

ПРОТОКОЛЫ ИММУНОТЕРАПИИ В АДЬЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Мишинов С.В.¹, Ступак В.В.¹, Тыринова Т.В.², Леплина О.Ю.², Останин А.А.², Черных Е.Р.²

¹ ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» МЗ РФ, Новосибирск, e-mail: smishinov@niito.ru;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, e-mail: ct_lab@mail.ru

Злокачественные опухоли центральной нервной системы удерживают первое место по среднегодовым темпам прироста заболеваемости в Российской Федерации. Глиобластома составляет около 80% от всех злокачественных глиом головного мозга, характеризуется самой низкой средней продолжительностью жизни пациентов, которая, несмотря на комплексный подход в лечении, составляет порядка 15-16 месяцев, средняя 5-летняя выживаемость менее 5%, а при условии только хирургического лечения не превышает полугодя. В этой связи высокий интерес представляет поиск и внедрение в практику адьювантных методов лечения, одним из которых является иммунотерапия. Центральная нервная система за счет гематоэнцефалического барьера традиционно считалась иммунопривилегированной зоной. При этом уже более 20 лет известно, что опухоли головного мозга обладают способностью вызывать мощные противоопухолевые иммунные ответы. Исследования последних десятилетий подтвердили высокую миграционную способность активированных иммунокомпетентных клеток через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, поиск оптимальных иммунотерапевтических подходов в лечении больных со злокачественными глиомами головного мозга является перспективным научно-практическим направлением. В данном обзоре описаны основные протоколы иммунотерапии, используемые при комбинированном лечении больных с указанной патологией.

Ключевые слова: нейрохирургия, злокачественные глиомы, противоопухолевый иммунитет, дендритные клетки, вакцинотерапия.

IMMUNOTHERAPEUTIC PROTOCOLS IN ADJUVANT TREATMENT OF SUPRATENTORIAL HIGH GRADE GLIOMAS (LITERATURE REVIEW AND RESULTS OF OWN RESEARCH)

Mishinov S.V.¹, Stupak V.V.¹, Tyrinova T.V.², Leplina O.Yu.², Ostanin A.A.², Chernykh E.R.²

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya. L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: smishinov@niito.ru;

²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, e-mail: ct_lab@mail.ru

Malignant tumors of the central nervous system hold the first place in the average annual rate of increase in morbidity in the Russian Federation. Glioblastoma multiform is about 80% of all malignant brain gliomas, characterized by the lowest terms of survival, with median survival about 15-16 months, presenting the average 5-year survival rate of less than 5%, and provided only by surgical treatment does not exceed six months. In this regard, it is of great interest to search for adjuvant approaches in comprehensive treatment, one of which is immunotherapy. The central nervous system has traditionally been considered to be a immunoprivileged area due to the blood-brain barrier. For more than 20 years it has been known that brain tumors have the ability to cause strenuous immune responses. Studies in recent decades have confirmed the high migration capacity of activated immunocompetent cells across the blood-brain barrier. Thus, the search for optimal immunotherapeutic approaches in the treatment of patients with malignant brain gliomas is a promising scientific and practical trend. This review describes the main immunotherapy protocols used in the combined treatment of patients with this pathology.

Keywords neurosurgery, malignant gliomas, antitumor immunity, dendritic cells, vaccine therapy.

Несмотря на технологический прогресс в медицине, злокачественные глиомы

головного мозга по-прежнему являются актуальной проблемой современной нейрохирургии. Статистические данные о заболеваемости могут существенно различаться в зависимости от времени исследования и региона даже в пределах одной страны [1]. По различным данным отечественных авторов [1; 2], показатели онкологических заболеваний центральной нервной системы составляют 5-14 случаев на 100 000 населения в год [3; 4]. По данным онкологического регистра США, аналогичный показатель за 2017 год составил 22,6 на 100 000 [5], при этом темпы прироста существенно не меняются с 1992 года и составляют порядка 0,4% в год. Указанные различия могут быть обусловлены разными системами учета пациентов, при этом показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга уже более схожи и составляют в России 5,99 [6]; в США 7,12 на 100 000 соответственно [5]. По литературным данным, за период 2013-2016 гг. злокачественные опухоли центральной нервной системы удерживают первое место по среднегодовым темпам прироста заболеваемости в Российской Федерации [6], составляя ~ 3,4% в год. Глиобластома встречается в 55-60% всех глиальных опухолей и составляет около 80% от всех злокачественных глиом, характеризуется самой низкой средней продолжительностью жизни пациентов [7; 8], которая, несмотря на комплексный подход в лечении, составляет порядка 15-16 месяцев, а при условии только хирургического лечения не превышает полугода [9; 10]. Стандартными, утвержденными в настоящее время Ассоциацией нейрохирургов России и Ассоциацией онкологов России, лечебными процедурами для больных со злокачественными глиальными опухолями являются хирургия, лучевая и химиотерапия. Другие методы лечения, не подтвержденные достаточно доказательными научными исследованиями (фотодинамическая терапия, иммунотерапия, иные подходы), могут быть предложены пациентам в рамках специально оформленных клинических или пилотных исследований [11]. Следует отметить, что с появлением всё больших модальностей в лечении больных данной категории достоверно продемонстрировать эффективность новой методики представляет нелёгкую задачу, что пока не позволяет включать адъювантные методики [12-14], указанные выше, в стандартные протоколы лечения. Однако данный факт не должен являться поводом для полного отказа от дополнительных способов комбинированного лечения [15-17]. Согласно литературным данным, одним из перспективных направлений в лечении злокачественных глиом является применение иммунотерапии в дополнение к стандартным методам лечения [18; 19]. Существует несколько иммунотерапевтических подходов, включающих как неспецифический, так и антигенспецифичный вариант иммунотерапии [20; 21]. В клиниках нейрохирургии Новосибирского НИИТО и иммунопатологии Новосибирского НИИФКИ с 1999 года ведутся исследования по разработке и применению протоколов, основанных на принципах комбинированной

иммунотерапии в лечении больных злокачественными глиомами головного мозга.

Цель исследования

Проведение сравнительного анализа оригинальных иммунотерапевтических подходов, использованных в комплексном лечении больных со злокачественными глиомами.

Материалы и методы исследования

Каждому из перечисленных ниже протоколов соответствовало пилотное исследование, изучавшее переносимость и безопасность комбинированной иммунотерапии. Порядковый номер группы исследования соответствовал порядковому номеру разработанного протокола. Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 80 лет, индекс качества жизни (ИКЖ) по Карновскому не менее 60 баллов, гистологически подтверждённый диагноз злокачественной глиомы головного мозга, отсутствие прочих сопутствующих онкологических заболеваний, отсутствие тяжёлой и декомпенсированной сопутствующей патологии. Критерии исключения: иммунодефицитные состояния, аллергические, анафилактические реакции в период проведения комбинированной иммунотерапии. Первая группа была представлена 65 больными (23 женщины и 42 мужчины) в возрасте от 16 до 65 лет, $M \pm m = 42,9 \pm 1,6$ года. Во вторую группу включены 24 пациента (14 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 21 до 78 лет, $M \pm m = 52,2 \pm 2,3$ года, в третью группу – 15 больных (10 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 20 до 65 лет, $M \pm m = 46,8 \pm 2,9$ года. Комбинированная иммунотерапия проводилась после подписания больными информированного согласия. Подробное описание протоколов лечения приведено в разделе обсуждение. Статистическая обработка проводилась с применением пакетов программы Statistica 9.0.

Проведенные исследования соответствуют этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России (протокол № 048/18 от 17.09.2018 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

За весь период изучения и применения комбинированной иммунотерапии (КИТ) было разработано три оригинальных протокола лечения больных со злокачественными глиомами головного мозга. Первый подход, который применялся в клинике в период с 1999 по 2005 год, включал использование лимфактин-активированных клеток (ЛАК), состоял из

следующих этапов. Всем пациентам во время микрохирургического удаления опухоли производился забор опухолевой ткани для гистологического исследования и получения суспензии опухолевых клеток в объеме 2–3 см³. После удаления опухоли в послеоперационное ложе устанавливался хлорвиниловый катетер, который выводился через контраптертуру в кожных покровах. В дальнейшем в иммунологической лаборатории из взятого во время операции фрагмента опухоли получали суспензию опухолевых клеток, которую инактивировали и консервировали и далее использовали в качестве источника опухолевых антигенов. Комбинированную иммунотерапию начинали на 3–7-е сутки послеоперационного периода, которая состояла из трех этапов:

1) иммуноиндукции – трехкратного внутримышечного введения 5000 МЕ лейкинферона с интервалом в 48 часов;

2) локорегионального введения в ложе резецированной опухоли антиген-специфических ЛАК в сочетании с рекомбинантным интерлейкином–2 («Ронколейкин») в дозе 250000–500000 Ед. Длительность данного этапа лечения составляла 2 недели;

3) этапа комбинированной иммунотерапии, заключающегося в лимфотропном-локорегиональном введении аутологичных иммуностимулирующих факторов, полученных при культивировании лимфоцитов больного с «Ронколейкином» в присутствии опухолевого антигена, в виде курса 10–15 подкожных инъекций.

Последний этап осуществлялся амбулаторно, сочетаясь с лучевой и химиотерапией. Поскольку описанный трехэтапный протокол не включал активацию профессиональных антигенпрезентирующих клеток, в частности дендритных клеток, которые бы обеспечили стимуляцию антигенспецифического противоопухолевого иммунного ответа, данный способ иммунотерапии не позволял достигнуть улучшения качества жизни и увеличить продолжительность безрецидивного периода у больных с внутримозговыми опухолями.

В связи с этим в 2006 году был разработан новый (второй) протокол, основанный на активации специфического противоопухолевого иммунного ответа. Первые два этапа модифицированного протокола были схожи с предшествующим. После проведения нейрохирургического вмешательства и максимальной резекцией опухоли проводился курс иммуноиндукции с трехкратным внутримышечным введением «Лейкинферона» в дозе 10000 МЕ с интервалом в 48 часов.

Дендритные клетки больных получали *ex vivo* из моноцитарных предшественников. Для этого выделенную из 250–300 мл периферической крови фракцию мононуклеарных клеток обогащали по содержанию моноцитов путем двухчасового прилипания к пластику, после чего прилипшие клетки инкубировали в течение трех суток в полной культуральной среде в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора

(GM-CSF) и интерферона-альфа (IFN α) при 37 °C и 5% CO $_2$. Дозревание дендритных клеток индуцировали добавлением кондиционной среды моноцитов в течение 24 часов с последующей обработкой в течение 1 часа лизатомаутологических опухолевых клеток в дозе 100 мкг/мл по белку. Для получения лизата фрагменты опухоли пациентов, удаленной во время нейрохирургического вмешательства, подвергали 5-кратной процедуре замораживания и размораживания, а затем после центрифугирования полученной суспензии отбирали надосадочную жидкость и определяли в ней концентрацию высвободившихся опухолевых антигенов (мкг/мл по белку). Опухолевые лизаты пациентов как источник полного набора опухолевых антигенов хранили при -20 °C. Полученные таким образом антигеннагруженные ДК консервировали в криорастворе, содержащем 90% ЭДТА и 10% раствор альбумина человека, и хранили при -80 °C до момента проведения процедур вакцинации или генерации антиген-специфичных цитотоксических лимфоцитов. Вакцинацию ДК проводили после завершения иммунотерапии цитотоксическими лимфоцитами курсом в виде 4–6 подкожных инъекций со средней дозой 5 \times 10 6 клеток с кратностью 1 раз в 2 недели. В качестве адьюванта использовали рекомбинантный IL-2 (Ронколейкин, «Биотех» Санкт-Петербург), который вводили подкожно в дозе 250 000 ЕД рядом с местом введения вакцины.

Несмотря на хорошую переносимость, второй протокол 2006–2015 гг. имел ряд недостатков. Во-первых, для выделения достаточного количества иммунных клеток требовалась 2–3-кратная дооперационная гемоэксфузия в объёме ~300 мл, что у больных, исходно находящихся в тяжёлом состоянии, усугубляло течение заболевания и увеличивало период послеоперационного восстановления. Во-вторых, для снятия перифокального отёка и нивелирования неврологического дефицита большинство пациентов получали большие дозы синтетических глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе от 16 до 32 мг/сут на этапе, предшествующем хирургическому лечению и непосредственно после операции. В этом случае иммуносупрессорное действие ГКС снижало эффективность проводимой иммунотерапии и ингибировало противоопухолевый иммунный ответ. В-третьих, локорегиональное введение иммунных клеток (ЛАК, ЦТЛ, ДК) требовало установки катетера в ложе удалённой опухоли, что в ряде случаев приводило к послеоперационным ликвореям, которые в свою очередь могли потенциально привести к осложнениям в виде менингита, энцефалита или вентрикулита, представляющих потенциальный риск для жизни больного. В-четвертых, указанные протоколы комбинированной иммунотерапии достаточно сложны в техническом исполнении, а также диктуют необходимость учитывать длительность культивирования иммунокомпетентных клеток при назначении даты проведения оперативного вмешательства. В-пятых, для получения антигенного материала

необходим фрагмент удаленной во время операции опухоли, что не всегда гарантирует идентичность получаемой клеточной суспензии для заготовки антигенного материала, поскольку во время операции хирург не может оценить клеточный состав удаляемых опухолевых фрагментов. С другой стороны, подход с интраоперационным забором опухолевого антигенного материала исключает пациентов, прооперированных вне клиники, а также пациентов с рецидивом, которым хирургическое лечение не проводится в силу противопоказаний.

В связи с перечисленными недостатками был разработан третий протокол с использованием пулированного антигена, который внедрен в практику с 2016 года. В этом случае незрелые дендритные клетки получали из прилипающей фракции моноклеарных клеток в присутствии GM-CSF и IFN α по протоколу 2006–2015 гг. Однако созревание ДК осуществляли с помощью нагрузки лизатом (100 мкг/мл по белку) пулированных опухолевых антигенов, полученных от различных пациентов во время проведения нейрохирургического вмешательства. Лизат получали по описанной выше методике второго протокола 2006–2015 гг. После одночасовой нагрузки опухолевыми антигенами в культуры ДК добавляли азоксимер бромида («Полиоксидоний») в дозе 2 нг/мл на 24 часа.

Криоконсервация и хранение полученных таким образом ДК осуществлялась стандартно. Иммунотерапия модифицированного протокола включала два курса вакцинаций.

Первый курс состоял из 4–6 подкожных инъекций ДК (средняя доза 5×10^6 клеток), нагруженных пулированными опухолевыми антигенами с 2-недельным интервалом (общей продолжительностью три месяца).

Второй курс проводился после завершения первого и состоял из 4–6 вакцинаций с кратностью 1 раз в месяц (общей продолжительностью 6 месяцев). В качестве адьюванта использовали рекомбинантный IL-2 («Ронколейкин»). Вакцинации проводили подкожно в межлопаточную область в 4 точки, IL-2 вводили аналогичным образом в 4 точки рядом с местом введения вакцины.

Все перечисленные протоколы были апробированы в рамках пилотных исследований в указанные временные интервалы. Учитывая длительный срок исследований: с 1999 по 2017 год, сравнительный анализ был проведен для второго и третьего протокола, поскольку оперативные, диагностические и терапевтические подходы в нейрохирургии существенно изменились с 2006 года, таким образом, сравнение комплексного лечения пациентов за весь указанный временной период являлось не корректным.

Был проведен сравнительный анализ переносимости терапии по второму и третьему протоколу, а также оценены кривые выживаемости больных. По второму протоколу было пролечено 24 пациента, по третьему – 15 больных с гистологически верифицированным

диагнозом анапластической астроцитомы и глиобластомы. Всем больным было проведено идентичное оперативное лечение: была выполнена максимально возможная резекция опухоли, которая осуществлялась в пределах визуально определяемых границ, что в дальнейшем подтверждалось проведением контрольных магнитно-томографических исследований, выполненных в первые 48 часов после операции. Достоверных различий по полу, возрасту, индексу качества жизни, объёмам комбинированного послеоперационного лечения в группах получено не было.

В послеоперационном периоде проводилась иммунотерапия в соответствии с указанными протоколами. Переносимость оценивалась по наличию местных и системных реакций, а также по факту появления новых жалоб за период проведения иммунотерапии. Больные в обеих группах продемонстрировали хорошую переносимость, терапия не сопровождалась развитием серьезных нежелательных явлений, а также не вызывала токсических и воспалительных реакций.

При сравнении кривых выживаемости больных, пролеченных по второму и третьему протоколу КИТ, было отмечено, что медиана общей выживаемости составила 15,2 и 15,5 месяца ($p=0,19$), а медиана выживаемости с момента последней выполненной операции 8 и 10 месяцев ($p=0,2$) соответственно. Как видно, достоверных различий в продолжительности жизни больных в обеих группах получено не было, что позволяет сделать заключение, что комбинированная иммунотерапия с использованием пулированного антигена сопоставима по эффективности с иммунотерапевтическими подходами, основанными на использовании аутоантигена, однако имеет ряд преимуществ, заключающихся в возможности неоднократно проводить данный вид адьювантного лечения на различных этапах комплексной терапии больных со злокачественными глиомами головного мозга.

В настоящее время продолжается оценка отдалённых результатов лечения по всем указанным протоколам и сравнение с идентичными группами больных, не получавших иммунотерапевтического лечения. Полученные результаты позволят сделать выводы об эффективности предлагаемых методик, что в последующем позволит предложить их к внедрению в широкую практику.

Выводы

1. Проведение комбинированной иммунотерапии с пулированным антигеном позволяет снизить риски послеоперационных инфекционных осложнений в связи с отсутствием необходимости установок катетеров для локорегионального введения иммунокомпетентных клеток.

2. Разработанный протокол с использованием пулированного антигена является более универсальным по сравнению с другими протоколами КИТ, поскольку не привязан к

получению интраоперационного антигенного материала, что позволяет проводить данный вид адьювантного лечения на различных этапах комплексной терапии больных со злокачественными глиомами головного мозга.

Список литературы

1. Ростовцев Д.М. Злокачественные супратенториальные астроцитарные опухоли: организация медицинской помощи, новые технологии и результаты лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2016. 43 с.
2. Бажанов С.П., Олюшин В.Е., Улитин А.Ю., Сафаров Б.И., Ростовцев Д.М. Специфическая противоопухолевая иммунотерапия в комплексном лечении больных со злокачественными супратенториальными глиомами // Сибирский онкологический журнал. 2009. №6. С.23-27.
3. Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Рябова А.И., Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Полежаева И.С. Современный подход к химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга // Бюллетень сибирской медицины. 2014. №3. С.119-125.
4. Солодкий В.А., Милюков С.М., Харченко Н.В., Измайлов Т.Р. Роль прогностических факторов при комбинированном или комплексном лечении супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности // Сибирский онкологический журнал. 2016. №3. С.56-61.
5. Ostrom Q.T. Epidemiology of glioma [Электронный ресурс]. URL: http://www.nas.edu/hmd/~media/Files/Activity%20Files/Veterans/EleventhUpdate/Ostrom_Epidemiology%20of%20Glioma.pdf?la=en (дата обращения: 12.11.2018).
6. Каприн А.Д., Стравинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: Книга для врачей, 2018. 250 с.
7. Насхлеташвили Д.Р., Бекашев А.Х., Карахан В.Б., Алешин В.А., Фу Р.Г., Белов Д.М., Чмутин Е.М. Роль темозоломида в лечении глиобластом головного мозга // Опухоли головы и шеи. 2011. № 2. С.34-35.
8. Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Папаян Г.В., Яковенко И.В., Мельченко С.А., Порсаев А.И., Бурнин К.С. Фотодиагностика и фотодинамическая терапия в хирургии церебральных глиом. Опыт применения // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. 2012. № 4. С.33-37.
9. Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., Delattre J.Y. Primary brain tumours in adults. The Lancet. 2003. vol. 361. no 9354. P. 323-331. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12328-8.

10. Schmalz P., Shen M.J., Park J.K. Treatment Resistance Mechanisms of Malignant Glioma Tumor Stem Cells. *Cancers*. 2011. vol. 3. P. 621-635. DOI:10.3390/cancers3010621.
11. Абсалямова О.А., Аникеева О.Ю., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кривошапкин А.Л., Лошаков В.А., Олюшин В.Е., Потапов А.А., Рыжова М.В., Таяшин С.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю., Шишкина Л.В. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. М., 2013. 41 с.
12. Олюшин В.Е., Филатов М.В., Улитин А.Ю., Ростовцев Д.М., Фадеева Т.Н., Маслова Л.Н., Папаян Г.В. Новые технологии в терапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга // *Практическая онкология*. 2013. №3(14). С.175-179.
13. Южакова Д.В., Ширманова М.В., Сергеева Т.Ф., Загайнова Е.В., Лукьянов К.А. Иммунотерапия злокачественных новообразований // *Современные технологии в медицине*. 2016. №8(1). С.173-182.
14. Cao J.X., Zhang X.Y., Liu J.L., Li D., Li J.L., Liu Y.S., Wang M., Xu B.L., Wang H.B., Wang Z.X. Clinical efficacy of tumor antigen-pulsed DC treatment for high-grade glioma patients: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2014. vol.9, no.9. DOI:10.1371/journal.pone.0107173.
15. Cho D.Y., Yang W.K., Lee H.C., Hsu D.M., Lin H.L., Lin S.Z., Chen C.C., Harn H.J., Liu C.L., Lee W.Y., Ho L.H. Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma multiforme: a phase II clinical trial. *World Neurosurg*. 2012. vol.77, no.5-6. P. 736-44.
16. Dejaegher J., Van Gool S., De Vleeschouwer S. Dendritic cell vaccination for glioblastoma multiforme: review with focus on predictive factors for treatment response. *ImmunoTargets and Therapy*. 2014. vol.3. P. 55-66.
17. Hofman F.M., Stathopoulos A., Kruse C.A., Chen T.C., Schijns V.E.J.C. Immunotherapy of Malignant Gliomas Using Autologous and Allogeneic Tissue Cells. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2010. vol.10, no.6. P. 1-9.
18. Kim E.S., Kim J.E., Patel M.A., Mangraviti A., Ruzevick J., Lim M. Immune Checkpoint Modulators: An Emerging Antiglioma Armamentarium. *Journal of Immunology Research*. 2016. vol.2016. P. 1-14. DOI: 10.1155/2016/4683607 (accessed 3.11.2018).
19. Olin M.R., Low W., McKenna D.H., Haines S.J., Dahlheimer T., Nascene D., Gustafson M.P., Dietz A.B., Clark H B., Chen W., Blazar B., Ohlfest J.R., Moertel C. Vaccination with dendritic cells loaded with allogeneic brain tumor cells for recurrent malignant brain tumors induces a CD4+IL17+ response. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2014. vol.2, no.4.
20. Reardon D. A., Wucherpfennig K. W., Freeman G., Wu C. J., Chiocca E. A., Wen P. Y., Curry W. T. Jr., Mitchell D. A., Fecci P. E., Sampson J. H., Dranoff G. An update on vaccine

therapy and other immunotherapeutic approaches for glioblastoma. *Expert Rev. Vaccines*. 2013. vol.12, no.6. P. 597-615.

21. Srivatsan S., Patel J.M., Bozeman E.N., Imasuen I.E., He S., Daniels D., Selvaraj P. Allogeneic tumor cell vaccines: The promise and limitations in clinical trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014. vol.10, no.1. P. 52-63.