

УДК 616.08-059:615-032.7

К МОРФОЛОГИЧЕСКОМУ ОБОСНОВАНИЮ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ЕСТЕСТВЕННЫХ СРЕДАХ ОРГАНИЗМА В РАЗЛИЧНЫХ МОДИФИКАЦИЯХ

© 2004 г. *Е.М. Непомнящая, Т.И. Мусеенко*

Современная химио- и лучевая терапия больных злокачественными новообразованиями основывается на достижениях клинической онкологии, молекулярной биологии, генетики и других смежных наук [74, 38, 75, 77]. Индикаторами чувствительности любой опухоли к физическим или химическим факторам воздействия являются структурные и биологические изменения ее сущности, которые могут быть объединены в понятие «патоморфоз». В этой связи рассмотрение проблемы патоморфоза злокачественных опухолей необходимо проводить в различных направлениях, которые отражают теоретические интересы и клинические аспекты [40].

Работ, касающихся морфологических изменений в опухолях, наступающих при различных методах химиотерапии, чрезвычайно мало [74, 47, 71, 33, 15].

Изучение проблемы патоморфоза опухолей человека под влиянием различных способов и вариантов лекарственного воздействия является актуальным и своевременным как для патологоанатомов и биологов, так и для клинических онкологов [78,82].

Под термином «патоморфоз» понимают стойкие существенные изменения картины болезни, происшедшие под влиянием различных факторов внешней среды. В 1956 г. W. Доегг выделил два варианта патоморфоза: естественный и индуцированный (терапевтический).

Одним из первых в 1962 г. термин «патоморфоз» в отечественной науке применил Я.Л. Раппопорт. Перспективы изучения проблемы терапевтического патоморфоза должны строиться на знании комплекса общих и частных причин, а также особенностей их взаимодействия, влияющих на пато- и морфогенез опухолей [62].

По отношению к терапевтическому патоморфозу мы разделяем положения А.В. Смольяникова [67] о том, что прогноз опухоли, возможности и способы лечебных воздействий в данный момент определяются ее предопухолевыми процессами и гистогенезом.

Исключительное значение при оценке эффективности проводимой терапии у онкологических больных приобретают клинкоморфологические сопоставления [10].

Морфологические изменения, возникающие после лучевого и лекарственного лечения опухолей однотипны, и могут быть выражены следующими изменениями: некроз – дистрофия – склероз. Различна лишь степень выраженности этих процессов [34, 28].

При индуцированном патоморфозе в отличие от спонтанного выражены склеротические процессы [34].

В работах Н.А. Огнерубова с соавт. [46] отражены морфологические изменения, происходящие при неoadьювантной химиолучевой терапии рака молочной железы. Отмечено, что выраженные изменения опухоли соответствуют тем наблюдениям, в которых имели место выраженные и умеренные явления клинического эффекта проводимого лечения. Этими авторами впервые были описаны ультраструктурные изменения после неoadьювантной химиолучевой терапии рака молочной железы, выявившие дистрофические и некробиотические изменения опухолевых клеток различной степени выраженности. При ультраструктурном исследовании опухоли были обнаружены необратимые деструктивные процессы. Имели место нарушения межклеточных контактов, фрагментация и вакуолизация всех внутриклеточных структур. Внутриопухолевая лимфоцитарная инфильтрация была представлена лимфоцитами и плазматическими клетками различной степени зрелости. Часто можно было видеть контакт лимфоцитов с раковыми клетками. Наличие в инфильтрате в строме опухоли большого количества плазматических клеток обеспечивает иммунологическую реакцию организма против опухоли, т.е. имеется выраженный иммунный ответ организма. Наблюдали также жизнеспособные опухолевые клетки без признаков терапевтического воздействия. Повидимому, из сохранившихся жизнеспособных раковых клеток формируются клоны клеток, образующие раковое поле, а оно формирует местный рецидив и метастазы.

В работе И.И. Александрова с соавт. [2] показано, что комбинированное лечение рака прямой кишки обеспечивает относительно высокую выживаемость больных (10-летний рубеж пережили 50,7 % больных). Среди прогностических факторов, оказывающих влияние на отдаленные результаты комбинированного лечения рака прямой кишки, имеют существенное значение состояния регионарных лимфатических узлов, тип роста опухоли, степень ее клеточной дифференцировки и лучевого патоморфоза. В работе показано, что морфологическая структура опухоли и степень дифференцировки влияют на эффективность комбинированного лечения. Установлен наибольший процент выживаемости при аденокарциноме умеренной степени дифференцировки, что составило 60, 78,2 и 58,3 % для

больных, проживших с I, II и III стадиями заболевания соответственно.

Одним из признаков злокачественной опухоли является пролиферация, которой в настоящее время уделяется большое внимание [21, 52]. Пролиферация и апоптоз, по всей видимости, являются сопряженными процессами [80, 87]. Митотический индекс – наиболее известный способ оценки пролиферации [30].

В литературе последних лет большое число исследований посвящено изучению апоптоза и рака [6, 35, 86, 88]. Обсуждается роль гена *bcl-2* как ингибитора апоптоза [4, 7].

Существуют данные об определении апоптоза на световом микроскопическом уровне при различных формах хронического гастрита, раке эндометрия, яичников [5, 69, 85, 96].

Доказано, что генами, которые контролируют апоптоз, являются *c-myc*, *p53*, *bcl-2* [93, 95, 89]. Блокада механизмов апоптоза способствует развитию раковых опухолей. Экспрессия *bcl-2* может превращать опухолевые клетки в резистентные к ряду физических и химических веществ, в норме индуцирующих апоптоз [79].

Препараты, направленные на подавление функции *bcl-2*, будут повышать чувствительность опухолевых клеток к терапевтическому воздействию, вновь возвращая способность к апоптозу.

Белок *bcl-2*, который хорошо выявляется иммуногистохимическими методами, облегчает наступление мутаций и малигнизации [92].

Явления апоптоза обнаруживают практически в каждой злокачественной опухоли. В прогрессии большинства новообразований большую роль играет уменьшение индукции апоптоза в результате нарушенной экспрессии генов *p53* и *bcl-2* [39]. Параллельно с апоптозом в опухолевой ткани реализуются ишемические процессы, инфильтрация цитотоксичными Т-лимфоцитами [51, 81].

Запрограммированная смерть клетки – это процесс, контролируемый на молекулярном и генетическом уровне [57, 76, 73].

Существенное значение в развитии опухолевого процесса имеет ангиогенез [94, 83, 91]. Создана стройная теория опухолевого ангиогенеза. Показана динамика роста новообразований и потенция к диссеминации в зависимости от степени развития снабжающих их кровеносных сосудов; выделены в химически чистом виде факторы ангиогенеза новообразований, продуцируемые клетками опухоли и воспалительных инфильтратов, и оказывающие митогенное и хемотоксическое действие на эндотелий. Синтезированы ингибиторы ангиогенеза, действие которых через редукцию капиллярной сети опухоли приводило к ее регрессу. Для выявления эндотелиальных клеток использованы маркеры-VIII фактор свертывания крови и антигены CD31 и CD34. Проведены иммуногистологические исследования с выявлением факторов ангиогенеза – сосудистого эндотелиального фактора (тими-

дин-фосфорилазы), гепатоцитарного ростового фактора в различных опухолях [59, 53, 95].

Изучение молекулярных и клеточных механизмов действия противоопухолевых препаратов, привлечение иммунологических подходов к объяснению некоторых феноменов химиотерапии дало возможность вести направленный поиск препаратов, разрабатывать новые подходы к лечению опухолей [20].

В процессе химиотерапии выделено три фазы: регрессия, стабилизация, прогрессивный рост. К началу лечения в системе защиты присутствуют цитостатические Т-лимфоциты, НК-клетки и антитела. Иммунный статус меняется, усиливаются иммунные реакции отторжения, гибнет значительное число клеток, в результате чего опухоль подвергается регрессу. Наступает фаза стабилизации процесса. Продолжение лечения цитостатическими препаратами в этой стадии приводит к уменьшению количества специфических Т-киллеров и развитию третьей фазы прогрессивного роста [90].

Изменения опухолевых клеток на уровне электронной микроскопии описаны разными исследователями [1, 72, 84].

В работе Т.Н. Гудцковой [19] показана морфологическая возможность оценки рака шейки матки под действием химиолучевого лечения. Установлено, что у больных плоскоклеточным раком шейки матки III стадии при уменьшении площади паренхимы в опухоли и увеличении доли ороговения в ней на 50 % и более после этапа наружного облучения при сочетанном лучевом и химиолучевом лечении можно ожидать 5-летнюю продолжительность жизни больных независимо от исходной дифференцировки опухоли. Отмечено, что изменения площади паренхимы в опухоли и выраженности ороговения в ней являются морфологическими прогностическими критериями при лечении плоскоклеточного рака шейки матки.

В Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте на протяжении многих лет были разработаны различные методы химиотерапии с введением препаратов в лимфатические сосуды (эндолимфатическая химиотерапия). В последующем применяли методику введения химиопрепаратов на аутологичной среде человека – аутолимфе, аутокрови, аутоэритроцитомассе, асцитической жидкости. Эти методы имеют выраженный цитостатический эффект, не оказывают токсического влияния на организм. Эндолимфатическая химиотерапия была успешно применена при лечении раковых опухолей различных локализаций: шейки матки [63, 25, 29, 49, 58]; прямой кишки [41]; ободочной кишки [43]; желудка [3, 48]; пищевода [64]; яичников [44]; меланомы кожи [11]; хорионкарциномы тела матки [27]. Химиопрепараты действуют на лимфоциты, изменяя иммунный ответ [64].

Для лечения рака гортани и полости рта был использован метод артериальной химиотерапии [8].

Следующим этапом в развитии химиотерапии была аутогемохимиотерапия, предложенная Ю.С. Сидоренко в 1982 г. Метод аутогемохимиотерапии применяется в лечении раковых опухолей различных локализаций: яичников [22], молочной железы [61], мочевого пузыря [55], желудка [42, 48, 65], ободочной и прямой кишки [31, 23], злокачественных опухолей мягких тканей [16]. Этот метод модифицирован введением эпиталамина при раке молочной железы [14]. Преимуществами аутогемохимиотерапии являются: увеличение доз цитостатиков, уменьшение побочных реакций, высокий туморотропный эффект.

Предположительный механизм действия аутогемохимиотерапии может быть обусловлен гиперполяризацией мембраны лимфоцитов и эритроцитов в процессе инкубации с цитостатиками, достижением значений мембранного потенциала клеток, наблюдаемых в нормальном организме [26]. Показано, что использование цитостатиков на аутокрови приводит к увеличению текучести плазматических мембран – как лимфоцитов, так и эритроцитов – по сравнению с системной химиотерапией [18]. Цитостатики, введенные на аутокрови, снижают гематологическую токсичность, оказывают иммуностимулирующий эффект и замедляют рост опухоли [68].

Следующим методом, разработанным и модифицированным в РНИОИ, явилась аутолимфохимиотерапия. Применение ее улучшает результаты лечения за счет увеличения доз химиопрепаратов, снижает токсичность последних и оказывает положительное воздействие на иммунный статус при лечении раковых опухолей различных локализаций: легкого [66, 45], молочной железы [37], эндометрия [56], полости рта и ротоглотки [32]; яичников [17]. Эффективность введения цитостатиков на аутолимфе обусловлена взаимодействием с лимфоцитами, повышением их туморотропности и накоплением в опухоли. Лимфоциты, взаимодействуя с цитостатиками, сохраняют свою активность [9].

Введение химиопрепаратов на аутолимфе при раке легкого вызывает в опухоли выраженные изменения. Аналогичные результаты получены от воздействия аутолимфохимиотерапии на раковые опухоли молочных желез. Морфологиче-

ские изменения коррелировали с клиническими данными.

Введение в схемы лечения рака легкого различных радиомодификаторов оказывало повреждающее действие на опухоль. Морфологические данные совпадали с результатами клинического наблюдения [12].

При лечении лимфогранулематоза применяется метод аутоэритротромболейкохимиотерапии [54]. При раке прямой кишки разрабатывают и используют неoadъювантную аутогемохимиотерапию в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией, применяют магнитное поле при раке молочной железы [60].

А.К. Панковым был предложен метод внутриопухолевого введения химиопрепаратов при раке молочной железы III–IV стадии, преимущественно отечно-инфильтративной формы, а также при злокачественных опухолях мягких тканей, что позволило улучшить качество жизни больных и произвести оперативное вмешательство [50]. В последнее время внедряется метод локальной регионарной химиотерапии при раке тела матки.

Метод аутоплазмохимиотерапии повышает эффективность и уменьшает токсичность вводимых цитостатиков [13]. В механизмах положительного эффекта химиопрепаратов, вводимых на аутоплазме, вероятно, лежит взаимодействие цитостатиков с альбумином, которые повышают его тропность к опухолевым клеткам [14]. Аналогичные данные показаны на экспериментальном материале [36].

Разработан метод внутрибрюшинной химиотерапии рака яичников III–IV стадии, который нашел успешное применение в клинике. Добавление иммуномодулятора (Т-активина) в схему внутрибрюшинного введения химиопрепаратов позволило улучшить результаты лечения рака яичников III–IV стадии [70].

За период с 1968 по 2000 г. в РНИОИ были разработаны новые методы неoadъювантной химиотерапии для лечения злокачественных опухолей различных локализаций. применение которых потребовало детального морфологического исследования изменений, наступающих в опухолях под действием неoadъювантной химиотерапии на естественных средах и в различных модификациях. Виды неoadъювантной химиотерапии, разработанные в РНИОИ, представлены в таблице.

Виды неoadъювантной химиотерапии

ВИД НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛИ
Эндолимфатическая химиотерапия, в том числе регионарная, арегионарная, в сочетании с иммунотерапией или СВЧ-гипертермией и лучевой терапией	Рак шейки матки Хорионкарцинома тела матки Рак тела матки Рак желудка Рак правой и левой половины толстой кишки Рак яичников Рак прямой кишки

	Рак пищевода Меланома кожи Рак вульвы
Внутриартериальная химиотерапия	Рак гортани, полости рта
Аутогемохимиотерапия, в том числе с эпителином в сочетании с СВЧ-гипертермией или с магнитотерапией	Рак яичников Рак желудка Рак молочной железы Рак мочевого пузыря Рак толстой и прямой кишки Рак легкого Злокачественные опухоли мягких тканей
Аутолимфохимиотерапия, гомолимфохимиотерапия	Рак молочной железы Рак легкого Рак ротоглотки Рак тела матки Рак яичников
Внутрибрюшинная химиотерапия, в том числе с иммуномодуляторами	Рак яичников
Аутоплазмоэритроцитромиотерапия	Лимфогранулематоз
Внутриопухолевая химиотерапия, в том числе сухоструйная и в сочетании с низкочастотной ультразвуковой терапией или с эндолимфатической	Рак молочной железы Рак кожи лица и губы Рак вульвы Злокачественные опухоли мягких тканей

Литература

1. Авцын А.П., Шахламов В.А. Ультраструктурные основы патологии клетки. М., 1979.
2. Александров И.И., Мавроди В.М., Рубцова О.Ю. Высокие технологии в онкологии // Материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань, 2000. Т. 2. С.192 – 194.
3. Анапаян В.Х. Эндолимфатическая химиотерапия в комплексном лечении рака желудка: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Томск, 1988.
4. Аничков Н.М. Ученые записки СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова. СПб., 1999. Т.6. № 4. С. 31 – 40.
5. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998.
6. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. // Российский онкологический журн. 1996. № 1. С.58 – 61.
7. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. // Арх. патологии. 2001. Т.63. № 1. С.51 – 60.
8. Бирнина Л.М. Регионарная внутриартериальная химиотерапия в комплексном лечении распространенных форм рака гортани: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Киев, 1982.
9. Бордюшков Ю.Н. // Пути повышения выживаемости в онкологии. М., 1995. С. 3 – 8.
10. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. Кишинев, 1991.
11. Бражникова Е.И. Комплексное лечение меланомы кожи с использованием эндолимфатической полихимиотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1979.
12. Вагнер О.Е., Арасланова Л.В. // Новые методы интенсивной терапии онкологических больных. М., 2000. С.54 – 59.
13. Верховцева А.И., Миндлин С.С., Косинская Т.М. // Лекарственный компонент в лечении онкологических больных. М., 1992. С.92–98.
14. Владимиров Л.Ю. Неoadъювантная химиотерапия на естественных средах организма с применением пептида эпифиза эпителина в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной

железы: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2000.

15. Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 1998.

16. Галкина Ю.С. Аутогемохимиотерапия в комплексном лечении опухолей мягких тканей: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2000.

17. Голотина Л.Ю. Современные подходы к диагностике и совершенствованию методов лечения рака яичников: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2002.

18. Горло Е.И. Структурно-функциональное состояние мембран клеток крови и лимфы у онкологических больных при различных химиотерапевтических воздействиях: Автореф. дис.... канд. биол. наук. Ростов н/Д, 2000.

19. Гудькова Т.Н. Клинико-морфологические параллели при изучении лечебного патоморфоза плоскоклеточного рака шейки матки: Дис.... канд. биол. наук. Ростов н/Д, 2000.

20. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // Российский онкологический журн. 1998. № 3. С.76–79.

21. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л., 1987.

22. Долматова О.К. Аутогемохимиотерапия далеко зашедшего рака яичников: Дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 1995.

23. Донцов В.А. Неoadъювантная аутогемохимиотерапия с локальной СВЧ-гипертермией местнораспространенного рака прямой кишки: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2001.

24. Зубкова Т.В. Особенности морфологических изменений раковых опухолей яичников после химиотерапии: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 1977.

25. Зубкова Т.В., Ратнер О.Н. // Эндолимфатическая химиотерапия в лечении злокачественных опухолей. М., 1985. С.138 – 145.

26. Зубкова Т.В., Тарнопольская О.В. // Новые методы интенсивной терапии онкологических больных. М., 2000. С.138 – 142.

27. *Иванова В.А.* Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении больных хорионэпителиомой матки: Дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 1986.
28. *Извекова О.В. и др.* // Арх. патологии. 1997. Т. 59, № 1. С. 37 – 41.
29. *Ильинская Е.Г.* // Эндолимфатическая химиотерапия в лечении злокачественных опухолей. М., 1985. С.18 – 25.
30. *Казанцева И.А.* Патология митоза в опухолях человека. Новосибирск, 1981.
31. *Касьяненко В.Н.* Неoadьювантная аутогемохимиотерапия местно-распространенного рака ободочной кишки: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2001.
32. *Козель Ю.Ю.* Лимфохимиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного рака органов полости рта и ротоглотки: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2001.
33. *Корхов В.В.* // Хирургическое и комбинированное лечение опухолей. СПб., 1996. С.106 – 113.
34. *Краевский Н.А. и др.* // Арх. пат. 1980. № 8. С. 3 – 8.
35. *Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Гатаулина Р.Г.* // Проблемы репродукции. 1999. № 2. С.15–26.
36. *Кучерова Т.И., Косинская Т.И.* // Лекарственный компонент в лечении онкологических больных. М., 1992. С.25 – 31.
37. *Лазутин Ю.Н.* Неoadьювантная аутолимфохимиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 1996.
38. *Летягин В.П.* // Вопр. онкол. 1998. Т. 44. № 5. С.632 – 635.
39. *Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф.* // Вопр. онкол. 2000. № 2. С.121 – 128.
40. *Лушников Е.Ф.* Лучевой патоморфоз опухолей человека. М., 1977.
41. *Максимов Г.К.* Опыт радикального и консервативного лечения рака толстой кишки. Ростов н/Д, 2001.
42. *Малейко М.Л.* Аутогемохимиотерапия распространенных форм рака желудка: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 1999.
43. *Моисеенко В.М., Орлова Р.В.* // Вопр. онкол. 1998. Т. 44. № 6. С.741 – 745.
44. *Моисеенко Т.И., Зубкова Т.В., Непомнящая Е.М.* // Новые методы интенсивной терапии онкологических больных. М., 2000. С. 15 – 19.
45. *Нормантович В.А.* Место лимфохимиотерапии в лечении рака легкого III–IV стадии: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 1997.
46. *Огнерубов Н.А. и др.* Рак молочной железы: неoadьювантная химиолучевая терапия. Воронеж, 1996.
47. *Огородникова Л.С., Бражникова Е.И.* // Эндолимфатическая химиотерапия в лечении злокачественных опухолей. М., 1985. С.133 – 138.
48. *Орловская Л.А., Анапалян В.Х., Малейко М.Л. и др.* // Тезисы 2-го съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. № 628.
49. *Панков А. К.* // Эндолимфатическая химиотерапия в лечении злокачественных опухолей. М., 1985. С.38 – 53.
50. *Панков А.К., Непомнящая Е.М.* // Новое в решении проблем онкологии. М., 1990. С.75 – 80.
51. *Перельмутер В.М. и др.* // Вопр. онкол. 1997. № 6. С.596 – 598.
52. *Петров А.Н.* Пролиферативная активность опухолей человека в оценке их реакции на облучение: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 1997.
53. *Пожарисский К.М., Леенман Е.Е., Упоров А.В.* // Вопр. онкол. 2000. № 3. С.376 – 377.
54. *Попова И.Л.* Нетрадиционный способ введения химиопрепаратов в лечении лимфогранулематоза: Дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 1999.
55. *Полянничко М.Ф., Златник Е.Ю., Назарова О.Э. и др.* // Новые методы интенсивной терапии онкологических больных. М., 2000. С.24 – 30.
56. *Пустовалова А.В.* Неoadьювантная аутолимфохимиотерапия в комплексном лечении больных раком тела матки III стадии: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2000.
57. *Райхлин Н.Т., Райхлин А.Н.* // Вопр. онкол. 2002. Т.48, № 2. С.159 – 171.
58. *Розенко Л.Я.* Консервативное лечение рака шейки матки III стадии с эндолимфатическим введением иммуномодулирующих препаратов: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 1999.
59. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека // Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань, 2000.
60. *Салатов Р.Н.* // Перспективы развития научных исследований в предстоящем столетии. Ростов н/Д, 2001. С.51 – 54.
61. *Семилеткин О.М.* Аутогемохимиотерапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы: Дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 1999.
62. *Серов В.В.* // Арх. пат. 1997. № 4. С.3 – 5.
63. *Сидоренко Ю.С.* Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении рака шейки матки: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 1978.
64. *Сидоренко Ю.С.* Эндолимфатическая полихимиотерапия в клинике. Ростов н/Д, 1998.
65. *Сидоренко Ю.С.* // Вопр. онкол. 2002. Т.48. № 4, 5. С. 572 – 575.
66. *Словеснова В.Г. и др.* // Аутолимфохимиотерапия и другие вопросы онкологии. М., 1997. С.65 – 67.
67. *Смольянный А.В.* О взаимоотношении патологической анатомии и клиники в современных условиях (актовая речь). М., 1972.
68. *Солдаткина Н.В.* Возможности аутогемохимиотерапии в экспериментальной онкологии и изучение некоторых механизмов ее действия: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2000.
69. *Степанов Ю.М., Гриценко И. И.* // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. №5. С.126.
70. *Степура Л.А.* Пролонгированная внутрибрюшинная неoadьювантная и адьювантная химиоиммунотерапия в комплексном лечении асцитной формы рака яичника III–IV стадии заболевания: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 1998.
71. *Торгушина Н.С., Панкстыанов А.И., Долотов Б.К. и др.* // Труды 1-го съезда Российского общества патологоанатомов. М., 1996. С.218 – 219.
72. Ультроструктура опухоли человека: Руководство для диагностики // Под ред. Н.Т. Райхлина, Г. Давида, К. Лапиша. М., 1981.
73. *Хансон К.П., Имянитов Е.Н.* // Вопр. Онкол. 2002. Т.48. № 2. С.137 – 145.
74. *Харченко В.П. и др.* // Арх. пат. 1996. № 1. С.70 – 74.

75. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. и др. // Российский онкологический журн. 1999. № 4. С.4 – 18.
76. Швембергер И.Н., Ганкул Л.Б. // Вопр. онкол. 2002. Т.48. № 2. С.153 – 158.
77. Якубовская Р.И. // Российский онкологический журн. 2000. № 6. С.42 – 53
78. Яремчук А.Я., Кравченко А.В., Сергиенко О.В. // Актуальные проблемы колопроктологии: Материалы конференции. Н. Новгород, 1995. С.162–163.
79. Alsabeh R., Wilson C.S., Ahn C.W. et al. // Mod. Pathol. 1996. № 9. P.439 – 444.
80. Arends M.J., Wyllie. // Intern. Rev. Exp. Pathol. 1991. Vol.32. P.223 – 254.
81. Arsenijevic N.N., Samardzic V., Baskic D. et al. // Anticancer Res. 1998. 18. № 5. P.3823.
82. Bogomoletz W.V. // Int. J. Colored. Dis. 1986. Vol.1. № 2. P.259–264.
83. Edel I. M. // Anticancer Res. 1998. 18. № 6а. P.4505 – 4510.
84. Hayflick L. // Международный конгресс геронтологов. Киев, 1972. С.87 – 89.
85. Hetley M.K. // Histopatology. 1995. Vol.27. № 5. P.469 – 472.
86. Hickman J.A. // Cancer Metastasis Rev. 1992. Vol.11. P.121 – 139.
87. Hochstrasser M. // Genes Develop. 1998. Vol.12. P.901 – 907.
88. Hooper M.L. // J. Cell. Sci. 1994. Vol.18. P.13 – 17.
89. Jacobson M.D., Bume J.F., King M.P. et al. // Nature. 1993. № 361. P.365 – 368.
90. Jonston R.N., Kuccey B., Shimke R.T. // J. Cell Biol. 1987. Vol.105. P.1372 – 1375.
91. Kuiper RAJ., Schellens J.H.M., Bainen J.H. et al. // Phann. weekbl. 1999. 134. H.16. S.572 – 577.
92. Leek R.D., Kakkamanis L., Pezzella F. et al. // Br. J. Cancer. 1994. № 69. P.135 – 139.
93. Levine AJ., Monand J., Finlay C.A. // Nature. 1991. № 351. P.453 – 456.
94. Paku S. // Path. Oncol. Res. 1998. Vol. 4. № 1. P.62 – 75.
95. Smirne C., Camandona M., Rosso R. et al. // Minerva med. 1999. Vol. 90. № 1 – 2. P.15 – 23.
96. Yamasaki F., Tokunaga O., Sugimori H. // Ginecol Oncol. 1997. Vol. 66. № 3. P. 439 – 448.