

*Н. Ф. Мистакопуло, Н. П. Голосков, В. В. Рылов,
А. В. Маджуга, Е. А. Зарядьева*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ, ХИМИЧЕСКИХ И ФИЗИЧЕСКИХ ИММУНО- МОДУЛЯТОРОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

НИИ клинической онкологии

Адаптационные способности онкологических больных, особенно на поздних стадиях развития болезни, значительно снижены. Используемые методы лечения больных — хирургический, лучевой и химиотерапевтический — оказывают на иммунную систему неблагоприятное воздействие, что существенно сказывается на конечных результатах проводимого лечения.

Вопросы иммунотерапии опухолевых заболеваний, несмотря на значительный прогресс в экспериментальных исследованиях, до сих пор изучены недостаточно. Поиски различных путей и методов, повышающих неспецифическую устойчивость организма онкологического больного, являющиеся в настоящее время одним из перспективных направлений клинической онкологии и иммунологии.

В иммунотерапии злокачественных новообразований использовались различные природные и синтетические средства (бактериальные и вирусные вакцины, левamisол и др.), большая часть которых вызывала побочные токсические реакции, а иногда и иммуносупрессию.

В связи с этим в настоящее время ведется поиск природных и синтетических веществ, обладающих выраженным иммуномодулирующим эффектом и лишенных указанных недостатков. Среди большого количества препаратов, дающих иммуномодулирующий эффект, особый интерес исследователей вызывают естественные адаптогены. При их продолжительном использовании наблюдаются побочные токсические и аллергические реакции на различных этапах лечения онкологических больных, они эффективно действуют на различные звенья иммунокомпетентной системы.

В наших исследованиях мы использовали адаптогены растительного происхождения — экстракты элеутерококка и родиолы розовой.

Для иммунокоррекции применяли индометацин — ингибитор циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты — и лейкоинтерферон — отечественный препарат, содержащий большой спектр лимфокинов и цитокинов [2]. Использовали также комбинации этих двух препаратов.

Разнонаправленность и многофакторность иммуносупрессии у онкологических больных (прогрессивный опухолевый рост, луче- и химиотерапия, психологический стресс, хирургическая агрессия и др.) требуют использования разнонаправленных факторов, коррелирующих это состояние.

Проведенные в ОНЦ РАМН исследования [4] показали, что облучение крови онкологического больного гелий-неоновым лазером неповреждающей мощности потенцировало иммунологические показатели, активируя поверхностные рецепторы клеток. Исследуя поверхность клетки с помощью сканирующего микроскопа, было установлено увеличение на поверхности ультраструктуры Т- и В-лимфоцитов микроворсин, булавовидных утолщений и гребней. Поверхность Т- и В-лимфоци-

*N.F. Mistakopulo, N.P. Goloskov, V.V. Rylov,
A.V. Madjuga, E.A. Zaryadyeva*

PERIOPERATIVE APPLICATION OF BIOLOGICAL, CHEMICAL AND PHYSICAL IMMUNOMODULATORS IN CANCER PATIENTS

Research Institute of Clinical Oncology

Adaptation potential of cancer patients decreases considerably, especially in advanced disease. Surgery, radio- and chemotherapy affect greatly the immune system which deteriorates treatment outcomes.

Problems of tumor immunotherapy have not been studied well yet, though the experimental investigations have shown a considerable advance. Development of ways and methods for strengthening non-specific resistance of cancer patients is a promising field of clinical oncology and immunology.

Immunotherapy of malignant neoplasms employs a variety of natural and synthetic agents (bacterial and viral vaccines, levamisole and others) most of which produce toxic side effects and sometimes suppress the immunity.

Development of natural and synthetic substances with marked immunomodulating activity but free from the above mentioned shortcomings is presently in progress. Natural adaptogens are of the most interest among the great variety of agents with immunomodulating activity. They act on various immunocompetent elements while not producing toxic or allergic side effects in long term administration at different phases of cancer treatment.

In our study we used vegetable adaptogens, namely extracts of eleutherococcus and rhodiola rosea.

To correct the immunity we used indomethacin, an inhibitor of cyclooxygenase route of arachidonic acid metabolism, and leukinterferon, a Russian drug containing a broad spectrum of lymphokines and cytokines [2]. We also used combinations of these two agents.

The complexity of trends and factors contributing to immunosuppression in cancer patients (progressive tumor growth, radio- and chemotherapies, psychological stress, surgical aggression, etc.) requires application of agents and methodologies with different target specificity to correct the immunity.

A study conducted at the CRC, RAMS [4] showed that irradiation of cancer patients' blood using a helium-neon laser of non-damaging power potentiated their immunity by activating cell surface receptors. Scanning microscopy discovered augmentation of microfilaments, club-shaped bulbs and crests on the surface of Т- and В-lymphocytes. Т- and В-lymphocyte surface also changed under the effect of biological immunomodulators.

Our investigations demonstrated that besides stimulation of the immunity indomethacin and venous blood laser irradiation had effect on blood coagulation and anti-coagulation factors which provided reason for a more detailed study of the mentioned influences on platelet aggregation, plasma thromboxane B₂ content and on some other hemostasis characteristics.

Therefore we attempted a study of combinations of immunocorrective methodologies respective of patients' basal immunity status, factors responsible for the immu-

тов изменялась также под воздействием биологических иммуномодуляторов.

Заранее скажем, что помимо иммуностимулирующего воздействия индометацин и облучение венозной крови лазерным лучом неповреждающей мощности, как показали наши исследования, влияют также на свертывающие и противосвертывающие факторы крови, что послужило основанием для детального изучения влияния указанных факторов на агрегационную способность тромбоцитов, а также содержание в плазме крови тромбосана V_2 и ряд других показателей гемостаза.

Таким образом, поиски путей коррекции нарушенного иммунологического статуса онкологического больного привели нас к использованию сочетанных методов иммунокоррекции в зависимости от исходного иммунного статуса, факторов, приведших к иммунодепрессии, методов лечения основного заболевания, обезболивания, гемотрансфузии и интенсивной терапии.

Материалы и методы. Нами было обследовано 140 больных раком яичников и эндометрия, находившихся на лечении в гинекологическом отделении ОНЦ РАМН с 1990 по 1993 г.

Всех больных условно можно разделить на 3 группы по характеру иммунокоррекции. 80 больных получали терапию индометацином, лейкоинфероном и их сочетанием, 40 больных — иммунокоррекцию адаптогенами (элеутерококк, родиола розовая) и 20 больных — лечение индометацином в сочетании с облучением венозной крови лазерным лучом неповреждающей мощности.

Из общего числа обследованных мы выделили группу из 22 больных раком яичников, у которых исследовали непосредственное влияние проводимой анестезии и операции на иммунный статус.

Элеутерококк назначали больным, получавшим в предоперационном периоде интенсивный курс химиотерапии, в качестве протектора иммунодепрессии в дозе 1 мл ежедневно.

Экстракт элеутерококка больные продолжали получать на 3—4-е сутки после операции. Препарат принимали по 5 мл 2 раза в день 3-недельными курсами с недельным перерывом в течение 1 мес.

Экстракт родиолы розовой назначали больным за 3—4 дня до операции в дозе 1 мл ежедневно, затем курс терапии продолжали в период послеоперационной химиотерапии в течение 2 мес в этой же дозировке.

Индометацин назначали в течение 5 сут до операции по 150 мг в сутки. В день операции больные получали 50 мг индометацина за 2 ч до операции. В послеоперационном периоде иммунокоррекцию индометацином начинали с 3-х суток и продолжали в течение 5 сут.

Лейкинферон назначали за 2 дня до операции и продолжали терапию в течение 3 послеоперационных дней. Препарат вводили в дозе 10 000 МЕ однократно внутримышечно.

При комбинированной иммунокоррекции индометацином в сочетании с лейкоинфероном их дозы не меняли.

Иммунологическая недостаточность, установленная у онкологических больных в предоперационном периоде, должна, несомненно, учитываться при выборе методов обезболивания. Из арсенала анестезиологических средств должны быть исключены препараты с выраженным иммунодепрессивным эффектом. К ним относятся содержащие галогеновый радикал ингаляционные анестетики (фторотан, пентран, хлороформ и др.) [1].

В процессе операции у больных с выраженным иммунодефицитом должны по возможности исключаться массивные геморагии и заместительные гемотрансфузии длительно хранившейся консервированной кровью. С учетом сказанного этим требованиям отвечает используемый нами метод нейролептанестезии (сочетание препаратов для нейролептаналгезии с закисно-кислородной смесью в соотношении 2:1).

Количество лейкоцитов и относительное содержание лимфоцитов определяли на аппарате «Hemalog». Выделение мононуклеарных клеток периферической крови проводили по стандартной методике на градиенте плотности фикола — верографина.

Активность НК-клеток определяли в стандартном тесте освобождения изотопа ^{51}Cr из клеток-мишеней линии MOLT.

Реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) учитывали на 3-и сутки по включению клетками ^3H -тимидина в ответ на фитогемаглоктинин (ФГА).

Экспрессию мембранных маркеров на лимфоцитах определяли иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител

к нити депрессии, модальности лечения доминирующего заболевания, анальгезии, гемотрансфузии и интенсивной терапии.

Materials and Methods. We studied 140 patients with ovarian and endometrial cancer managed at the Gynecology Department of CRC during 1990-1993.

The patients were stratified into three groups with respect to mode of immunity correction. 80 patients received therapy with indomethacin, leukiniferon and their combination; 40 patients were given adaptogens (eleutherococcus and rhodiola rosea) and the remaining 20 patients were treated with indomethacin in combination with venous blood irradiation using a laser of non-damaging power.

We also singled out a group of 22 patients with ovarian cancer to study direct effect of anesthesia and surgery on their immunity status.

Eleutherococcus was administered to the patients on intensive preoperative chemotherapy as an anti-immunodepression protector at 1 ml daily.

The patients continued to receive eleutherococcus extract on day 3—4 following surgery. The drug was administered at 5 ml bid by 3-week cycles with 1-week intervals during 1 month.

Therapy with rhodiola extract was started 3—4 days before surgery at 1 ml daily, the course was continued postoperatively for 2 months at the same dosage.

Indomethacin was administered for 5 days prior to surgery at 150 mg daily. On the day of surgery the patients received 50 mg indomethacin at 2 hours before surgery. Postoperative immunocorrection with indomethacin was started on day 3 following surgery and continued for 5 days.

Therapy with leukiniferon began at 2 days before surgery and continued for 3 postoperative days. The drug was administered at 10,000 M once intramuscularly.

Combination immunocorrection with indomethacin and leukiniferon used the same drug dosage.

Preoperative immunological deficiency of cancer patients should be taken into consideration when choosing analgesia technique. Agents with a marked immunodepressive effect must not be used in these patients. The agents include inhalation anesthetics containing halogen radical (phthorothane, pentrane, chloroform, etc.) [1].

Massive hemorrhages and substitution hemotransfusion using contained blood with long shelf life should be avoided during surgery on patients with marked immunodeficiency. The neuroleptanesthetic methodology (combination of neuroleptanalgesic drugs with nitrous oxide-oxygen 2:1 mixture) applied in our study met these requirements.

Leukocyte count and determination of relative amount of lymphocytes were performed using a Hemalog unit. Peripheral blood mononuclear cells were isolated by standard technique at the ficoll-verographine density gradient.

NK cell activity was evaluated by the standard test involving ^{51}Cr release from MOLT target cells.

Lymphocyte blast-transformation reaction (LBTR) was assessed on day 3 by inclusion of ^3H -thymidine by cells in response to phytohemagglutinine (PHA).

Lymphocyte membrane marker expression was determined in immunofluorescence assay using monoclonal antibodies to determinants of CD3, CD4, CD8, CD11b, CD16, CD19, CD22, CD38, HLA-DR, and a FACSCAN flow cytometer or a fluorescent microscope (Leitz, FRG).

Results. First consider changes in the immune system against the background of surgery with neuroleptanalgesia. We studied 22 patients with ovarian cancer not receiving chemotherapy preoperatively.

Immunity parameters were determined (1) after premedication before anesthesia, (2) immediately after surgery, (3) on day 3 following surgery, (4) on days 7 to 10 following surgery.

The table shows that immunity parameters did not demonstrate considerable changes during operation and neuroleptanalgesia ($p > 0.05$). Shifts in percentages of T-lymphocytes and NK-cells were not significant either. There were no much difference in the values of LBTR stimulation index.

The absence of negative shifts in the immunity status of ovarian cancer patients in response to surgery and anal-

к CD3-, CD4-, CD8-, CD11b-, CD16-, CD19-, CD22-, CD38-, HLA-DR-детерминантам и проточного цитометра FACSCAN или флюоресцентного микроскопа («Leitz» ФРГ).

Результаты исследования. Вначале остановимся на изменениях иммунной системы, происходивших на фоне хирургического лечения больных под общим обезболиванием методом нейролептаналгезии. Была обследована группа из 22 больных раком яичников, не получавших до операции химиотерапии.

Показатели иммунного статуса определяли на следующих этапах: 1) после премедикации, до начала анестезии; 2) непосредственно после завершения операции; 3) на 3-и сутки после операции; 4) на 7—10-е сутки послеоперационного периода. Результаты исследования представлены в таблице.

Как видно из таблицы, показатели иммунитета в процессе операции и общего обезболивания методом нейролептаналгезии менялись незначительно ($p > 0,05$). Недостоверными были также сдвиги в процентном содержании Т-лимфоцитов и NK-клеток. Индекс стимуляции РБТЛ также существенно не изменялся.

Отсутствие отрицательных сдвигов иммунного статуса больных раком яичников в ответ на хирургическое вмешательство и обезболивание мы объясняем относительной нетравматичностью операции, предоперационной иммунокоррекцией в течение 3 дней (экстракт родиолы розовой) и отсутствием иммунодепрессующих ингредиентов в составе средств, используемых для обезболивания. Дальнейшее изучение динамики иммунологических показателей в послеоперационном периоде показало следующее.

На 3-и сутки послеоперационного периода наблюдались тенденция к увеличению уровня CD4⁺-лимфоцитов, увеличение в 2 раза относительного количества лимфоцитов, экспрессирующих CD22-антиген, и содержания HL A-DR⁺-клеток (с $11,7 \pm 2,2$ до $20,0 \pm 2,1$; $p < 0,05$). В то же время средний уровень CD38⁺- и CD11b⁺-клеток, а также общее количество Т-лимфоцитов в течение 3 дней после операции не изменялись.

На 7—10-е сутки после операции отмечено снижение процентного содержания лимфоцитов, несущих CD4-, CD8-антигены до дооперационного уровня, и оставалось увеличенным количество В-лимфоцитов и HLA-DR⁺-клеток. Индекс стимуляции РБТЛ на 7-е сутки после операции увеличивался и достигал дооперационного уровня.

По мнению Н. В. Мерабишвили и соавт. [3], скорость восстановления иммунологических показателей в послеоперационном периоде зависит от стадии заболевания. В своих наблюдениях мы не отметили аналогичных закономерностей.

Предоперационное применение комбинации индометацина и лейкинферона вызывало увеличение содержания всех Т-лимфоцитарных субпопуляций и В-клеток. Повысилось относительное ($p < 0,05$) и абсолютное ($p < 0,02$) содержание CD4⁺- и CD37⁺-клеток, а также абсолютное содержание CD22⁺- и HLA-I⁺-клеток.

На 3-и сутки после операции наблюдалась тенденция к уменьшению абсолютного и процентного содержания большинства Т-лимфоцитарных субпопуляций. Не уменьшилось количество CD8⁺-, RFBI⁺ и CD38⁺-клеток, не изменялось количество CD⁺-клеток.

На 7-е сутки после операции отмечали тенденцию к восстановлению содержания лимфоцитов и их субпопуляций. Вместе с тем у больных, не получавших предоперационной иммунокоррекции, полного восстановления не было. В группе больных, где иммунокоррекция проводилась индометацином в сочетании с лейкинфероном,

Т а б л и ц а

Table

Показатели иммунитета в связи с хирургическим вмешательством и обезболиванием у больных раком яичников
Immunity parameters with respect to surgery and analgesia in patients with ovarian cancer

Антиген	До операции (n = 22)	После операции (n = 22)	Контроль: практически здоровые доноры (n = 18)
CD3	58,9±3,2	60,1±2,7	67,8±2,3
CD4	36,8±3,1	38,7±3,4	45,7±3,3
CD8	26,4±1,6	31,1±3,2	23,8±1,7
CD4/CD8	1,39	1,24	1,92
Leu7	20,5±2,9	17,5±2,5	19,2±3,3
p	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Antigen	Before surgery (n = 22)	After surgery (n = 22)	Control: practically normal donors (n=18)

gesia seems to be due to relatively low traumaticity of the surgery, 3-day preoperative immunocorrection (rhodiola extract) and the absence of immunodepressants among agents used for anesthesia.

Further study of changes in the immunity parameters revealed the following.

On day 3 following surgery there was a tendency to increase in CD4⁺ lymphocytes, a double rise in relative quantity of CD22-antigen-expressing lymphocytes, and increase from 11.7 ± 2.2 to 20.0 ± 2.1 ($p < 0.05$) in HLA-DR⁺ cells. While mean level of CD38⁺ and CD11b⁺ cells as well as total lymphocytes showed no changes.

During postoperative days 7 to 10 there was reduction in percentage of lymphocytes expressing CD4- and CD8-antigens to the preoperative level, while quantity of B-lymphocytes and HLA-DR⁺ cells was increased. LBTR stimulation index increased on day 7 to its preoperative level.

N.V. Merabishvili *et al.* [3] believe that the rate of immunological parameter postoperative recovery depends on disease stage. We failed to find any evidence in support of this opinion in our study.

The preoperative use of indomethacin-leukinteron combination led to increase in all T-lymphocyte subpopulations and in B-cell quantity. There was a relative ($p < 0.05$) and absolute ($p < 0.02$) rise in the content of CD4⁺ and CD37⁺ cells, as well as in the level of CD22⁺ and HLA-DR⁺ cells.

On postoperative day 3 there was a tendency towards reduction in the number and percentage of most T-lymphocyte subpopulations. While the number of CD8⁺, RFBI⁺ and CD38⁺ cells did not decrease, the amount of CD7⁺ cells remained unchanged.

On postoperative day 7 we observed a tendency to recovery of lymphocytes and their subpopulations. While there was no complete recovery of these parameters in the patients not receiving immunocorrection preoperatively. The patients undergoing immunocorrection with indomethacin+leukinteron showed high contents of CD4⁺, CD5⁺, CD45⁺, CD7⁺, CD22⁺, CD38⁺ and HLA-DR cells.

There was increase in LBTR to the mitogen PHA and in stimulation index. Indomethacin also reduced macrophage suppression and thus promoted lymphocyte functional activity.

By day 7 following surgery all characteristics of lymphocyte functional activity recovered to basal values.

Our study discovered changes in humoral immunity (Class G, M, A immunoglobulins) in relation to surgery

имело место высокое содержание CD4⁺-, CD5⁺-, CD45⁺-, CD7⁺-, CD22⁺-, CD38⁺- и HLA-DR⁺-клеток.

Во всех группах больных с предоперационной иммунокоррекцией наблюдали увеличение РБТЛ на митоген ФГА и индекс стимуляции. Индометацин вызывал также уменьшение макрофагальной супрессии и, как следствие, высокий уровень функциональной активности лимфоцитов.

К 7-м суткам после операции все показатели функциональной активности лимфоцитов восстанавливались до исходного уровня. Наши исследования показали также изменения в связи с операцией и анестезией факторов гуморального иммунитета (иммуноглобулинов класса G, M и A). Было отмечено уменьшение на 3-и сутки послеоперационного периода IgG и IgM и увеличение IgA, однако эти изменения не были достоверными и в большей степени были обусловлены величиной операционной кровопотери и характером ее восполнения.

Нормализация факторов гуморального иммунитета происходила, как правило, на 7—8-е сутки после операции.

Нами было отмечено, что проводимая иммунокоррекция индометацином самостоятельно и в сочетании с лейкоинфероном существенно отражается на показателях гемостаза. В группе больных, получавших эти препараты, отмечено достоверное понижение в плазме содержания тромбксана B₂.

Уровень тромбксана B₂ под влиянием индометацина понижался с 402,7±43 пг/мл (исходные показатели) до 92,7±8,1 пг/мл в предоперационном периоде и существенно не изменялся до 7—10-х суток послеоперационного периода, тогда как у больных контрольной группы (не получавших индометацин) уровень тромбксана B₂ на 3-и сутки послеоперационного периода составлял 351±32 пг/мл, а на 7-е сутки — 244±21 пг/мл ($p < 0,01$).

Выявленные закономерности служат надежной профилактикой синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), тенденцию к которому имеют большая часть больных раком эндометрия в послеоперационном периоде под влиянием ряда неблагоприятных факторов (психологический стресс, хирургическая травма, анестезия, гемотрансфузия и др.).

Положительно действовало на факторы гемостаза облучение венозной крови лазерным лучом неповреждающей мощности в процессе хирургического вмешательства и обезболивания. Было обследовано 60 больных раком яичников и эндометрия. Отмечено снижение степени агрегации тромбоцитов, уменьшение активности фактора 4, при этом наблюдалась тенденция к гипокоагуляции и улучшению микроциркуляции. Эти изменения в системе гемостаза имеют особо важное значение у больных с риском тромбоопасных осложнений.

Выводы. 1. Предоперационная иммунокоррекция больных раком яичников и эндометрия адаптогенами растительного происхождения (родиола розовая, элеутерококк) нормализует иммуносупрессивное влияние опухолевого роста, хирургического вмешательства и обезболивания.

2. Использование в предоперационном периоде индометацина и лейкоинферона в качестве иммуномодуляторов способствует восстановлению показателей клеточного и гуморального иммунитета до исходного уровня на 7—8-е сутки послеоперационного периода.

3. Применение индометацина в сочетании с облучением венозной крови лазером неповреждающей мощности приводило к выраженной нормализации иммунологических показателей и уменьшению содержания тромбксана B₂ в плазме крови, что имеет особо важное значение у больных с повышенным риском тромбоопасных осложнений.

and anesthesia. There was reduction in IgG and IgM, and increase in IgA on day 3 following surgery, but the changes were not significant and could be related to amount of surgical blood loss and the manner of removing the deficiency.

Humoral immunity parameters as a rule came to normal levels on day 7—8 following surgery.

We found that immunocorrection with indomethacin alone and in combination with leukiniferon had a noticeable effect on parameters of hemostasis. The patients receiving these drugs demonstrated a statistically significant reduction in plasma thromboxane B₂.

Thromboxane B₂ concentration reduced preoperatively from 402.7±43 pg/ml (baseline) to 92.7±8.1 pg/ml under the action of indomethacin to show no considerable changes till postoperative days 7-10, while the controls (no indomethacin) had 351±32 pg/ml thromboxane B₂ on day 3 and 244±21 pg/ml on day 7 following surgery ($p < 0.01$).

These findings are a good basis for prevention of disseminated intravascular coagulation syndrome which occurs in most ovarian cancer patients under the effect of some poor factors (psychological stress, surgical trauma, anesthesia, hemotransfusion, etc.).

Irradiation of venous blood by non-damaging power laser had a positive effect on hemostasis factors as applied during surgery and anesthesia. 60 patients with ovarian and endometrial cancers under study showed decrease in platelet aggregation degree and factor 4 activity which led to hypocoagulation and improvement of circulation. These changes in the hemostasis system are of great importance for patients at risk of thrombosis.

Conclusions. 1. Preoperative immunocorrection with vegetable adaptogens (rhodiola rosea, eleutherococcus) in patients with ovarian and endometrial cancers neutralizes immunosuppressive effect of tumor growth, surgery and anesthesia.

2. Preoperative therapy with indomethacin and leukiniferon as immunomodulators promotes recovery of cellular and humoral immunity to basal level on day 7—8 following surgery.

3. Therapy with indomethacin in combination with irradiation of venous blood by non-damaging power laser brought to normal immunological parameters and reduced plasma thromboxane B₂ concentration which is of great value for patients at risk of thrombotic morbidity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гадалов В. П. Влияние общей анестезии на иммунный и эндокринный гомеостаз в онкологии: Дис..... д-ра мед. наук. — Обнинск, 1990.
2. Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., Бабаянц А. А. и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 1989. — Т. 34, № 9. — С. 691—696.
3. Мерабишвили Н. В., Козаченко В. П., и др. // Мед. реф. журн. VI. — 1983. — № 11. — С. 24—25.
4. Трапезников Н. Н., Кадагидзе З. Г., Купин В. И. и др. // Вестн. АМН СССР. — 1984. — № 5. — С. 40—43.

Поступила 21.11.94 / Submitted 21.11.94