

СОСТОЯНИЕ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ

Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юсупова Н.Б., Ниезова Ш.Х.

Республиканский Научно-Практический Медицинский Центр
Онкологии и Радиологии Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан, Ташкент

УДК: 618.146-006.6:615.37:612.017

Резюме

Цель исследования – изучение состояния клеточных и гуморальных факторов иммунитета больных раком шейки матки на фоне применения экстракорпоральной иммунофармакотерапии. Анализ показал, что у больных раком шейки матки выявлен Т-клеточный иммунодефицит, который был сопряжен дефицитом CD4+ Т-хелперов/индукторов на фоне повышения CD8+ Т-лимфоцитов и повышенной активацией лимфоцитов с преобладанием апоптоза иммунокомпетентных клеток. После проведения экстракорпоральной иммунофармакотерапии с тималином наблюдается активация Т-клеточного звена иммунитета. Выявленный дисбаланс гуморального звена иммунитета до и после х/т и лучевой терапии был сопряжен дисбалансом основных сывороточных иммуноглобулинов и повышенным уровнем ЦИК мелких и крупных величин. На фоне применения ЭИФТ с тималином наблюдается нормализация гуморальных факторов иммунитета и активационных маркеров лимфоцитов. Так, метод экстракорпоральной иммунофармакотерапии в нашем случае оказался перспективным в лечении рака шейки матки в связи с возможностью снимать последствия раковой и химиолучевой интоксикации, а также активировать собственную систему противоопухолевой защиты организма.

Ключевые слова: иммунореактивность, рак шейки матки, иммунофармакотерапия.

STATE OF IMMUNOREACTIVITY OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER AGAINST THE BACKGROUND OF EXTRACORPOREAL IMMUNOPHARMACOTHERAPY

Kamishov S.V., Pulatov D. A., Yusupova N.B., Niyozova Sh.H.

The aim of the study was to study the state of cellular and humoral factors of immunity of cervical cancer patients on the background of using extracorporeal immunopharmacotherapy. The analysis showed that patients with cervical cancer was found a T-cell immunodeficiency, which was associated with CD4 + T-helper / inducer deficiency against the background of an increase in CD8 + T-lymphocytes and increased activation of lymphocytes with the predominance of apoptosis of immunocompetent cells. After carrying out extracorporeal immunopharmacotherapy with thymalin, activation of the T-cell link of immunity is observed. The revealed imbalance of the humoral link of immunity before and after h / t and radiotherapy was associated with an imbalance of the main serum immunoglobulins and an elevated CIC level of small and large values. Against the background of the use of EIPHT with thymalin, normalization of humoral factors of immunity and activation markers of lymphocytes is observed. Thus, the method of extracorporeal immunopharmacotherapy in our case turned out to be promising in the treatment of cervical cancer due to the possibility of removing the effects of cancer and chemoradiation intoxication, as well as activating its own system of antitumor protection of the organism.

Keywords: immunoreactivity, cervical cancer, immunopharmacotherapy.

По данным ВОЗ ежегодно в мире выявляется все большее число больных раком шейки матки (РШМ), особенно среди женщин фертильного возраста [1; 8; 14]. Несмотря на успехи клинической медицины, включая современные методы обследования и лечения, РШМ устойчиво занимает одно из первых мест среди опухолей женской половой системы. Как известно, в большинстве экономически развитых стран РШМ занимает треть, в России – второе место среди опухолей женской репродуктивной системы, а в Узбекистане отмечается тенденция к повышению числа онкологических заболеваний репродуктивной системы [7].

Так, в последние десятилетия сложились следующие неблагоприятные тенденции. Во-первых, наблюдается рост заболеваемости РШМ в целом, при этом растет заболеваемость женщин репродуктивного возраста. Во-вторых, увеличивается частота запущенных форм рака шейки матки [8; 12].

Следует отметить, что сегодня основная роль в терапии РШМ принадлежит комбинированному или комплексному лечению, которое включает хирургический, лекарственный и лучевой методы, гормонотерапию, иммунотерапию [10]. Известно, что проведение эффективной химиотерапии часто ограничивается

токсическим воздействием высоких доз цитостатиков, которые обладают миелосупрессией, повышающей риск развития тяжелых бактериальных и грибковых инфекций, формируя глубокий иммунодефицит, и которые могут привести к летальному исходу [3; 6]. По литературным данным при проведении химиотерапии в 90% случаев развивается лейкопения 1–2 степени, а у 30–40% пациентов – 3–4 степени, требующая поддерживающей терапии на протяжении нескольких недель [15]. С учетом формирования иммунодефицитного состояния и формирования лейкопении применяют различные методы иммунотерапии [13], в том числе и экстракорпоральную фармакотерапию [8]. Тем, более данный способ иммунотерапии достаточно эффективен в стационарных условиях, когда пациент находится на химиотерапии и/или лучевой терапии. В связи с вышесказанным, на сегодняшний день активно рассматривается альтернативный способ иммунотерапии, который является наиболее перспективным направлением в онкологии как это экстракорпоральная иммунотерапия.

Цель исследования – изучение состояния клеточных и гуморальных факторов иммунитета больных РШМ на фоне применения экстракорпоральной иммунофармакотерапии.

Материал и методы исследования

В обследование были включены 136 больных РШМ Т2-3N0-1M0 стадий (II–III клинические стадии), прошедшие обследование и лечение в отделениях онкогинекологии и химиотерапии РСНПМЦО и РМЗ РУз с 2004 по 2014 гг. Как следует из представленных данных, при РШМ IА стадия заболевания встречалась в 18,7% случаев, IВ – в 20,9%, IIA – в 16,0% и IIВ стадия – в 44,4% случаев. Как видно, наибольшую часть больных составили женщины РШМ на IIВ стадии. Возраст обследованных больных РШМ был от 21 до 74 лет, при этом средний возраст составил $45,7 \pm 7,07$ лет.

Так как в статье будут описаны иммунологические особенности реагирования, необходимым явился учет сопутствующих заболеваний среди больных РШМ. Выявлено, что у 15,3% больных имелись воспалительные процессы придатков матки, у 19% заболевания желудочно-кишечного тракта, у 15% заболевания сердечно-сосудистой системы, у 4% кисты яичников, у 3% узловый зоб и у 6% бронхиальная астма.

Имунофармакотерапия у больных РШМ с использованием иммуномодуляторов проводилась в период проведения лучевой- и химиотерапии в стационарных условиях. В соответствии с поставленной задачей исследования, были созданы следующие группы больных в зависимости от методов терапии в составе комплексного лечения: 1 группа – 36 больных РШМ до лечения; 46 больных РШМ, получившие экстракорпоральную иммунофармакотерапию (ЭИФТ) с тималином; 3 группа – 54 больных РШМ, не получившие ЭИФТ. Также 39 лиц контрольной группы с нормативными значениями.

Исследование иммунной системы проводили при поступлении больных в стационар до проведения курса иммунотерапии и непосредственно за несколько дней перед выпиской из стационара. У больных, которые не получали экстракорпоральную иммунотерапию, исследования иммунной системы проводили при поступлении в стационар и непосредственно перед их выпиской из стационара.

Все больные РШМ получали стандартную полихимиотерапию согласно протоколам отделения, комплексное лечение, включающее двухэтапную сочетанную лучевую терапию, включающую дистанционную телегамматерапию (ДТГТ) расщепленным курсом при РОД 2 Гр до СОД 50 Гр, 5 раз в неделю и внутрисполостную брахитерапию при РОД 5 Гр до СОД 45–55 Гр, через день. Также больные РШМ получали системную или внутриартериальную полихимиотерапию по схеме цисплатин $50 \text{ мг/м}^2 + 5\text{-фторурацил } 1000 \text{ мг/м}^2$ в течение 4 дней по 4–6 курсов 1 раз в 3 недели.

Имунологические исследования включали изучение клеточных и гуморальных параметров иммунной системы больных РШМ. Иммунологические исследования были проведены в клинической лаборатории. Определены клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+,

CD20+), а также идентификация активационных маркеров лимфоцитов (CD25+, CD38+ и CD95+) проводилась с использованием моноклональных антител при подсчете с помощью флуоресцентного микроскопа с применением МКАт производства «ООО Сорбент» (Россия) [2; 6]. Гуморальное звено иммунитета оценивали путем определения основных сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, ЦИК мелких и крупных величин в сыворотке периферической крови ИФА-методом. Результаты исследования подвергались статистической обработке с использованием критериев Стьюдента-Фишера, полученные данные обработаны на ПК с помощью программы Statistica № 6. Для наглядности полученных результатов все изученные параметры состояния иммунной системы больных были переведены в проценты по отношению к 100% для нормы.

Метод ЭИФТ был призван, в первую очередь, уменьшить токсические проявления после проведения химио- и лучевой терапии, а также улучшить общее состояние после химиотерапии и лучевой терапии. Метод ЭИФТ проводили путем эксфузии 200–250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», инкубацией с иммуномодулятором тималин в суммарной дозе 30 мг 37°C в течение 60–100 мин с последующей реинфузией полученного конъюгата в кровеносную систему больных. Всего за период нахождения пациентов в стационаре, было проведено 2 процедуры экстракорпоральной иммунотерапии тималином.

Результаты и обсуждение

Так, у больных РШМ были проведены 2 курса экстракорпоральной иммунотерапии с использованием иммуномодулятора тималина в периоды между проведением курсов лучевой и химиотерапии. Как было указано выше, нами были проанализированы несколько групп: 1 группа – 36 больных РШМ до лечения; 46 больных РШМ, получившие ЭИФТ с тималином; 3 группа – 54 больных РШМ, не получившие ЭИФТ. Также 39 лиц контрольной группы с нормативными значениями.

Имунологические исследования проводили при поступлении больных в стационар до проведения курса иммунотерапии и химиотерапии, и непосредственно за несколько дней перед выпиской из стационара.

Анализ полученных результатов позволил выявить следующие изменения, так, содержание лейкоцитов в группе больных до любого вида терапии не имел достоверной разницы при сравнении с группой контрольной группы, т.е. с нормативными значениями. Следует отметить, что достоверно сниженное содержание лейкоцитов наблюдалась в группе больных после химиотерапии, не получивших ЭИФТ по сравнению с нормативными данными и данными больных РШМ, получивших ЭИФТ. Так, общее содержание лейкоцитов в группе больных РШМ после х/т снизилось до 51% и составило $3274,8 \pm 236,6$ кл/мкл, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен $6500 \pm 295,0$ кл/мкл ($p < 0,05$).

Известно, что ведущее значение в противоопухолевой защите организма придается клеточному звену иммунитета, где ключевую роль играют Т-лимфоциты и их субпопуляции. Нами были проанализированы данные по состоянию лимфоцитов периферической крови. Исследования показали, что у больных РШМ до лечения не выявлено достоверное подавление общего числа лимфоцитов по сравнению с данными контроля. В то время как после х/т и лучевой терапии, у больных, не получивших ЭИФТ наблюдается достоверное снижение общего числа лимфоцитов по сравнению с данными контрольной группы и группы больных, получивших ЭИФТ. Так, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов было достоверно подавлено в группе пациентов, не получивших ЭИФТ после курса химиотерапии ($p < 0,05$).

Известно, что к фенотипическим маркерам Т-лимфоцитов относятся CD3+, CD4+, CD8+ рецепторы. Показано, что запуск и регуляция эффективности иммунного ответа во многом определяется специфическим антигеном Т-лимфоцитов. Известно, что степень поверхностной экспрессии CD3+ рецепторов на мембране Т-лимфоцитов отражает его трансмиссивную функцию и позволяет идентифицировать общее количество Т-лимфоцитов [6]. Анализ Т – клеточного звена иммунитета показал, что относительное содержание CD3+Т-лимфоцитов у больных РШМ до лечения было ниже значений контрольной группы ($p < 0,05$). Следует отметить, что после курса х/т содержание Т-лимфоцитов снизилось до 75% и было незначительно подавлено в сравнение с группой контроля и до лечения. Анализ Т-лимфоцитов больных РШМ, получавших ЭИФТ выявил достоверное повышение при сравнении с данными пациентов, не получавших ЭИФТ. Причем, клинически пациенты, получавшие ЭИФТ значительно лучше чувствовали себя, чем больные РШМ, не получавшие ЭИФТ. При анализе Т – клеточного звена иммунитета, включающего характеристику субпопуляций CD4+Т-хелперов/индукторов и CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов, у больных РШМ наблюдалось самое сильное подавление CD4+Т-хелперов/индукторов в группе больных, не получавших ЭИФТ при сравнении других групп ($p < 0,001$). Относительное число CD4+Т-хелперов/индукторов у больных РШМ до и после ЭИФТ было подавлено в 1,5 раза, а при сравнении значений больных, не получавших ЭИФТ – было подавлено в 1,9 раза. Так, дефицит Т-хелперов/индукторов до х/т и лучевой терапии составил 76% относительно контроля, после х/т – 64% относительно контроля, а после использования ЭИФТ – 92% относительно контроля. Очевидно, что дефицит популяции Т-лимфоцитов при РШМ обусловлен преимущественным подавлением числа CD4+Т-хелперов/индукторов, которые являются необходимым и важным звеном в образовании клеток – киллеров, осуществляющих непосредственную элиминацию опухолевых клеток [4; 5; 9].

Далее нами была изучена экспрессия CD8+ Т-цитотоксических лимфоцитов в группах больных РШМ. Ана-

лиз показал, что были выявлены достоверные различия с контрольной группой и между исследуемыми группами. Так, относительное число CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов в группе больных РШМ до лечения было повышено достоверно в 1,9 раза, а в группе больных, получивших ЭИФТ – в 1,4 раза, тогда как в группе больных РШМ, не получивших ЭИФТ – в 1,64 раза по сравнению с контрольными нормативными значениями. Известно, что цитотоксические CD8+Т-лимфоциты играют важную роль в патогенезе онкологических заболеваний [9]. Установлено, что основной функцией цитотоксических лимфоцитов является их участие в обеспечении противоопухолевой защите, на что указывают полученные результаты [1]. Отсюда следует, что соотношение CD4+/CD8+ (ИРИ) естественно достоверно отличалось от данных контрольной группы и между исследуемыми группами больных. Индивидуальный размах значений ИРИ у больных РШМ колебался от 0,4 до 1,1, но у большей части пациентов ИРИ был ниже 1,0, что свидетельствовало о глубоком Т-клеточном иммунном ответе. Анализ показал, что до лечения, ИРИ составил 0,56, в группе после лечения, получавших ЭИФТ – 1,04, а в группе, не получавших ЭИФТ – 0,79. Очевидно, снижение ИРИ наблюдалось за счет подавления относительного числа CD4+Т-лимфоцитов и повышения относительного содержания CD8+Т-лимфоцитов. Следовательно, при РШМ выявляется Т – клеточный иммунодефицит, который сопряжен с дисбалансом основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+Т-хелперов/индукторов и CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов).

Известно, что CD16+ (естественно-киллерные клетки – ЕКК) является мембранным низкоаффинным IgG-рецептором 3 типа. На стадии активации киллерных клеток появляются дополнительные кофакторы, при наличии которых натуральные киллеры вступает в цитолиз. Видимо, при онкологическом процессе нарушается иммунологический надзор на всех этапах развития и функционирования клеток. Так, анализ показал, что в группе больных до лечения и после лечения, не получавших ЭИФТ выявлено подавление ЕКК. Следует отметить, что в группе больных РШМ, получавших ЭИФТ после х/т и лучевой терапии наблюдается незначительное повышение числа CD16+, что свидетельствует об активации противоопухолевого иммунитета. По нашим данным, наблюдается некоторая анергия ЕКК при отсутствии иммунотерапии по отношению к злокачественным клеткам.

Также нами изучены активационные маркеры лимфоцитов периферической крови у больных РШМ. Эти маркеры начали изучаться относительно недавно, поэтому в литературе освещены немногочисленные работы, посвященные изучению их функциональной активности, в частности при злокачественных процессах, этим и обусловлено их изучение в наших исследованиях. Анализ активационных маркеров лимфоцитов позволяет изучить процессы активации, пролиферации, дифференцировки и апоптоза иммунокомпетентных клеток [1; 11; 14]. Из

маркеров активации лимфоцитов изучены экспрессия CD25+, CD95+ и CD38+. Известно, рецептор CD25+ представлен α – цепью, которая экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах. При активации Т-лимфоцитов, цитокин интерлейкин-2 играет важную роль в развитии, созревании и регуляции иммунного ответа, который поддерживает пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [9; 12]. Анализ экспрессии CD25+ на лимфоцитах не выявил наличия достоверной разницы в группах больных до лечения и после лечения, не получавших ЭИФТ по отношению к контролю. Тогда как, в группе больных РШМ после лечения, получавших ЭИФТ наблюдается достоверное повышение экспрессии CD25+, что свидетельствует об иммуномодулирующей активации специфических лимфоцитов. При этом, экспрессия CD95+ на лимфоцитах у больных РШМ достоверно повышена в группе больных после химиотерапии и лучевой терапии, не получавших ЭИФТ, что очевидно, указывало на процесс гибели лимфоцитов и их нестабильности. Причем, в группе больных РШМ, получивших ЭИФТ наблюдалось незначительное повышение экспрессии маркера апоптоза, но не достоверно отличалось от контрольной группы и значения, больных до лечения. Т.е. иммунодефицитное состояние можно объяснить повышенной экспрессией маркера апоптоза при течении РШМ. Экспрессия CD38+ на лимфоцитах в группе больных РШМ до лечения была достоверно повышена в сравнении с контрольными данными. В группе больных РШМ после лечения, не получивших ЭИФТ экспрессия CD38+ значительно снизилась, что еще раз доказывает анергию клеток иммунной системы, а в группе больных РШМ, получивших ЭИФТ, данный показатель был незначительно повышен и не имел достоверной разницы с контрольными данными. Известно, что CD38+ является ранним маркером активации Т- и В-лимфоцитов [9].

Изучение гуморального звена иммунитета позволило выявить дисбаланс в содержании основных сывороточных иммуноглобулинов при РШМ. Так, экспрессия CD20+ на В-лимфоцитах была достоверно повышена в группе больных до лечения. На фоне ЭИФТ наблюдается нормализация содержания В-лимфоцитов. Известно, что иммуноглобулины играют важную функцию посредников в каскадном развитии иммунного ответа и частично могут обуславливать эффективность конечных, эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации мутантных клеток [8]. Изучение концентрации сывороточных иммуноглобулинов позволило выявить дисбаланс в содержании основных иммуноглобулинов после курса химиотерапии. Но в группе больных, получавших ЭИФТ наблюдалась нормализация соотношения основных иммуноглобулинов, а в группе больных РШМ, не получивших ЭИФТ сохранялся дисбаланс, который выражался в повышении IgA и IgG. Следовательно, гуморальное звено иммунитета характеризовалось достоверным повышением сывороточной концентрации IgA и IgG в периферической крови больных РШМ, особенно

в группе больных, не получивших ЭИФТ. Также нами изучена количественная характеристика циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке периферической крови больных РШМ. Исследования показали достоверное повышение ЦИК крупных и мелких величин до и после проведения х/т в сравнении с данными контрольной группы. Известно, что мелкие ЦИК оказывают патогенное влияние на сосуды и ткани организма. Так, 3% ЦИК и 4% ЦИК были повышены соответственно в 4 и 3,5 раза в группе больных до лечения в сравнении с результатами контрольной группы. После проведения х/т и лучевой терапии, в группе больных, не получивших ЭИФТ наблюдается достоверно повышенные значения ЦИК 3% и 4% относительно группы больных, получивших ЭИФТ. Следовательно, нами выявлена активация гуморального звена иммунитета, которая проявляется в повышении основных иммуноглобулинов А и G, ЦИК мелких и крупных величин, причем, следует отметить, что проводимая экстракорпоральная иммунотерапия способствует нормализации основных иммуноглобулинов и снижению ЦИК по сравнению с данными больных, не получивших ЭИФТ, у которых наблюдается неадекватная стимуляция гуморального иммунитета.

Таким образом, нами проанализированы клеточные и гуморальные параметры иммунореактивности больных РШМ до лечения и после проведения курса химиотерапии и лучевой терапии с и без применения ЭИФТ. Исследования выявили дисбаланс в состоянии клеточных и гуморальных составляющих иммунитета до начала химиотерапии. Причем, в группе больных, не получивших ЭИФТ наблюдается неадекватное восстановление иммунной системы с формированием Т-клеточного иммунодефицита и активацией гуморального иммунитета. Полученные нами данные характеризуют состояние иммунореактивности больных РШМ до и после лечения, и могут служить диагностическим и прогностическим критерием данного заболевания на фоне проведения химиотерапии и ЭИФТ.

Выводы:

1. У больных РШМ выявлен Т-клеточный иммунодефицит, который сопряжен дефицитом CD4+ Т-хелперов/индукторов на фоне повышения CD8+ Т-лимфоцитов и повышенной активацией лимфоцитов с преобладанием апоптоза иммунокомпетентных клеток.
2. Значения Т-клеточного иммунитета имеют посыл восстановлению после проведения ЭИФТ с тималином.
3. Выявленный дисбаланс гуморального звена иммунитета до и после х/т и лучевой терапии сопряжен дисбалансом основных сывороточных иммуноглобулинов и повышенным уровнем ЦИК мелких и крупных величин.
4. На фоне применения ЭИФТ с тималином наблюдается нормализация гуморальных факторов иммунитета и активационных маркеров лимфоцитов.

5. Метод экстракорпоральной иммунофармакотерапии может быть перспективным в лечении РШМ в связи с возможностью снимать последствия раковой и химиолучевой интоксикации, а также активировать собственную систему противоопухолевой защиты организма.

Литература

1. Аничков, Н.М. Патогенез кахексии при злокачественных опухолях // Архив патологии. – 2005. – Т. 67. – № 5. – С. 51–56.
2. Залялиева, М.В., Прохорова, Р.С. Способы определения субпопуляций лимфоцитов // № 1 DP 20000774 D/P МКП 6601 №33/48 26.02.2001.
3. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология – 2002. – Т.23, № 2. – С. 77–79.
4. Фильченков, А.А., Степанов, Ю.М., Липкин, В.М., Кушлинский, Н.Е. Участие системы FAS/FAS-лиганд в регуляции гомеостаза и функционировании клеток иммунной системы // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 24–35.
5. Фрейдлин, И.С., Кузнецова, С.А. Иммунные комплексы и цитокины // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, № 1–2. – С. 27–36.
6. Череев, А.Н., Горлина, Н.К., Козлов, И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 6. – С. 25–31.
7. Чухловин, А.Б. Усиление апоптоза лейкоцитов периферической крови в связи с развитием лейкопении после интенсивной химиотерапии. // Вопросы онкологии. – 1999. – Т. 45. – 4. – С. 384–387.
8. Kandalaf, L.E. Immunotherapy for ovarian cancer: what's next? Text. / L.E. Kandalaf, D.J. Powell, N. Singh, G. Coukos // Int. Rev. Immunol. – 2011, – Vol. 30 (2–3). – P. 71–86.
9. Kang, T.H. Epigallocatechin-3-gallate enhances CD8+ T cell-mediated antitumor immunity induced by DNA vaccination. Text. / T.H. Kang, J.H. Lee, C.K. Song [et al.] // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67. – P. 802–811.
10. Kato, M. Lymphokine-activated killer cell therapy combined with highdose glucocorticoid showed clinical efficacy towards advanced lung carcinoma Text. / M. Kato, S. Goto, G. Soma // Anticancer Res. – 2010. – Vol. 30 (8). – P. 3125–3128.
11. Kerridge, I.H. Ethical and legal issues at the interface of complementary and conventional medicine Text. / I.H. Kerridge, J.R. McPhee // Med J. Aust. – 2004. – Vol. 2. – P. 164–166.
12. Kimmelman, A.C. The dynamic nature of autophagy in cancer Text. / A.C. Kimmelman // Genes Dev. – 2011. – Vol. 25 (19). – P. 1999–2010.
13. Kimura, H. Postsurgical adjuvant immunotherapy against primary non-small cell lung cancer Text. / H. Kimura, N. Iwai, M. Suzuki, Y. Takahashi // J. Japan Surg. Soc. – 1998. – Vol. 99 (5). – P. 279–284.
14. Kluwer Academic Publishers. The Role of Interleukin-2 in the treatment of cancer patients. Future prospects for Interleukin-2 therapy. Text. / Franks C.R., Palmer P.A.; Wagstaff J. (ed.). – 1995. – P. 169–185.
15. Kos, F.J. Requirement for natural killer cells in the induction of cytotoxic T cells Text. / F.J. Kos, F.T. Engleman // Immunology. 1995. – № 155. – P. 578–584.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru