

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ И СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Кенбаева Д.К.¹, Лазарев А.Ф.², Манамбаева З.А.³

¹ Городской онкологический диспансер, г. Астана

² Алтайский филиал государственного учреждения Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул

³ Государственный медицинский университет, г. Семей

Резюме. Клеточные механизмы являются ключевыми в структуре иммунологических компонентов противоопухолевой защиты организма и наиболее уязвимыми к воздействию неблагоприятных факторов, в том числе оперативного стресса и ионизирующей радиации. Целью исследования является определение воздействия специфической иммунотерапии на показатели клеточного звена иммунной системы у больных раком шейки матки. Обследованы 88 больных раком шейки матки I-IIA клинической стадии (T1aN0M0-T2aN0M0), подвергавшихся оперативному лечению (IA ст.) и комбинированному лечению с дистанционной гамма-терапией (IB, IIA ст.). Больные распределены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. В первую включены пациенты, получавшие только оперативное лечение + и дистанционную гамма-терапию, во вторую — больные, получавшие сочетание вышеуказанного лечения и специфической иммунотерапии. Определяли число Т-лимфоцитов и Т-клеток в зависимости от кластеров дифференцировки методом иммунофлюоресценции. Во всех группах больных раком шейки матки IA, IB, IIA клин. стадий было зарегистрировано достоверное снижение показателей клеточного иммунитета как в послеоперационном периоде, так и при комбинированном лечении. Использование специфической иммунотерапии в комплексе лечения способствовало повышению показателей клеточного звена, в первую очередь — противоопухолевых механизмов (содержание натуральных киллеров и НКТ-клеток). Следует указать на относительно меньшую результативность применения иммунотерапии при комбинированном лечении больных раком шейки матки IIA стадии.

Ключевые слова: рак шейки матки, специфическая иммунотерапия, клеточный иммунитет.

Kenbaeva D.K., Lazarev A.F., Manambaeva Z.A.

SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AND CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

Abstract. Cellular mechanisms are quite important immunological components of tumor surveillance, being, however, most vulnerable to influence of different adverse factors, including surgery-associated stress and ionizing radiation. Our study was aimed for assessing specific effects of immunotherapy upon indices of cellular immunity in patients with cervical cancer. Eighty-eight patients with cervical cancer (clinical stage I-IIA, T1aN0M0-T2aN0M0), who underwent appropriate surgery (for IA stage), or a combined treatment, including surgery gamma-ray teletherapy (IB, IIA stages) are under study. The patients were distributed in two groups, depending on the therapy applied. Group 1 included patients subjected to surgical treatment plus and radiation therapy, Group 2 included those patients who were treated according to this protocol, with addition of a specific immunotherapy. Contents of T cells and various CD subpopulations of T-lymphocytes were identified by immunofluorescence techniques. Among patients with cervical cancer at clinical stages IA, IB, IIA, a reliable decrease in cellular immunity indices was registered, both after surgery, and during combined

Адрес для переписки:

Кенбаева Динара Кумаровна, к.м.н.,
зав. отделением гинекологии
Городского онкологического диспансера
010000, Республика Казахстан, г. Астана,
ул. Шакарима Кудайбердиева, 24/1, 116.
E-mail: dikenb@mail.ru

treatment. Introduction of specific immunotherapy to the conventional treatment schedule was associated with increase of cellular immune indices, and, in first line, the antineoplastic mechanisms (e.g., NK's and NKT cell contents). One should point to a relatively low efficiency of this immunotherapy in combined treatment of patients with cervical cancer at IIA stage. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 1, pp 55-60)

Keywords: cervical cancer, specific immunotherapy, cellular immunity.

Механизмы клеточного иммунитета являются ключевыми в структуре иммунологических компонентов противоопухолевой защиты организма. В то же время именно они являются наиболее уязвимыми для воздействия неблагоприятных факторов как самого опухолевого роста, так и проводимого противоопухолевого лечения [1-3].

Следует иметь в виду также тот факт, что если иммунные механизмы не предотвратили развитие первичной опухоли, не следует ожидать от них полной эффективности и после проведения лечения, и любая оставшаяся в организме клетка новообразования может стать родоначальником нового клона опухолевых клеток — как в исходной зоне локализации рака, так и в виде отдаленного метастаза.

Хотя раннее оперативное и комбинированное лечение и считается наиболее адекватным для излечения больных с новообразованиями, в зависимости от типа опухоли наблюдается большая или меньшая частота рецидивирования процесса. Предотвращение его — одна из ключевых задач современной онкологии.

Известно, что любое оперативное вмешательство, в особенности осуществляемое на фоне первичного иммунодефицитного состояния, способствует снижению морфофункциональных показателей иммунной системы [4].

Осуществление лучевой терапии у больных раком шейки матки (РШМ) также сопряжено с довольно значительным лучевым воздействием на организм в целом. В первую очередь при этом поражаются иммунокомпетентные клетки, находящиеся в периферической крови [5]. Значительная длительность процедуры и ее многократное повторение в процессе лучевой терапии приводит к облучению значительной части пула циркулирующих иммуноцитов [6].

На этом фоне проведение специфической иммунотерапии может быть малоэффективным или вообще не давать позитивных результатов в связи с глубоким угнетением защитных механизмов [7].

В настоящее время продолжается разработка методов повышения общей и противоопухолевой активности иммунной системы с целью профилактики постлучевого иммунодефицита и улучшения клинических результатов лечения больных злокачественными новообразованиями различной природы [8, 9]. Одним из позитивных эффектов иммуномодуляции может оказаться

потенцирование результатов специфической иммунотерапии.

Цель исследования: определить воздействие специфической иммунотерапии на показатели клеточного звена иммунной системы у больных раком шейки матки.

Материалы и методы

Всего в рамках проведенного клинико-иммунологического исследования обследованы 88 больных РШМ I-IIA клинической стадии (T1aN0M0-T2aN0M0), подвергавшихся оперативному лечению (IA ст.) и комбинированному лечению с дистанционной гамма-терапией (IB, IIA ст.). Все больные находились в возрасте от 30 до 70 лет.

Дистанционную гамма-терапию (ДГТ) в статическом или подвижном режиме проводили на область первичной опухоли и зоны возможного параметрального и лимфогенного распространения опухоли, чередуя с сеансами внутриполостной гамма-терапии. Суммарная очаговая доза в точке В от дистанционного облучения составила 40 Гр.

Все больные были распределены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. В первую включены пациенты, получавшие только оперативное лечение + ДГТ, во вторую — больные, получавшие сочетание операция + ДГТ и специфической иммунотерапии (СИТ).

Применение методики иммунотерапии (с учетом добровольного информированного согласия больных, разъяснения критериев оценки и возможностей возмещения потенциального ущерба) было одобрено решением этической комиссии научно-клинического отдела Государственного медицинского университета г. Семей (№ 76 от 20.05.2009 г.) и этического комитета АО «Медицинский университет "Астана"» (№ 12 от 17.03.2010 г.).

СИТ осуществлялась следующим образом.

У пациента проводили взятие 50 мл нативной венозной крови в присутствии гепарина. Выделение лейкоцитов осуществляли из крови путем центрифугирования на градиенте фикал-верографин (плотность 1,076) отдельно в 5 пробирках по 10 мл. Полученные на градиенте лейкоциты переносили в общую пробирку с питательной средой (раствор Хенкса или среда 199), далее — повторно выделяли на аналогичном градиенте плотности в одной пробирке. Снятые с градиента

плотности лейкоциты ресуспензировали в питательной среде объемом 10 мл. В среду добавляли 10000 МЕ IL-2 (ронколейкин 0,01 мг) и инкубировали в термостате при 37 °С в течение 6 часов.

Биопсийный материал злокачественного новообразования в объеме 2–3 мл развели в 10 мл дистиллированной воды и гомогенизировали 500 Вт ультразвуковым гомогенизатором (Cole Parmer, США) в течение 15 минут, что гарантировало полное разрушение клеточных элементов при сохранении основных белковых антигенных детерминант. Для исключения попадания неразрушенных клеток в среду инкубации и далее — в организм материал подвергали фильтрации (фильтры NucleoSpin, Macherey-Nagel, Германия) с последующим осаждением на ультрацентрифуге (10000 g в течение 10 минут).

Полученный гомогенат добавляли к инкубированным лейкоцитам в количестве 1 мл на 5 мл питательной среды с лейкоцитами и инкубировали далее 12 часов при 37 °С.

Взвесь лейкоцитов после инкубации разделяли на порции по 5 мл и выделяли на градиенте фикол-верографин, трижды ресуспензировали в аналогичной питательной среде, окончательно

выделяли и вводили в организм реципиента путем внутривенной инъекции.

Определяли число Т-лимфоцитов и Т-клеток в зависимости от кластеров дифференцировки методом иммунофлюоресценции: CD3⁺ — зрелые Т-лимфоциты (Beckman Coulter, № A07746); CD3⁺CD4⁺ — Т-хелперы (Beckman Coulter, № A07750); CD3⁺CD8⁺ — цитотоксические Т-лимфоциты (Beckman Coulter, № A07757); CD3⁺CD56⁺CD16⁺ — натуральные киллеры (Beckman Coulter, № A07735); CD3⁺CD56⁺CD16⁺ — NKT-клетки (Beckman Coulter, № A07415); CD19⁺ — В-лимфоциты (Beckman Coulter, № 6603859); CD3⁺CD25⁺ — Т-лимфоциты на ранней стадии активации (Beckman Coulter, № IM3486U); CD95⁺ — лейкоциты на поздней (преапоптотической) стадии (Beckman Coulter, № IM1504).

Статистический анализ. Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации (исключение результатов, не относящихся к ряду данных согласно критерию Романовского), группировку данных по задаваемым критериям. Используются параметрические и непараметрические

ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РШМ IA СТ. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СИТ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Показатели	Контрольная группа, n = 45	Больные РШМ IA ст.	
		оперативное лечение, n = 14	оперативное лечение + СИТ, n = 10
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	6,51±0,31	8,35±0,60	6,79±0,45 [#]
Лимфоциты общ., × 10 ⁹ /л	2,10±0,09	2,15±0,13	2,36±0,16
CD3 ⁺ , × 10 ⁹ /л	1,45±0,06	1,27±0,08	1,52±0,10 [#]
CD3 ⁺ , %	69,0±2,4	59,1±3,2	64,4±4,1
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,89±0,05	0,76±0,06	0,92±0,08
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	42,4±1,9	35,3±1,7	39,0±2,2
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,39±0,02	0,40±0,03	0,45±0,03
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	18,6±1,1	18,6±1,4	19,1±1,3
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,17±0,01	0,11±0,01*	0,16±0,02 [#]
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , %	8,1±0,5	5,1±0,4*	6,8±0,5
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,11±0,01	0,09±0,01*	0,12±0,01 [#]
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , %	5,3±0,4	4,2±0,3*	5,1±0,4
CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,24±0,02	0,31±0,02	0,28±0,02
CD19 ⁺ , %	11,4±0,6	14,4±0,9	11,9±0,7 [#]
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,21±0,01	0,22±0,02	0,27±0,02**
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	10,0±0,6	10,2±0,8	11,4±0,7
CD95 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,91±0,07	0,75±0,05	0,78±0,05
CD95 ⁺ , %	45,3±2,3	34,9±2,0	33,1±2,2*
CD3 ⁺ CD25 ⁺ /CD95 ⁺	0,24±0,01	0,29±0,02	0,35±0,02*

Примечание. * — статистическая значимость различий больных с контрольной группой;

[#] — статистическая значимость различий показателей между группами больных в зависимости от лечения.

методы. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента. Ограничения использования данного метода включали анализ распределения по критерию Колмогорова–Смирнова, а также критерий равенства дисперсий. При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов использован непараметрический метод анализа по критерию Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 показаны данные о состоянии клеточного звена иммунной системы у больных РШМ IA клин. стадии после оперативного вмешательства.

В послеоперационном периоде отмечался умеренный лейкоцитоз с относительной лимфопенией, хотя абсолютное число лимфоцитов было выше, чем до операции. Отмечалось снижение абсолютного и относительного содержания в крови Т-лимфоцитов, хотя статистически значимые различия были выявлены только с контролем и только по относительному значению показателя. Большой интерес представляло со-

держание клеток с киллерной функцией. Следует заметить, что этот показатель не имел динамики в послеоперационном периоде, т.е. хирургическое вмешательство не оказывало негативного влияния на численные показатели клеточного звена, обеспечивающие противоопухолевые механизмы иммунитета.

Отмечался рост абсолютного и относительного содержания $CD3^+CD25^+$ клеток. Учитывая характеристики данного клона, мы полагаем, что изменения данного показателя были связаны с активацией клеточной регенерации, о чем свидетельствует также статистически значимое повышение среднего значения соотношения $CD3^+CD25^+/CD95^+$. Не было выявлено значимых различий в динамике по прочим исследованным показателям клеточного звена иммунной системы. Полученные данные позволяют сделать вывод о минимальной степени влияния оперативного вмешательства на показатели клеточного звена иммунной системы у больных с ранней стадией РШМ.

Данные, характеризующие изменения состояния иммунной системы после оперативного вме-

ТАБЛИЦА 2. ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РШМ IB СТ. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СИТ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ

Показатели	Контрольная группа, n = 45	Больные РШМ IB ст.	
		комбинированное лечение, n = 17	комбинированное лечение + СИТ, n = 14
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,51 \pm 0,31	4,92 \pm 0,28*	5,12 \pm 0,37*
Лимфоциты общ., $\times 10^9/\text{л}$	2,10 \pm 0,09	1,77 \pm 0,09*	2,18 \pm 0,16*
$CD3^+$, $\times 10^9/\text{л}$	1,45 \pm 0,06	1,15 \pm 0,06*	1,43 \pm 0,10*
$CD3^+$, %	69,0 \pm 2,4	65,0 \pm 3,1	65,6 \pm 4,6
$CD3^+CD4^+$, $\times 10^9/\text{л}$	0,89 \pm 0,05	0,77 \pm 0,06	0,88 \pm 0,08
$CD3^+CD4^+$, %	42,4 \pm 1,9	43,5 \pm 2,3	40,4 \pm 2,5
$CD3^+CD8^+$, $\times 10^9/\text{л}$	0,39 \pm 0,02	0,37 \pm 0,02	0,40 \pm 0,03
$CD3^+CD8^+$, %	18,6 \pm 1,1	20,9 \pm 1,5	18,3 \pm 1,4
$CD3^+CD56^+CD16^+$, $\times 10^9/\text{л}$	0,17 \pm 0,01	0,13 \pm 0,01*	0,14 \pm 0,02
$CD3^+CD56^+CD16^+$, %	8,1 \pm 0,5	7,3 \pm 0,5	6,4 \pm 0,5*
$CD3^+CD56^+CD16^+$, $\times 10^9/\text{л}$	0,11 \pm 0,01	0,07 \pm 0,01*	0,11 \pm 0,01*
$CD3^+CD56^+CD16^+$, %	5,3 \pm 0,4	4,0 \pm 0,3*	5,0 \pm 0,4*
$CD19^+$, $\times 10^9/\text{л}$	0,24 \pm 0,02	0,20 \pm 0,01	0,25 \pm 0,02*
$CD19^+$, %	11,4 \pm 0,6	11,3 \pm 0,6	12,0 \pm 0,8
$CD3^+CD25^+$, $\times 10^9/\text{л}$	0,21 \pm 0,01	0,17 \pm 0,01*	0,24 \pm 0,02*
$CD3^+CD25^+$, %	10,0 \pm 0,6	9,6 \pm 0,6	11,0 \pm 0,7
$CD95^+$, $\times 10^9/\text{л}$	0,91 \pm 0,07	0,94 \pm 0,08	0,81 \pm 0,06
$CD95^+$, %	45,3 \pm 2,3	53,1 \pm 3,3	37,2 \pm 2,7**
$CD3^+CD25^+/CD95^+$	0,24 \pm 0,01	0,18 \pm 0,01*	0,30 \pm 0,02***

Примечание. * – статистическая значимость различий больных с контрольной группой;

– статистическая значимость различий показателей между группами больных в зависимости от лечения (1 знак – $p < 0,05$; 2 знака – $p < 0,01$).

ТАБЛИЦА 3. ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РШМ IIA СТ. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СИТ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ

Показатели	Контрольная группа, n = 45	Больные РШМ IIA ст.	
		комбинированное лечение, n = 18	комбинированное лечение + СИТ, n = 15
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,51 \pm 0,31	4,07 \pm 0,22**	3,95 \pm 0,30**
Лимфоциты общ., $\times 10^9/\text{л}$	2,10 \pm 0,09	1,81 \pm 0,08*	1,80 \pm 0,14
CD3 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	1,45 \pm 0,06	1,12 \pm 0,05*	1,26 \pm 0,09
CD3 ⁺ , %	69,0 \pm 2,4	61,9 \pm 2,4*	70,0 \pm 5,0
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,89 \pm 0,05	0,89 \pm 0,05	0,95 \pm 0,09
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	42,4 \pm 1,9	49,2 \pm 2,5*	52,8 \pm 3,4*
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,39 \pm 0,02	0,33 \pm 0,02*	0,30 \pm 0,02*
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	18,6 \pm 1,1	18,2 \pm 1,2	16,7 \pm 1,3
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,17 \pm 0,01	0,12 \pm 0,01*	0,12 \pm 0,02*
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , %	8,1 \pm 0,5	6,6 \pm 0,5*	6,7 \pm 0,6
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,11 \pm 0,01	0,07 \pm 0,01*	0,08 \pm 0,01*
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ , %	5,3 \pm 0,4	3,9 \pm 0,4*	4,4 \pm 0,4
CD19 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,24 \pm 0,02	0,18 \pm 0,02*	0,21 \pm 0,02
CD19 ⁺ , %	11,4 \pm 0,6	9,9 \pm 0,6	11,7 \pm 0,8
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,21 \pm 0,01	0,17 \pm 0,01*	0,18 \pm 0,02
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	10,0 \pm 0,6	9,4 \pm 0,7	10,0 \pm 0,7
CD95 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,91 \pm 0,07	0,90 \pm 0,07	0,98 \pm 0,07
CD95 ⁺ , %	45,3 \pm 2,3	49,7 \pm 2,9	54,4 \pm 4,1
CD3 ⁺ CD25 ⁺ /CD95 ⁺	0,24 \pm 0,01	0,19 \pm 0,01*	0,18 \pm 0,01*

Примечание. * – статистическая значимость различий больных с контрольной группой;

– статистическая значимость различий показателей между группами больных в зависимости от лечения (1 знак – $p < 0,05$; 2 знака – $p < 0,01$).

шательства и в ходе проведения дистанционной лучевой терапии при РШМ IV клин. стадии, показаны в таблице 2.

Различия с контролем после оперативного лечения и в ходе проведения ДГТ характеризовались, главным образом, снижением содержания общих лейкоцитов относительно контрольной группы и исходного показателя после лучевой терапии ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Также оставалось значимо сниженным содержание лимфоцитов киллерных субпопуляций, не имевшее динамики относительно исходных показателей. Не наблюдалось также динамики со стороны соотношения активированных CD-клеток, несущих маркеры преапоптотического состояния.

Результаты обследования больных РШМ IIA клин. стадии в процессе послеоперационной лучевой терапии представлены в таблице 3.

При анализе исследованных показателей было выявлено статистически значимое снижение абсолютного числа лейкоцитов в периферической крови на фоне дистанционной лучевой терапии. Эти изменения являются неизбежными, и нас в большей степени интересовало влияние лече-

ния на численные параметры лимфоцитов и их субпопуляций. В частности, отмечалось уменьшение абсолютного содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов ($p < 0,01$), но степень уменьшения числа CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ клеток оказалась существенно меньшей ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение абсолютного, но не относительного содержания CD3⁺CD56⁺CD16⁺, в то время как содержание CD3⁺CD56⁺CD16⁺ оставалось на том же уровне, что до лечения. Это свидетельствует об отсутствии существенного угнетающего действия комбинированного лечения в том объеме, который применяется у больных РШМ IIA клин. стадии на показатели клеточных противоопухолевых механизмов. В то же время снижение исследованных параметров относительно контрольной группы сохранялось и даже усугублялось.

Таким образом, в результате проведенного анализа исследованных параметров системы иммунитета у больных РШМ IA, IB, IIA клин. ст. выявлено, что проведение СИТ обеспечивает наиболее значительную динамику к нормализации показателей клеточного звена иммунной си-

стемы в отношении их нарушений, развившихся на фоне сочетанной лучевой терапии.

Выводы

Во всех группах больных раком шейки матки IA, IB, IIA клин. стадий были зарегистрированы достоверные различия показателей клеточного иммунитета с группой контроля, свидетельствующие о снижении морфофункциональных показателей Т-лимфоцитов как в послеоперационном периоде, так и при комбинированном лечении, причем последнее обуславливало гораздо большую степень угнетения иммунной реактивности.

Использование специфической иммунотерапии в комплексе лечения способствовало повышению показателей клеточного звена, в первую очередь — противоопухолевых механизмов (содержание натуральных киллеров и НКТ-клеток). Следует указать на относительно меньшую результативность применения СИТ при комбинированном лечении больных с РШМ IIA стадии.

Список литературы

1. Лыков А.П., Басс А.А., Морозов Д.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Аденокарцинома желудка: клинико-иммунологические особенности // Вопросы онкологии. — 2003. — № 1. — С. 41-43.
2. Camus M., Galon J. Memory T-cell responses and survival in human cancer: remember to stay alive // Adv. Exp. Med. Biol. — 2010. — Vol. 684. — P. 166-177.
3. Маринова-Мутафчиева Л.П., Чакалова Г.Б., Горанов И.Т. Супрессия клеточного им-

мунитета у больного с карциномой in situ и микроинвазивным раком шейки матки // Вопросы онкологии. — 1997. — Т. 37, № 4. — С. 454-456.

4. Osada J., Kamocki Z., Rusak M., Dabrowska M., Kedra B. The effect of surgical and nutritional treatment on activation parameters of peripheral blood T lymphocytes in stomach cancer patients in postoperative period // Pol Merkur Lekarski. — 2008. — Vol. 24 (141). — P. 231-236.

5. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб.: Фолиант, 2002. — 352 с.

6. Футисова Л.И. Фагоцитарная активность свободных легочных макрофагов после гамма-облучения // Медицинская радиология. — 1997. — № 5. — С. 74-76.

7. Phillips A.W., Fenwick J.D., Mallick U.K., Perros P. The impact of clinical guidelines on surgical management in patients with breast cancer // Clinice Oncology (R Coll Radiol). — 2003. — Vol. 15, N 8. — P. 485-489.

8. Vanneman M., Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment // Nat Rev Cancer. — 2012. — Vol. 12 (4). — P. 237-251.

9. Танатова З.А. Особенности и повышение эффективности лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин в регионе Семипалатинского ядерного полигона: Автореф. дис. ... д.м.н. — Астана, 2007. — 257 с.

поступила в редакцию 12.08.2012

отправлена на доработку 04.10.2012

принята к печати 20.11.2012