

Semenov A.V. Medicosocial features of a transport craniocerebral trauma at definition of weight of damages // Український медичний альманах. – 2003. – Том 6, №1. – С.112-115.

1462 cases of a brain injury are investigated which has arisen as a result of road and transport incidents. More often craniocerebral trauma (CCT) is received by the persons in the age of 15 - 44 years, that makes 68,6 % all injured. The attitude of the injured persons of a male to female makes 1,9: 1. At road and transport incidents determining is its easy form - concussion of a head brain (70,38 %), less often - bruise of a head brain (19,22 %) and it pressing (10,40 %). In most cases victims are the pedestrians (54,79 %), and the drivers and passengers who have received CCT meet in an identical proportion (21,00 % and 24,21 % - accordingly). Taking into account heavier forms of a CCT at road and transport incidents, received by the passengers of vehicles, more careful inspection of the injured for specification of character of damages is necessary. The knowledge of medico-social structure of the injured with transport CCT allows correctly to be guided at realization of medicolegal examinations.

Key words: medicolegal examination, craniocerebral trauma.

Надійшла 10.12.2002 р.

УДК 616-006.6-085.373.3

© Сенютювич Р.В., Олійник Е.В., 2003

МОНОКЛОНАЛЬНІ І БІМОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА В ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ Сенютювич Р.В., Олійник Е.В.

*Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Сенютювич Р.В.)
Буковинська державна медична академія*

Ключові слова: рак, моноклональні антитіла, бімоноклональні антитіла.

До початку 80-х років більша частина моноклональних антитіл була виключно мишиного походження. Таким чином, вони на 100% склалися з білків, які властиві мишам. При клінічному застосуванні цих препаратів у людини виникали "людські антимишині антитіла" (НАМА). Ці антитіла зв'язували моноклональні антитіла, які вводилися в організм людини з лікувальною метою і, таким чином, нейтралізували їх дію. При цьому нерідко відбувалися алергічні реакції, які заважали проведенню терапії антитілами. Крім того, час перебування циркулюючих мишиних антитіл в людському організмі значно менший, ніж людських антитіл. В останній час за допомогою генетичних маніпуляцій вдалося частково гуманізувати ці мишині антитіла.

Rituximab

Химерні антитіла або "анти-CD-20 МоАК Rituximab" складаються з постійних людських областей або регіонів і варіабельних регіонів миші, при цьому мишині антитіла зв'язуються з мішенями. Ця конструкція містить менше амінокислотних залишків, які імунна система людини могла б розпізнати, як чужорідний матеріал. Після багатьох внутрішньовенних ін'єкцій ретуксимаба у хворих не проходить утворення антитіл до цих моноклональних глобулінів. Розроблений препарат гуманізованих моноклональних антитіл даклізумаб (Daclizumab) - в ньому є частина антитіл, які використовуються для зв'язування антигену і які походять від мишей (CDRs - Complementarity determining regions – додатково визначаючий регіон), інші амінокислотні залишки відповідають людським антитілам. Ця гуманізована конструкція є найменш імуногенною. Крім того, химерні гуманізовані антитіла мають ще одну перевагу – вони містять людський Fc регіон, що веде до активної активації комплементу.

Моноклональні антитіла 17-1А при раку товстої кишки Панорекс – Panorex

Мишині моноклональні антитіла 17-1А (панорекс) спрямовані проти СО-17-1А антигену, який виявляють на поверхні клітин аденокарциноми, а

також нормальних епітеліальних клітин. Дослідження, проведені в Азії на 189 пацієнтах з колоректальним раком в стадії ДС після радикальної резекції (R0), показали, що його введення зменшувало ризик віддаленого метастазування, покращувало загальне виживання хворих і зменшувало летальність [18].

90 хворих склали контрольну групу, іншим 99 пацієнтів через 2 тижні після операції вводили 17-1А по 50 мг в день, потім 4 рази по 100мг в 15-17-22-23 дні. Таке лікування зменшило рівень віддаленого метастазування, однак частота локальних рецидивів залишилася сталою. Це говорить про те, що антитіла 17-1А зв'язуються в основному з циркулюючими клітинами після операції, в той час як їх дія в операційному полі практично неефективна. Постає однак питання, чи результати ад'ювантного лікування препаратом 17-1А мають перевагу перед хіміотерапією, чи слід його використовувати в комбінації з хіміопрепаратами. Сьогодні проводяться рандомізовані дослідження панорексу при колоректальних раках в стадії Duke-C. Досліджуються його ефективність порівняно з 6 циклами 5-фторурацилу по 425 мг на 1м² та лейковорину 25 мг на 1м².

Моноклональні антитіла CD-20 при неходжкінських лімфомах – препарат мабтера – Mabthera

Це друге покоління химерних моноклональних антитіл CD-20. Антитіла CD-20 знаходяться на В-лімфоцитах. Майже 95% всіх В-клітин при неходжкінських лімфомах експресують цей білок [20]. Він відсутній на поліпотентних стовбурових клітинах і незрілих В-попередниках, а також на плазматичних клітинах.

Рітуксимаб після зв'язування з клітиною індукує апоптоз. CD-20 антиген впливає на функцію кальцієвого каналу. Після зв'язування антитіла з антигеном цей канал неселективно відкривається, іони Ca без перешкод переходять в клітину. Різке підвищення концентрації Ca веде до апоптозу клітин [23]. Дія препарату відбувається також за іншими механізмами – комплемент-зумовленим

лізисом та клітинно-зумовленою цитотоксичністю. В клінічне дослідження було включено 166 хворих з фолікулярними лімфомами в (стадії III-IV). Рітуксімаб давали протягом 4-х тижнів по 375 мг на 1м^2 . У 44% лікованих хворих одержана часткова, 6% – повна ремісія. Середня тривалість ремісії складала 12 місяців. Токсичні прояви виникали дуже рідко. Під час першої інфузії нерідко виявлялись грипоподібні прояви: гарячка, блювота. Але з наступних інфузій переносилися дуже добре. Однак при лікуванні хворих з периферичними лімфомами або CLL описані важкі побічні дії цього препарату у вигляді так званого цитокірінлізинг-синдрому [14]. Після повторних інфузій антитіл наступало зниження тиску, зниження тромбоцитів під дією трансаміназ. Хворі повинні починати лікування рітуксімабом при рівні лейкоцитів 5×10^9 [3, 22].

СНОР - рітуксімаб комбінована терапія

Механізми дії рітуксімаба і цитостатиків в схемі СНОР не співпадають. Показана добра толерантність такої комбінованої терапії (6 циклів СНОР і 6 інфузій рітуксімаба) при фолікулярних лімфомах.

Незважаючи на те, що цитостатики викликають нейтропенію, а рітуксімаб зменшує кількість В-лімфоцитів, у лікованих хворих не спостерігали збільшення числа інфекційних ускладнень.

При застосуванні моноклональних антитіл частота ремісій складає більше 30% [5].

Моноклональні анти- Her- 2 антитіла при лікуванні раку молочної залози – препарат герцептін

Це гуманізовані антитіла, випускають під назвою трастизумаб або герцептін. Вони зв'язуються з рецептором 2-протеїну епідермального фактору росту Her-2 або Her-2/neu. Нормальні епітеліальні клітини мають на своїй поверхні молекули Her-2 в невеликій кількості, в той час як на клітинах біля 1/3 всіх пухлин молочної залози є цей антиген [7]. При плануванні терапії цим препаратом потрібно визначити густину Her-2 рецепторів на ракових клітинах. В США трастизумаб застосовується для лікування рецидивуючих раків молочної залози в комбінації з таксоллом.

Застосування трастизумабу з антрациклінами при метастазах раку молочної залози призводить до кардіальної токсичності [19].

Моноклональні анти- CD- 52 антитіла при лейкозах (кампат-1H – Campath-1H)

Кампат-1H з'єднується з антигеном CD-52, який експресується на В-і Т лімфоцитах, а також на всіх клітинах лейкозу (CLL).

Основними механізмами дії цих антитіл є клітинна цитотоксичність і комплемент-зумовлений лізис. Перші дослідження показали ефективність цих антитіл у хворих, які до того не були ліковані цитостатиками, а також у хворих, резистентних до флударабіну [15,16]. Загалом процент ремісії при застосуванні кампат-1H імунотерапії склав до 42%.

Проблеми і перспективи специфічної терапії антитілами

Найкращі результати селективної терапії моноспецифічними антитілами одержані при злоякісних гематологічних захворюваннях. Злоякісні клітини при лейкоміях експресують специфічні антигени, які в незначній мірі є на здорових клітинах.

Таким чином, перехресні реакції із здоровими тканинами, а, в результаті, побічна дія цих препаратів спостерігається рідко. Внутрішньовенне введення препаратів полегшує їх контакт із злоякісними пухлинами, оскільки злоякісні клітини знаходяться в кістковому мозку або в лімфатичних вузлах, які добре кровопостачаються. Мінімальні залишкові явища хвороби після попередньої цитостатичної терапії, є показаннями до проведення пасивної імунотерапії.

Біспецифічні моноклональні антитіла (Ві-МОАК)

Це імунокон'югати, які містять зв'язки для 2 різних антигенів. При цьому з'являється можливість зв'язати імунні ефекторні клітини через антитіла із злоякісними клітинами і досягнути їх лізису. Як ефекторні клітини використовують Т-лімфоцити, NK-клітини, моноцити/макрофаги і дендритні клітини.

Важливим досягненням є створення конструкцій бімоноклональних антитіл, які спрямовані на антигени пухлин і проти так званого Prodrug-converting ензимів (процитостатик-конвертуючі ензими). Наприклад, розроблені моноклональні антитіла, які з'єднуються з лужною фосфатазою, яка у великих кількостях є в пухлині. При цьому процитостатик мітоміцин-фосфат або етопозид-фосфат переводиться саме в клітині пухлини і перетворюється в активну метаболічну форму. Безпосередньо близько до пухлинних клітин створюється висока концентрація цитостатиків.

Виробництво і шляхи дії біспецифічних моноклональних антитіл

Біспецифічні моноклональні антитіла можна створити шляхом біохімічного зв'язування двох різних моноклональних антитіл. Це відбувається через соматичне злиття моноклональних антитіл або їх Fab-фрагментів, через злиття двох гібридів рекомбінантним шляхом. Моноклональні антитіла спрямовані проти таких антигенів, як CD-3, CD-16, CD-28, CD-32, CD-64, CD-89, ці антигени розпізнаються однією частиною бімоноклональних антитіл. Більшість бімоноклональних антитіл з'єднується і впливає на Т-лімфоцитах на антиген-розпізнаючий рецептор з CD-3 комплексом, це веде до активації Т-клітин, які знаходяться в спокої. Вони перетворюються в цитотоксичні клітини і це сприяє лізису злоякісних клітин.

Для того, щоб збільшити цитотоксичну активність, застосовують коштимуляцію. Ці додаткові сигнали можна одержати, застосовуючи цитокіни, інтерлейкін-2 або стимуляцію через антиген CD- 28. Антиген CD-28- це мембранозв'язана адгезивна молекула, яка виступає як рецептор для лігандів на антиген- презентуючих клітинах: В7-1, В7-2, В7-3. Поєднання TAPP-комплексу і CD-28 з клітинами- мішенями активує Т- клітини, що знаходяться в спокої і призводить до посиленого специфічного цитолізу. В експериментах на тваринах вдалося показати Т-клітинний лізис алогенних злоякісних клітин з допомогою бімоноклональних антитіл проти антигену CD-3 з різними варіантами HLA-DR-антигенів. Ще кращі результати досягнуті за допомогою коштимуляції Т- клітин з анти-CD-28 антитілами і біспецифічними антитілами CD-3, CD-19 [1]. В таблиці представлені ефекторні клітини і відповідні імунomodulators, які застосовуються в терапії бімоноклональними антитілами.

Таблиця. Біомоноклональні антитіла, ефекторні клітини і додаткові медіатори їх активації [22]

Ефекторні клітини	Мішені – молекули ефекторних клітин	Активуючі медіатори (CD-28, МоАК і Ві-МоАК, ІЛ-2)
Т-клітини	CD3	ІЛ-2
Клітини	CD16	GM-CSF
Моноцит/макрофаги	CD64	–
Дендритні клітини	CD64	–
Гранулоцити	CD64, CD89	G-CSF

Неходжкінські лімфоми

Перші клінічні дослідження у хворих з біомоноклональними антитілами CD-3хCD19 показали, що при їх введенні хворим спостерігається гарячка, середні ступені тромбоцитопенії, причому максимально переносиму дозу не вдалося досягнути в жодного пацієнта [7]. При цьому спостерігали тимчасове зменшення величини уражених лімфовузлів. Клінічні дослідження вказують на те, що активність такої терапії може бути підвищена за допомогою інтерлейкіну [8]. В клініці внутрішніх захворювань університету Кельну були проведені дослідження у I фазі: з моноклональними антитілами CD-3хCD19 у комбінації з костимулюючими CD-28-антитілами. 10 хворих з рецидивуючими злоякісними неходжкінськими лімфомами одержували цей препарат інтралімфатично або інтрамурально. Терапія переносилася дуже добре, у 4 із 9 хворих відмічено стабільний перебіг захворювання (Winkler et al, 1999). В інших клінічних дослідженнях лікували 5 хворих з В-клітинними лімфомами. Щотижня протягом 6 тижнів їм вводили в/в препарат з Fab-фрагментами, які направлені проти різних епітопів CD-22 антигену і до яких, як клітинна отрута, додавався сапорін [10]. Побічні дії лікування: міалгія, гарячка, слабкість. Всі пацієнти відмічали швидке, але короткотривале зменшення розмірів пухлини протягом 4 тижнів.

Ходжкінські лімфоми

Для лікування ходжкінських лімфом були розроблені біомоноклональні антитіла HRS-3/A9, які направлені проти НК клітинного антигену CD-16 і проти CD-30 антигену на клітинах Рід-ІІІгенберга.

Біомоноклональні антитіла - CD16хCD-30 виявили специфічний лізис людських клітинних ліній CD-30 [17]. Проліковані 15 хворих з резистентними ходжкінськими лімфомами. Збільшення дози до 64 мг на 1 м² хворі переносили добре. Побічна дія виявлялась у вигляді гарячки, болю в ділянці уражених лімфатичних вузлів. Спостерігалось як повні, так і часткові ремісії [11].

Біомоноклональні антитіла при солідних пухлинах (гліоми)

У 1990 році опубліковані повідомлення [18] про застосування біомоноклональних антитіл, які склалися з анти-CD-3 та антигліомних ділянок. 10 хворих лікувались додатково лімфокін-активованими (ЛАК) клітинами, які до того були інкубовані з біомоноклональними антитілами. У 4 хворих була виявлена регресія пухлин, у 4 інших хворих після операції теж була показана ерадикація злоякісних пухлин. Порівняно з тими 10 пацієнтами, які одержували тільки ЛАК-клітини, – біомоноклональні антитіла проявляли переваги. Ця терапія переноситься хворими добре і гарячка виникла тільки у 10% хворих.

Карциноми яєчників

В одному із досліджень [2] хворим інтраперитонеально вводили Т-лімфоцити, які були інкубовані з К-2 і Ві-МоАК ОС/TR. У всіх пацієнтів розвинулось НАМА. У 5 хворих із 10 спостерігали повні ремісії і у 3 із 13 – часткові. У другому дослідженні [4] спочатку хірургічним шляхом про-

дили зменшення (редукцію) пухлин, а in vitro інактивували Т-лімфоцити, які були навантажені біомоноклональними антитілами ОС/TR, і вводили ІЛ-2. У першій групі хворих пацієнти додатково одержували ОС/TR (Fav) інтраперитонеально та ІЛ-2. Побічна дія проявлялась гарячкою, нудотою, слабкістю. У 21 з 30 пацієнтів розвинулось НАМА. Спостерігалися 3 повні і 3 часткові ремісії, у інших хворих - стабільний перебіг хвороби.

Her-2/neu позитивні пухлини

Інші біомоноклональні антитіла як МДХ-210, які направлені на CD-64 рецептор (FC у RI) і онкоген-протеїн-продукт, Her-2/neu досліджували у жінок з поширеними карциномами молочної залози і яєчників. Побічна дія препаратів: гарячка, втома, гіпотонія при дозі 10 мг/м². Тільки у однієї з 10 хворих виявлена часткова ремісія. Гуманізована версія цих біомоноклональних антитіл МДХ-H210 досліджена у 8 дослідження I-II фази [6]. МДХ-H210 вводили самостійно або в комбінації з цитокінами (G-CSF, GM-CSF, ІНФ), Терапія переносилась добре. При дозі 15 мг/м² ремісії виявлялись у 4 з 11 пацієнтів.

EGFR-позитивні пухлини

Застосування МДХ-447 біомоноклональних антитіл, які спрямовані проти CD-64 та рецептора епідермального фактору росту (EGFR) були використані у пацієток, які мали надмірну експресію EGFR. Це пухлини сечового міхура, простати, нирок. У половини хворих додатково вводився G-CSF-фактор. З 36 хворих, у 9 виявлений стабільний перебіг хвороби через 3-6 місяців [6].

C-erbB-2 позитивні пухлини

Дослідження, проведені у 15 хворих, виявляли гіперекспресію антигена C-erbB-2, який є продуктом Her-2/neu. Біомоноклональні антитіла (2B1) були направлені проти цих антигенів і CD-16 [21]. Доза складала 5 мг на 1 м². Максимальна толерантна доза була 2,5 мг/м². У 14 з 15 хворих виявились симптоми НАМА. Мінімальна регресія спостерігалась у 4 хворих.

Рак нирок

В дослідженні [16] лікували хворих з метастатичним раком нирок. Підшкірно вводився ІЛ-2 і в/в біомоноклональні антитіла (CD-3хEGP-2). Ці моноклональні антитіла були направлені проти CD-3 антигену і проти карцином-асоційованого антигену EGP-2 (епітеліальний глікопротеїн). Побічна дія - периферична вазоконстрикція. Максимально толерантна доза 5 мг/кг. З 14 лікованих пацієнтів тільки у 1 спостерігали часткову ремісію і 5 стабільних перебігів захворювання.

Проблеми і перспективи терапії біомоноклональними антитілами

Таким чином, проведені дослідження у I і II фазах показали добру переносимість біомоноклональних антитіл. Найбільшою проблемою при клінічному застосуванні біомоноклональних, як і моноклональних антитіл, є продукція чистих антитіл і розвиток проти цих антитіл так званих нейтралізуючих їх людських антитіл (НАМА). Конструкцією рекомбінантних моноклональних антитіл цю проблему можна усунути.

Бі-МоАК конструюються перехресним сполу-

ченням варіабельних важких ланцюгів з легкими ланцюгами двох різних антитіл. В результаті відсутності Fc-фрагментів і низької молекулярної ваги проблема непереносимості Бі-МоАК може бути зменшена. Проблема гетерогенності злоякісних

пухлин і селекція антиген-негативних клітин після імунотерапії може бути вирішена застосуванням так званих коктейлів. В цьому випадку мова йде про суміш різних імунних конструкцій, які направлені проти різних пухлинних антигенів [9].

ЛІТЕРАТУРА:

1. Bohlen H., Hopff T., Mancke O. et al. Lysis of malignant B cells from patients with B-chronic lymphocytic leukemia by autologous T-cell activated with CD3xCD19 bispecific antibodies in combination with bivalent CD28 antibodies // *Blood*. – 1993. – Vol. 82. – P. 1803-1812.
2. Bolhuis R.L., Lamers C.H., Goey S.H. et al. Adoptive immunotherapy of ovarian carcinoma with bs-MAb-targeted lymphocytes: a multicenter study // *Int. J. Cancer*. – 1992. – Vol. 7. – P. 78-81.
3. Byrd J., Waselenko J., Maenatis T. et al. Rituximab therapy in hemtologic malignancy: Patients with circulating blood tumor cells: Association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 791-795.
4. Canevari S., Stoter G., Arienti F. et al. Regression of advanced ovarian carcinoma by intraperitoneal treatment with autologous T-lymphocytes retargeted by a bispecific monoclonal antibody // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1995. – Vol. 87. – P. 1463-1469.
5. Coiffier B., Haioun C., Ketterer N. et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma. A multicenter phase II study // *Blood*. – 1998. – Vol. 92, №6. – P. 1927-1932.
6. Cumow R.T. Clinical experience with CD64-directed immunotherapy. An overview // *Cancer Immunol. Immunother.* – 1997. – Vol. 45, №3-4. – P. 210-215.
7. De Gast G.C., van Houten A.A., Haagen I.A. et al. Clinical experience with CD3 x CD19 bispecific antibodies in patients with B cell malignancies // *J. Hematother.* – 1995. – Vol. 4. – P. 433-437.
8. Ely P., Wallace P.K., Givan A.L. et al. Bispecific-armed, interferon-gamma-primed macrophage-mediated phagocytosis of malignant non-Hodgkin's lymphoma // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – P. 3813-3821.
9. Engert A., Gottstein C., Bohlen H. et al. Cocktails composed of ricin A-chain immunotoxins against different antigens on Hodgkin and Sternberg-Reed (H-RS) cells have superior antitumor effects against H-RS cells in vitro and solid Hodgkin's tumors in mice // *Int. J. Cancer*. – 1995. – Vol. 63. – P. 304-309.
10. French R.R., Hamblin T.J., Bell A.J. et al. Treatment of B-cell lymphomas with combination of bispecific antibodies and saporin // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346. – P. 223-224.
11. Hartmann F., Renner C., Jung W. et al. Treatment of refractory Hodgkin's disease with an anti-CD16/CD30 bispecific antibody // *Blood*. – 1997. – Vol. 89. – P. 2042-2047.
12. Jensen M., Winkler U., Mancke O. et al. Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) // *Ann. Haematol.* – 1998. – Vol. 77. – P. 89-92.
13. McLaughlin P., Grillo-López A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 2825-2833.
14. Nitta T., Sato K., Yagita H. et al. Preliminary trial of specific targeting therapy against malignant glioma // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 368-371.
15. Österborg A., Dyer M.J.S., Bunjes D. et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1567-1570.
16. Österborg A., Fassas A.S., Anagnostopoulos A. et al. Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1 H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukemia // *Br. J. Hematol.* – 1996. – Vol. 93. – P. 151-157.
17. Renner C., Jung W., Sahin U. et al. Cure of xenografted human tumors by bispecific monoclonal antibodies and human T cells // *Science*. – 1994. – Vol. 264. – P. 833-835.
18. Riethmüller G., Schneider-Gädick E., Schlimok G. et al. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 1177-1183.
19. Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S. Addition of Herceptin TM (humanized anti-Her2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity. A randomized, multinational controlled phase III trial // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 47. – P. 337A.
20. Tedder T.F., Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B-lymphocytes // *Immunol. Today*. – 1994. – Vol. 15. – P. 450-454.
21. Weiner L.M., Clark J.I., Davey M. et al. Phase I trial of 2B1, a bispecific monoclonal antibody targeting c-erbB-2 and Fc gamma RIII // *Cancer Res.* – 1995. – Vol. 55, №29. – P. 4586-4593.
22. Winkler U., Schnell R., Engert A. Einsatz mono- und bispezifischer Antikörper in der Tumortherapie // *Onkologe*. – 1999. – Vol. 5. – P. 679-687.

Senyutovych R.V., Oliynyk E.V. Monoclonal and bimonoclonal antibodies in the treatment of cancer diseases // *Український медичний альманах*. – 2003. – Том 6, №1. – С. 115-118.

A review of foreign literature concerning the treatment of cancer diseases with monoclonal and bimonoclonal antibodies is presented.

Key words: cancer, monoclonal antibodies, bimonoclonal antibodies.

Надійшла 14.12.2002 р.