповільненого типу, більш слабе відторгнення трансплантата характерні насамперед для хвороби Ходжкіна і лімфопроліферативних захворювань [33]. При лейкемії імунна реактивність нормальна; при нелікованому лейкозі виявлена здатність до утворення антитіл проти пневмококових полісахаридів [35], це підтверджено також проти свинки, грипу і салмонел. З допомогою шкірних тестів при хронічній мієлоїдній лейкемії виявлене знижене утворення антитіл [54].

Деякі автори вивчали питання зв'язку між хірургічною екстирпацією лімфатичних органів і пухлинним генезом. Частина дослідників вважають, що після апендектомії частіше трапляється рак товстої кишки, прямої кишки, легень, грудної залози і матки. Але не всі дотримуються такої точки зору [28]. Необгрунтоване також і повідомлення про те, що у осіб, які перенесли тонзилектомію, карциноми вуха — горла — носа трапляються рідко. У тварин видалення зобної залози збільшує частоту виникнення пухлин, але на людях після 419 тимектомій (*Myasth. gr.*) цього не відзначено.

В зв'язку з антигенними властивостями і утворенням пухлини у мишей добре відомо, що певні штами більш сприйнятливі щодо лейкемії [34]. Ця успадкована властивість детермінується генами, які знаходяться на місці H2, що відповідає людському локусу *HL-A*. Виходячи з цього спостереження, обслідували дітей у сім'ях з гострою лімфобластозною лейкемією групи *HL-A*. При цьому було встановлено, що певні групи, такі як *HL-A12*, *W17*, *W19* достовірно трапляються частіше серед цих хворих.

Імунотерапія. Застосування імунології для терапії пухлин, за [66] полягає в: 1) неспецифічній активній імунотерапії, 2) специфічній активній імунотерапії, 3) пасивній неспецифічній імунотерапії, 4) пасивній специфічній імунотерапії, 5) адаптивній імунотерапії.

Для неспецифічної активної імунотерапії насамперед застосовують бактеріальні ендотоксини. Найбільш поширена вакцинація БЦЖ. На користь її протипухлинної дії свідчать дані, за якими серед 750 000 бежежованих осіб лейкемія траплялась на 50% менше, ніж у невакцинованих осіб [10]. При гострій лімфоїдній лейкемії дитячого віку після інтенсивної хіміотерапії було здійснене вакцинування БЦЖ. При застосуванні цього методу була досягнута більша тривалість життя. За останніми даними авторів, з 20 хворих вісім ще жили (295—1150 днів), тоді як 10 дітей, які не одержували імунотерапію (контроль), загинули [39—43].

На підставі дослідів, проведених на тваринах з неспецифічною активною імунотерапією, намагались застосувати *cornebact. parvum* [8], *berdetella pertussis*. Загально-відомо, що вакцина від коклюшу викликає лімфоцитоз, і в дослідях на тваринах прискорює відторгнення трансплантата.

Позитивні результати описані [73] у хворих на гостру лейкемію, яким після повної ремісії, досягнутої хіміотерапією, внутрім'язово вводили один або два рази на тиждень по 0,5 мл протикоклюшної вакцини.

При застосуванні низьких концентрацій для сенсibiliзації контактними алергенами, наприклад ДНХБ, спостерігали регресію шкірних малігном (наприклад, безальноклітинного рака [40, 41]). Відомий позитивний вплив запальних реакцій на пухлини, що, очевидно, викликається збільшенням кількості макрофагів [1]. Теоретично висунутою проблемою є вірусне лікування карцином, починаючи з 1912 р., коли спостерігали зворотний перебіг рака шийки матки після вакцинації від сказу (з 53 випадків у 38 почасті в зв'язку з вірусами ДНК, почасті з РНК — відзначена антинеопластична дія). Описано позитивний вплив вірусу *M—P* (*Molomut—Panious virus L.*) при лейкемії і злоякісних пухлинах [73].

Механізм дії вірусу в усіх випадках точно не вивчений, але найбільш вірогідним є викликаний розмноженням вірусу прямий цитоліз, який «*in vitro*» добре видно на клітинах *HE—La*.

Більш складна проблема — питання активної специфічної імунізації. Перші спроби були здійснені в 1902 р. [7], коли безрезультатно намагались проводити імунотерапію пухлин інюкацією аутологічної пухлинної тканини. При нових спробах знову прищеплена хворому пухлина звичайно якимось чином (наприклад, рентгенівським або ультрафіолетовим опроміненням, формоловим інактивуванням тощо) обробляється для можливої інактивації вірусу, для посилення антигенності пухлини.

Описане [64] лікування 14 хворих на остеогенну саркому зворотним щепленням витяжок аутологічних пухлинних клітин, опромінених ультрафіолетовим промінням, але результати цього лікування не були достовірно кращі, ніж у контролі.

У деяких випадках гострої лейкемії описана [60, 61] повна ремісія після внутрішнього і внутрім'язового введення алогених бластових клітин, без застосування іншого лікування (преднізолону або цитостатичних препаратів). Ці ж автори з успіхом застосовували сироватку імунізованих дітей (2 мл) при менінгеальному лейкозі.

На клінічному матеріалі був застосований глобулін для підвищення пухлинної антигенності [7]. При цьому 42 хворим були прищеплені аутологічні пухлинні клітини, змішані з кролячим гаммаглобуліном, але об'єктивно тільки в одному випадку зареєстрована регресія пухлини.

Всі ці дані суперечать оптимістичним відомостям [9], за якими застосуванням принципу Ландштейнера можна домогтися значного збільшення титру протипухлинних циркулюючих антитіл і регресії пухлини.

Останнім часом при лейкоміях тварин став відомий фермент «зворотна транскриптаза», який відіграє вирішальну роль у викликаній вірусом злоякісній клітинній трансформації. Фермент може бути інактивовані антитілами [67]. Була також виявлена «зворотна транскриптаза» з клітин людської гострої лімфоїдної лейкомії [18]. Досі ще не вирішене питання, чи буде можлива активна імунізація щодо цього ферменту, і якщо так, то чи можна від цього чекати результатів чи то з терапевтичної, чи з профілактичної точки зору.

Пасивна неспецифічна імунотерапія, яка складається з введення гаммаглобуліну або з трансфузії, крім підвищеного захисту від інфекції, не становить ніякої переваги.

Пасивна специфічна імунотерапія при гострій лейкомії могла б бути проведена антилімфоцитарною сироваткою або її фракцією G і M. Відокремлення цитостатичних антитіл від тих, що сприяють росту пухлини, та викликають згадане явище («*enchancement*») — неможливе. Наступним обмежуючим фактором є те, що з допомогою бластоз з малою антигенністю в гетерологічній системі не можна домогтися високих титрів антитіл. Антитіла, що утворюються проти неспецифічних компонентів застосованих антигенів, вищі за своїм титром, ніж у згаданих антитіл. В діагностичній частині було відзначено, що у осіб, які мають контакт з лейкомічними хворими, можна виявити специфічні антитіла методом мембранної флюоресценції. У хворих була досягнута тимчасова ремісія сироваткою контактних осіб і дітей, які перебували в стадії ремісії [35].

Нарешті, слід спинитися на адаптивній імунотерапії, яка означає введення хворому чужих імунокомпетентних клітин, здатних давати реакцію. Трансфузією лімфоцитів (приблизно 1×10^7 клітин) навіть у людини вдавалося домогтися повних, але дуже коротких ремісій. Позитивні, але так само нетривалі результати були досягнуті введенням клітин хронічної мієлоїдної лейкомії: з 20 випадків у п'яти — лімфобластозної і в двох — мієло- або монобластозної лейкомії настала повна ремісія. При цьому ступінь ремісії був прямо пропорційний ступеню реакції «*graft versus host*» [59].

Більш міцного результату можна було б чекати від трансплантації кісткового мозку. Заздалегідь для сприяння заживленню кісткового мозку і для можливого максимального знищення лейкомічних клітин провадиться смертельне рентгенівське опромінення. Деякі намагаються досягти такого ефекту застосуванням великої дози циклофосфаміду. Описана [43] спроба пересадки кісткового мозку в 24 випадках (причому в 17 випадках кістковий мозок прижився). Приживлення кісткового мозку легше в тих випадках, коли у реципієнта наявна аплазія кісткового мозку. Цікаво, що з точки зору приживлення трансплантата збір тканинних антигенних груп (HLA) не є вирішальним. Проте при збігу груп реакція «*graft versus host*» настає зрідка. При хворобі Ходжкіна успішно була пересаджена зародкова зобна залоза, і цей метод був рекомендований і для лікування гострої лейкомії. Хворим на злоякісну меланому в гострій стадії через 48 год після невеликої дози мелфалану внутрішньо вводили суспензію алогенних селезінкових клітин. Попереднім введенням мелфалану автори намагалися домогтися у реципієнта імунодепресії, оскільки клітини, одержані із здорової селезінки, з точки зору сумісності, були досліджені тільки щодо груп крові ABO і Rh. У трьох з чотирьох хворих лікування викликало чотири—шеститижневу регресію пухлини. У двох хворих була застосована ксеногенна клітинна суспензія, одержана з брижового лімфатичного вузла такої свинки, якій заздалегідь внутрішньочеревинно прищепили пухлину реципієнта. В обох випадках слідом за лікуванням спостерігався значний пухлинний некроз. Деякі автори [60] намагалися здійснити пасивну імунотерапію іншим шляхом, зв'язуванням гуморального і клітинного захисту. Вони гадали, що при лейкомії в стадії повної гематологічної ремісії в крові хворих є захисні речовини або імунокомпетентні лімфоїдні клітини. Тому вони через один—півтора місяці після початку ремісії кожні два тижні брали по 100—200 мл плазми або лейкоцитів від хворих і, починаючи з четвертого — п'ятого вилучення крові, здійснювали вливання хворому старого матеріалу, який зберігали при температурі -70°C . Цим вони домагалися подовження ремісії [60].

Отже, імунологічні дослідження експериментальних пухлин привели до численних позитивних результатів, тоді як наші знання з цієї проблеми щодо людини тільки починають набувати більш конкретної форми, а деякі позитивні результати імунотерапії людини ще не дістали чіткого пояснення. Гадають, що розв'язання терапії пухлин і лейкомії можливе через імунологію та імуофармакологічні методи терапії хворих на рак та інші злоякісні новоутворення.

Література

1. Alexander P. Prospects for immunotherapy of cancer: experience in experimental systems. — Brit. Med. J., 1970, 4, 484—486.
2. Allison A. C. Potentiation of viral carcinogenesis by immunosuppression. — Brit. Med. J., 1970, 4, 5732, 419—420.

3. Augustin R., Redges A. P. I. Garnham, Pierce and Roitt Immunology. — Oxford, 1968.
4. Augustin R., West C. R., Sower A. C. The effect of altered charge, cell viability and immunogenesis. — Perugis Univ. Press, 1970.
5. Burchenal I. H. Formal discussion of acute leukemia. — Cancer Res., 1967, 27, 2363—2367.
6. Burke I. F. Induced immunology. — Cancer Res., 1967, 27, 2363—2367.
7. Cunningham T. J., Olson K. Induced cancer with active immunization. — Cancer Res., 1967, 27, 2363—2367.
8. Currie G. S., Bagshawe I. parvum and chemotherapy in p. — Brit. Med. J., 1970, 4, 541—544.
9. Czajkowski N. P., Rosenberg A. of active immunisation to autolysis. — Brit. Med. J., 1970, 4, 905—909.
10. Davignon L., Lemonde P. and leukaemia mortality. — Lancet, 1970, 2, 420—422.
11. Doll R., Kinlen L. Immunology. — Brit. Med. J., 1970, 4, 420—422.
12. Dore I. F., Motta R., Marsh leukaemic cells, and antibody in. — Brit. Med. J., 1970, 4, 7531, 1396—1398.
13. Fibl M. M. In: Chemo- und Immuntherapie. — Ed. Stacher A. und Boltzman L. — Wien, 1970, 95, 36, 1810—1815.
14. Eilber F. R., Morton D. L. wing. — Cancer, 1970, 25, 2, 362.
15. Fairley G. H. Evidence for a melanoma and acute leukaemia. — Brit. Med. J., 1969, 4, 56.
16. Fisherman E. W. Does the. — Brit. Med. J., 1960, 3, 74—78.
17. Gallmeier W. M., Bertram chorionepithelioma: Zytostatika. — Wschr., 1970, 95, 36, 1810—1815.
18. Gallo R. C., Stringer S. human acute leukaemic cells. — Brit. Med. J., 1969, 4, 56.
19. Garrioch D. B., Good R. A. with non-lymphoid tumours. — Brit. Med. J., 1969, 4, 56.
20. Guyer R. I., Growther D. mia. — Brit. Med. J., 1969, 4, 56.
21. Graw R. C., Herzig G. P. reaction complicating NL-A. — Brit. Med. J., 1970, 2, 7862, 1053—1055.
22. Hellström K. E., Hellström K. E. Tumors in human or animal host. — Lancet, 1969, 2, 7618, 4.
23. Hellström K. E., Klein G. I. tumors in human or animal host. — Lancet, 1969, 2, 7618, 4.
24. Hirschhorn K., Fudenbergens. — Lancet, 1969, 2, 7618, 4.
25. Hitzig W. H. In: Chemo- und Immuntherapie. — Ed. Stacher A., Boltzman L. — Wien, 1970, 95, 36, 1810—1815.
26. Ice-Szabados T. et al. — Ann. N.Y. Acad. Sci., 1968, 157, 1—10.
27. Jehansson S. G., Mellblom preschool children with s. — Brit. Med. J., 1968, 1, 11.
28. Kessler I. I. Lymphoid tissue. — Brit. Med. J., 1970, 2, 3, 510—522.
29. Keast D. Immunosurveillance. — Brit. Med. J., 1970, 4, 484—486.
30. Kemeny P., Köteles G., N. kaemia. — Orv. Hetilap., 1968, 111, 1—10.
31. Klein G., Oettingen H. F. Tumors in human or animal host. — Lancet, 1969, 2, 7618, 4.
32. Klein G. Immunological factors. — Brit. Med. J., 1970, 2, 3, 510—522.
33. Kohout I. In: Chemo- und Immuntherapie. — Ed. Stacher A., Boltzman L. B. — Wien, 1970, 95, 36, 1810—1815.
34. Koldonsky P. In: Recent research in antigen. — Springer Verl., N. Y., 1968, 1—10.

3. Augustin R., Redges A. P. Immunity mechanisms in *Eimeria meleagridis*: in Garnham, Pierce and Roitt Immunity to Protozoa, Oxford, Blackwell, 1963, 296—335.
4. Augustin R., West C. R., Sparshott S. M., Chandradasa K. D., Brewer A. C. The effect of alterations in tumour cell surface topography on surface charge, cell viability and immunogenicity, in severe immunity and tolerance in oncogenesis. Perugia Univ. Press, 1970.
5. Burchenal I. H. Formal discussion: long-term survival in Burkitt's tumor and in acute leukemia. — Cancer Res., 1967, 27, 120, 1, 2616—2618.
6. Burke I. F. Induced immunologic response to tumors. — Cancer. Res., 1969, 29, 12, 2363—2367.
7. Cunningham T. J., Olson K. B., Laffin R., Horton J. Treatment of advanced cancer with active immunization. — Cancer, 1969, 24, 5, 932—937.
8. Currie G. S., Bagshawe K. D. Active immunotherapy with corynebacterium parvum and chemotherapy in murine fibrosarcomas. — Brit. Med. J., 1970, 1, 5695, 541—544.
9. Czajkowski N. P., Rosenblatt M., Wolf P. L., Vazoner I. A new method of active immunisation to autologous human tumour tissue. — Lancet, 1967, 2, 7522, 905—909.
10. Davignon L., Lemonde P., Robillard P., Frappier A. BCG vaccination and leukaemia mortality. — Lancet, 1970, 2, 7674, 638—648.
11. Doll R., Kinlen L. Immunosurveillance and cancer: epidemiological evidence. — Brit. Med. J., 1970, 4, 420—422.
12. Dore I. F., Motta R., Marholev L., Hrsak I. et al. New antigens in human leukaemic cells, and antibody in the serum of leukaemic patients. — Lancet, 1967, 2, 7531, 1396—1398.
13. Fibl M. M. In: Chemo- und Immuntherapie der Leukosen und malignen Lymphome. Ed. Stacher A. und Boltzman L. Wien, Bohmann Verl., 1969, 50—55.
14. Eilber F. R., Morton D. L. Impaired immunologic reactivity and recurrence following. — Cancer, 1970, 25, 2, 362—367.
15. Fairley G. H. Evidence for antigenicity in human tumours with reference to both melanoma and acute leukaemia. — Brit. Med. J., 1970, 4, 5733, 483—484.
16. Fisherman E. W. Does the allergic diathesis influence malignancy? — J. Allergy, 1960, 31, 74—78.
17. Gallmeier W. M., Bertrams J., Kuwert E., Schmidt C. G. Regression des chorionepithelioms: Zytostatikawirkung und oder Immunreaktion? — Dtsch. Med. Wschr., 1970, 95, 36, 1810—1815.
18. Gallo R. C., Stringner S. Y., Ting R. C. RNA Dependent DNA Polymerase of human acute leukaemic cells. — Nature, 1970, 228, 5275, 927—929.
19. Garrioch D. B., Good R. A. Gatti. Lymphocyte response to P. H. A. in patients with non-lymphoid tumours. — Lancet, 1970, 1, 7647, 618—619.
20. Guyer R. I., Growther D. Active immunotherapy in treatment of acute leukaemia. — Brit. Med. J., 1969, 4, 5680, 406—407.
21. Graw R. C., Herzig G. P., Rogentine G. N., Yanke R. A. Graft-versus-host reaction complicating NL-A matched bone-marrow transplantation. — Lancet, 1970, 2, 7862, 1053—1055.
22. Hellström K. E., Hellström I. Hospital Practice, 1949, 5, 45—54.
23. Hellström K. E., Klein G. Immunologic factors involved in the growth of primary tumors in human or animal hosts. — Cancer Res. 1969, 29, 9, 1741—1746.
24. Hirschhorn K., Fudenberg H. H. cit.: Viza D. C. et al. Leukaemia antigens. — Lancet, 1969, 2, 7618, 493—494.
25. Hitzig W. H. In: Chemo- und Immuntherapie der Leukosen und malignen Lymphome. Ed. Stacher A., Boltzman L. Wien, 1969, 471—497.
26. Ice-Szabados T. et al. — Ann. Imm. Hung., 1968, 11, 165, 171—182.
27. Jehansson S. G., Mellbin T., Vahlquist B. Immunoglobulin Level in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). — Lancet, 1968, 1, 1118—1121.
28. Kessler I. I. Lymphoid tissues in neoplasia. A Pilot study and review. — Cancer, 1970, 25, 3, 510—522.
29. Keast D. Immunosurveillance and cancer. — Lancet, 1970, 2, 7675, 710—712.
30. Kemeny P., Köteles G., Nagy L., Hodosi J. Burkitt-tumor utánczó akut leukaemia. — Orv. Hetilap., 1968, 109, 44, 2435—2438.
31. Klein G., Oettingen H. F. Immunologic factors involved in the growth of primary tumors in human or animal hosts. — Cancer Res. 1969, 29, 9, 1741—1746.
32. Klein G. Immunological factors affecting tumour growth. — Brit. Med. J., 1973, 4, 5732, 418—418.
33. Kohout I. In: Chemo- und Immuntherapie der Leukosen und malignen Lymphome. Ed. Stacher A., Boltzman L. Bohmann Verl., Wien, 1969, 520.
34. Koldonsky P. In: Recent results in cancer research: Tumor specific transplantation antigen. Springer Verl., N. Y., 1969, 78—93.

35. Kornhuber B., Wilhelm G. In: Chemo- und Immuntherapie der Leukosen und malignen Lymphome. Ed. Stacher A., Beltzmann L., Bohmann Verl., Wien, 1969, 505.
36. Kyle R. A., Pierre R. V., Bayrd E. D. Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 121, 1122—1125.
37. Logan I., Sacker D. The incidence of allergic disorders in cancer. — *New Zeal. Med. J.*, 52, 210 (1953).
38. Mackay W. D. The incidence of allergic disorders and cancer. — *Brit. J. of Cancer*, 1966, 20, 3, 434—437.
39. Mathe G., Amiel I. L., Dore I. F. Les neoantigens des cellules cancéreuses et leurs significations. — *Rev. franc. etud. Clin. biol.*, 1968, 13, 10, 937—940.
40. Mathe G., Amiel I. L., Schwarzenberg L., Schneider et al. Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. — *Lancet*, 1969, 1, 7597, 697—699.
41. Mathe G. Approaches to the immunological treatment of cancer in man. — *Brit. Med. J.*, 1969, 4, 5674, 7—10.
42. Mathe G. Immunological treatment of leukaemias. — *Brit. Med. J.*, 1970, 4, 5733, 487—488.
43. Mathe G. In: Recent results in cancer res. Advances in the treatment of acute (blastic) leukemias. Ed. Mathe G. Springer Verl., Berlin—Heidelberg—New York, 1970, 179 S.
44. Mancini G., Carbonara A. O., Heremans I. F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. — *Immunochemistry*, 1965, 2, 3, 235—254.
45. Mekelvey E., Carbone P. P. Serum immune globulin concentration in acute leukemia during intensive chemotherapy. — *Cancer*, 1965, 18, 10, 1292—1296.
46. Nadler S. H., Moore G. E. Response to injection of cultured human tumor cells. — *Arch. Surg.*, 1970, 100, 3, 244—248.
47. Nordbring F., Hogman C. F., Johansson S. G. O. Serum immunoglobulin levels in the course of acute pneumonia. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1969, 1, 99—112.
48. Nowoslawski A., Brzosko W. J., Madalinski K., Krawczynski K. Cellular localisation of australian antigen in the liver of patients with lymphoproliferative disorders. — *Lancet*, 1970, 1, 7645, 494—497.
49. Ogilvie B. M. Reagin-like antibodies in animals immune to helminth parasites. — *Nature*, 1964, 204, 4953, 91—92.
50. Ogilvie B. M. Reagin-like antibodies in rats infected with the nematode parasite *nippostrongylus brasiliensis*. — *Immunology*, 1967, 12, 2, 113—131.
51. Orbach-Arbouys S. Rupture de la tolerance immunitaire par certains cytostatiques utilisés en chimiothérapie anticancéreuse. — *Rev. Franc. etud. Clin. Biol.*, 1969, 13, 10, 1014—1016.
52. Pakemaster, cit.: Klein G., Oettgen H. F. Immunologic factors involved in the growth of primary tumors in human or animal hosts. — *Cancer Res.*, 1969, 29, 9, 1741—1746.
53. Park S. K., Brody J. I., Wallace H. A., Blakemore W. S. Immunosuppressive effect of surgery. — *Lancet*, 1971, 1, 7689, 53—55.
54. Pataki Alvi A., Arpad G., Kornel S., Gabriella B. A humoralis es a cellularis typusu immun-vedekes vizsgalata leukaemia- bam es myelofibrosisban. — *Orv. Hetilap.*, 1970, 111, 49, 2899—2904.
55. Powles, cit.: Fairley G. H. Evidence for antigenicity in human tumours with reference to both melanoma and acute leukaemia. — *Brit. Med. J.*, 1970, 4, 5733, 483—484.
56. Ringebach G. Premiers implantations de thymus foetal pour maladie de Hodgkin. — *Presse Med.*, 1970, 78, 11, 506—506.
57. Rowa D. S. Radioactive single radial diffusion: a method for increasing the sensitivity of immunochemical quantification of proteins in agar gel. — *Bull. WHO*, 1969, 40, 613—616.
58. Schwarzenberg L., Mathe G., Schneider M., Amiel I. L., et al. Attempted adoptive immunotherapy of acute leukaemia by leukocyte transfusions. — *Lancet*, 1966, 2, 7459, 365—368.
59. Shuler D. Tumors and immunity. — *Hungarian Pharmacotherapy*, 1972, 3, 83—91.
60. Skurkovich S. V., Makhnova L. A., Reznichenko F. M. Treatment of children with acute leukemia by passive cyclic immunization with autoplasm and autoleukocytes operated. — *Blood*, 1969, 33, during the remission period, 2p1, 186—197.
61. Southam Ch. M. The immunologic status of patients with nonlymphomatous cancer. — *Cancer Res.*, 1968, 28, 7, 1433—1440.
62. Sparshott S. M., Jones F. M., Augustin R., Brewer A. C. Lack of immune competence in non-debilitated cancer patients (in preparation).
63. Stewart, cit.: Klein G., Oettgen H. F. Immunologic factors involves in the growth of primary tumors in human or animal hosts. — *Cancer Res.*, 1969, 29, 9, 1741—1746.

64. Sutton R. N., Bishun N. F. studies in first-degree relatives of J. Haematol., 1969, 17, 1, 113—11
65. Symes M. O., Riddell A. G. In cells in the treatment of maligna
66. Symes M. O. Immunological pro Soc Med., 1970, 63, 2, 135—136.
67. Todaro G. I. et al. Nature, 1970
68. Ure D. M. I. Negative associatio 14, 2, 51—54.
69. Vándor F., Barla-Szabo L., tösege magyarországon. Orvosi I
70. Viza D. C., Bernard-Degan gens. Lancet, 1969, 2, 7618, 493—
71. Walford R. L., Finkelstei childhood leukaemia in relation 1970, 225, 5231, 461—462.
72. Webb B. E. m Smith C. F. G. 7658, 1206—1208.
73. Wilhelm G. Kornhuber B. malignen Lymphome. Ed. Stache 519.
74. Wilson R. I. M., Bloch K. I. F with the nematode, nippostrongy

Центральна науково-дослід
алергологічна лабораторія АМН СР

64. Sutton R. N., Bishunf N. F., Soothill J. F. Immunological and chromosomal studies in first-degree relatives of children with acute lymphoblastic leukaemia. *Brit. J. Haematol.*, 1969, 17, 1, 113—119.
65. Symes M. O., Riddell A. G., Immelman E. I. et al. Immunologically competent cells in the treatment of malignant disease. *Lancet*, 1969, 1, 1054—1056.
66. Symes M. O. Immunological problems in the treatment of malignans disease. *Proc. Soc. Med.*, 1970, 63, 2, 135—136.
67. Todaro G. I. et al. *Nature*, 1970, 228, 609—618.
68. Ure D. M. I. Negative association between allergy and cancer. *Scot. Med. J.*, 1969, 14, 2, 51—54.
69. Vándor F., Barla-Szabo L., Ravasz L. Burkitt-tumor előfordulásának lehe-tősege magyarországon. *Orvosi Hetilap.*, 1969, 110, 26, 1501—1503.
70. Viza D. C., Bernard-Degani O., Bernard Cl., Harris R. Leukaemia anti-gens. *Lancet*, 1969, 2, 7618, 493—494.
71. Walford R. L., Finkelstein S., Neerhout R., Konrad P. et al. Acute childhood leukaemia in relation to the NL-A human transplantation genes. *Nature*, 1970, 225, 5231, 461—462.
72. Webb B. E. m Smith C. F. G. Viruses in the treatment of cancer. *Lancet*, 1970, 1, 7658, 1206—1208.
73. Wilhelm G. Kornhuber B. In: Chemo- und Immuntherapie der Leukosen und malignen Lymphome. Ed. Stacher A., Boltzmann L. Nohmann Verl., Wien, 1969, 501—519.
74. Wilson R. I. M., Bloch K. I. Homocytotropic antibody response in the rat infected with the nematode, *nippostrongylus brasiliensis*. *J. Immunol.*, 1968, 100, 3, 622—628.

Центральна науково-дослідна
алергологічна лабораторія АМН СРСР, Москва

Надійшла до редакції
10.VIII 1975 р.