

ЦИТОКИНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ И ИХ ДИНАМИКА ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

[Д.К. Кенбаева¹](#), [З.А. Манамбаева²](#)

¹*Городской онкологический диспансер
(г. Астана, Республика Казахстан)*

²*Государственный медицинский университет
(г. Семей, Республика Казахстан)*

Цель исследования: определить динамику показателей интерлейкиновой регуляции в процессе комбинированного лечения больных раком яичников с использованием специфической и адоптивной иммунотерапии. **Материалы и методы.** Обследованы 105 больных раком яичников с клинически верифицированным диагнозом. В рамках исследования все обследованные были распределены на группы в зависимости от клинической стадии и лечения. Определялись показатели цитокиновой регуляции (содержание интерлейкинов-2, -6, -10, -12 и ФНО- α). **Результаты.** Выявлены особенности цитокиновой регуляции в зависимости от стадии злокачественного новообразования. При применении разработанного комплекса методов иммунотерапии была достигнута коррекция выявленных нарушений. Степень коррекции оказалась более выраженной при применении комплексной иммунотерапии (специфической и адоптивной).

Ключевые слова: рак яичников, специфическая иммунотерапия, цитокины, адоптивная иммунотерапия, полихимиотерапия.

Кенбаева Динара Кумаровна — кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением Городского онкологического диспансера (г. Астана, Республика Казахстан), e-mail: dikenb@mail.ru, рабочий телефон: (+7172) 542 030

Манамбаева Зухра Алпысбаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии Государственного медицинского университета (г. Семей, Республика Казахстан), e-mail: z_tanatova@mail.ru

Иммунотерапия рака яичников является относительно новым направлением [1, 2]. Подходы к её осуществлению, конкретные методики, сроки, возможность комбинирования с другими методами консервативного и оперативного лечения остаются недостаточно изученными и разработанными.

При оценке результатов иммуноотропной терапии и, в особенности, специфической иммунотерапии следует учитывать их влияние на ключевые механизмы противоопухолевого иммунитета. До настоящего времени таковыми считаются, в первую очередь, клеточные, находящие отражение в численном составе и активности цитотоксических лимфоцитов [3].

В последние десятилетия активно развиваются направления в онкологии, характеризующие эффекты регуляторных факторов иммунной системы – цитокинов. Данные о цитокиновом балансе могут служить существенным дополнением к сведениям о содержании клеток-киллеров в описании состояния противоопухолевого иммунитета и его динамики в ходе применения различных методов лечения [4, 5].

Несмотря на наличие широкого спектра интерлейкинов, регулирующих пролиферативную и метаболическую активность клеточных факторов иммунной системы и полипотентное действие каждого из них в зависимости от дополнительных сигнальных факторов, можно выделить определенные закономерности в динамике содержания цитокинов при опухолевом процессе, проведении специфического лечения и использования иммунотерапии [6].

Методики специфической и адоптивной иммунотерапии при злокачественных опухолях также служат объектом для внедрения новых, более адекватных с пато- и саногенетической точки зрения подходов [7, 8].

Вышесказанное определяет актуальность разработки новых методов иммунотерапии у больных с отдельными формами злокачественных новообразований, в том числе – с раком яичников и применение методов оценки функционального состояния иммунной системы для определения их эффективности.

Цель исследования: определить динамику показателей интерлейкиновой регуляции в процессе комбинированного лечения больных раком яичников с использованием специфической и адоптивной иммунотерапии.

Материалы и методы исследования. Были обследованы 105 больных раком яичников с диагнозом, верифицированным комплексом клинических исследований. Возраст больных от 30 до 70 лет, в возрастной градации 30–49 лет находились 44 женщины, 50 лет и старше – 61 женщина. Все больные имели неоперабельные клинические стадии (КС) рака яичников (III стадия – T3a-bN0M0; IV стадия – T1-3N1M0-1, T4N0-1M0-1). При этом в подгруппу с III КС вошли 56 пациенток (53,3 %), с IV КС – 49 (46,7 %).

При лечении больных раком яичников в рамках работы были использованы следующие схемы полихимиотерапии (ПХТ): цисплатин – 20 мг/м² – 1–5 день (в/в), циклофосфан – 600–750 мг/м² – 1 день (в/в); цисплатин – 75 мг/м² – 1 день (в/в), доцетаксел – 75 мг/м² – 1 день (в/в); карбоплатин – 300 мг/м² – 1 день (в/в), доцетаксел – 75 мг/м² – 1 день (в/в); цисплатин – 75 мг/м² – 1 день (в/в), доцетаксел – 150 мг/м² – 1 день (в/в).

Схема активной специфической иммунотерапии (СИТ) предусматривала активацию иммунокомпетентных клеток и стимуляцию опухолевым антигеном.

Способ выполнялся следующим образом. Осуществлялось выделение лейкоцитов из 50 мл нативной венозной крови путем центрифугирования на градиенте фикола-верографина (плотность 1,076). Полученные лейкоциты снимали пипеткой и переносили в пробирку с питательной средой (раствор Хенкса или среда 199), далее повторно выделяли на аналогичном градиенте плотности. Снятые с градиента плотности лейкоциты

ресуспендировали в питательной среде объемом 10 мл. В среду добавляли 10 000 МЕ IL-2 (ронколейкин 0,01 мг) и инкубировали в термостате при 37 °С в течение 6 ч. Биопсийный материал злокачественного новообразования в объеме 2–3 мл разводили в 10 мл дистиллированной воды и гомогенизировали 500 Вт ультразвуковым гомогенизатором (Cole Parmer, США) в течение 15 мин. 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 (10 000 g в течение 10 мин). Гомогенат добавляли к лейкоцитам в количестве 1 мл на 5 мл питательной среды с лейкоцитами и инкубировали далее 12 ч.

Далее полученную взвесь лейкоцитов разделяли на порции по 5 мл и выделяли на градиенте фикол-верографин, ресуспендировали в питательной среде трижды, окончательно выделяли и вводили в организм реципиента путем внутривенной инъекции.

Адоптивную иммунотерапию (АИТ) осуществляли путем применения комбинации препаратов с различными механизмами действия на иммунную систему, а именно – препарата системной энзимотерапии флогэнзим (Wobe Mugos, Германия) по схеме: 5 таблеток 3 раза в день в течение трех суток, 4 таблетки 3 раза в день в течение семи суток и препарата рекомбинантного интерлейкина-2 ронколейкин («Биотех», Россия) в дозе 200 000–250 000 МЕ/кг в течение четырех недель через двое суток внутривенно капельно в 400 мл физиологического раствора или в той же дозе подкожно.

Распределение больных по группам в зависимости от лечения было основано на принципе «опыт-контроль» с рандомизацией по возрасту, стадии злокачественного новообразования, степени тяжести состояния на момент первичного обследования, показателям иммунной системы (клеточное звено и цитокиновый баланс), назначенной ПХТ. Среди больных с III КС 19 были включены в подгруппу только ПХТ, 16 – сочетания ПХТ с СИТ и 18 – комбинации ПХТ, СИТ и АИТ. Аналогичные подгруппы больных IV КС составили 18, 17 и 17 пациенток соответственно.

В контрольную группу были включены 45 женщин в возрасте от 30 до 66 лет, добровольцы, в течение трех месяцев до момента обследования проходившие комплексный медицинский осмотр, не выявивший наличия злокачественных новообразований, тяжелых соматических и хронических инфекционных заболеваний. Осуществлялось исключение случаев острых инфекционных патологий в срок иммунологического обследования.

Содержание в сыворотке крови цитокинов определяли количественным иммуноферментным методом на аппарате «Униплан» (Россия).

При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базы данных, подготовленные в программе Microsoft Excel XP. Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации (исключение результатов, не относящихся к ряду данных согласно критерию Романовского), группировку данных по задаваемым критериям. При анализе клинических данных были использованы параметрические и непараметрические методы. Численные (непрерывные) величины были представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента. Ограничения использования параметрических методов включали анализ распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, а также равенства дисперсий. При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов использованы непараметрические методы

анализа – в независимых выборках – по критерию s_2 , в динамике наблюдения – по критерию Вилкоксона. В ходе анализа наличие возможности применения параметрического критерия статистической значимости исключало дальнейшее использование непараметрических критериев. В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Для решения задач исследования был проведен сравнительный анализ содержания цитокинов во всех группах обследованных через 20 дней после начала лечения (ПХТ, ПХТ + СИТ и ПХТ + СИТ + АИТ). Полученные данные представлены в табл. 1 – для группы больных III КС и табл. 2 – IV КС.

Таблица 1

Динамика содержания цитокинов в крови у больных раком яичников III КС при проведении СИТ и сочетания с АИТ

Показатель	Контрольная группа, n = 45	Больные РЯ III ст.			P1/1	P1/2	P1/3	P2/1	P2/2	P3
		ПХТ, n = 19	ПХТ + СИТ, n = 16	ПХТ + СИТ + АИТ, n = 18						
IL-2, пг/мл	11,3 ± 0,5	7,1 ± 0,3	7,9 ± 0,4	9,8 ± 1,3	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
IL-6, пг/мл	7,3 ± 0,4	3,8 ± 0,3	5,0 ± 0,2	6,1 ± 0,4	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
IL-10, пг/мл	8,5 ± 0,4	7,5 ± 0,3	7,1 ± 0,4	8,7 ± 0,5	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
IL-12, пг/мл	2,3 ± 0,2	15,8 ± 1,2	14,7 ± 1,0	7,5 ± 0,6	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,01
ФНО-α, пг/мл	4,4 ± 0,3	10,5 ± 0,7	11,2 ± 0,7	9,7 ± 1,0	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: P1 – статистическая значимость различий больных с контрольной группой, P2 – статистическая значимость с группой ПХТ, P3 – статистическая значимость различий показателей между группами больных в зависимости от варианта иммунотерапии

При раке яичников III КС было зарегистрировано относительное снижение содержания интерлейкина-2 в крови (на 30,1 %, $p < 0,01$). Аналогично уменьшалась и концентрация интерлейкина-6 (на 34,2 %, $p < 0,05$). Содержание ИЛ-10 не имело различий с контрольной группой.

У больных раком яичников III ст. содержание интерлейкина-12 в группе больных, получавших только ПХТ, было в 6 раз выше, чем в контрольной группе, $p < 0,01$. Очень значительно (в 5,4 раза) и значимо было также превышение по данному показателю в группе сравнения (применение ПХТ + СИТ). В то же время, различия между группами ПХТ + СИТ и ПХТ + СИТ + АИТ позволило снизить выраженность нарушений показателей иммунорегуляторных систем, что проявлялось, в частности, в тенденции к нормализации содержания исследованных цитокинов.

Имелось достоверное превышение концентрации IL-2 в крови больных при проведении СИТ на фоне АИТ. Различия с группой ПХТ + СИТ составили 24,1 % ($p < 0,05$), с контролем – были минимальными.

Имелось достоверное превышение также и по уровню IL-6, степень которого составила 22,3 % ($p < 0,05$). Уровень различий с контрольной группой снизился и не превышал 16,5 % ($p < 0,05$).

Не было существенных различий с контролем по содержанию противовоспалительного цитокина IL-10. В отношении группы ПХТ + СИТ было выявлено статистически значимое превышение на 22,8 % ($p < 0,05$).

Почти вдвое по отношению к группе СИТ был ниже показатель содержания IL-12 ($p < 0,01$). В то же время имелось и высокодостоверное превышение над контрольной группой (на 226,1 %, $p < 0,01$).

Содержание ФНО- α в крови было ниже при проведении СИТ на фоне АИТ по отношению к группе СИТ ($p > 0,05$). Высокодостоверное превышение данного показателя над контролем имелось в обеих группах обследованных.

Таблица 2

Динамика содержания цитокинов в крови у больных раком яичников IV КС при проведении СИТ и сочетании с АИТ

Показатель	Контроль- ная группа, n = 45	Больные РЯ IV ст.			P1/1	P1/2	P1/3	P2/1	P2/2	P3
		ПХТ, n = 18	ПХТ + СИТ, n = 17	ПХТ + СИТ + АИТ, n = 17						
IL-2, пг/мл	11,3 ± 0,5	4,1 ± 0,2	5,4 ± 0,2	7,4 ± 0,7	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
IL-6, пг/мл	7,3 ± 0,4	2,7 ± 0,2	3,7 ± 0,2	5,5 ± 0,4	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05
IL-10, пг/мл	8,5 ± 0,4	6,6 ± 0,3	7,0 ± 0,3	6,1 ± 0,5	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IL-12, пг/мл	2,3 ± 0,2	8,0 ± 0,5	8,5 ± 0,7	5,1 ± 0,3	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ФНО- α , пг/мл	4,4 ± 0,3	6,6 ± 0,7	7,2 ± 0,9	7,0 ± 0,4	< 0,05	< 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: P1 – статистическая значимость различий больных с контрольной группой, P2 – статистическая значимость с группой ПХТ, P3 – статистическая значимость различий показателей между группами больных в зависимости от варианта иммунотерапии

У больных раком яичников IV КС в ходе проведения ПХТ отмечалось выраженное снижение по содержанию IL-2 (на 63,7 %, $p < 0,01$).

Значительно снижалось также содержание в крови IL-10. Различия со средним показателем у здоровых лиц при повторном обследовании составили 22,4 % ($p < 0,05$).

Отмечались более низкие средние значения содержания IL-12, чем при III ст. Тем не менее, степень превышения показателя над контрольным достигла 3,5 раза ($p < 0,01$).

Содержание ФНО- α в крови обследованных больных было больше, чем в контрольной группе, на 50,8 % ($p < 0,05$).

При проведении специфической иммунотерапии содержание интерлейкина-2 превышало показатель группы сравнения ($p < 0,05$). Аналогичные особенности характеризовали и содержание интерлейкина-6 ($p < 0,01$). В той же группе обследованных имелось значимое снижение содержания интерлейкина-10, однако данный показатель был выше, чем в группе сравнения. Содержание интерлейкина-12 было наиболее высоким среди всех подгрупп обследованных. Повышение содержания ФНО- α над исходным было, напротив, наиболее значительным – 122,7 % ($p < 0,05$).

В группе комплексной терапии была зарегистрирована аналогичная тенденция к превышению IL-2, причем различия с подгруппой СИТ на фоне ПХТ составили 37,0 % (p

< 0,05). Поскольку уровень данного показателя на фоне ПХТ снижался в данной группе в наибольшей степени, даже при проведении АИТ различия с контролем были высокодостоверные и достигали 34,5 % ($p < 0,01$).

Имелась также тенденция к превышению уровня IL-6, степень которого составила 48,6 % ($p < 0,05$). В группе ПХТ + СИТ + АИТ наблюдались также достоверные различия с контролем (на 24,7 %, $p < 0,05$).

По содержанию противовоспалительного цитокина IL-10 не было выявлено существенных различий среднего значения показателя с группой СИТ на фоне ПХТ.

По уровню IL-12 было выявлено более низкое (на 39,7 %, $p < 0,05$) значение в группе СИТ + АИТ по отношению к СИТ, что уменьшило степень различий с группой здоровых лиц.

Содержание в крови обследованных больных ФНО не имело существенных различий, связанных с проводимой терапией.

Заключение. До настоящего времени в литературе были представлены весьма обширные, но, в то же время, весьма разрозненные сведения о динамике показателей цитокиновой регуляции у больных с различными формами злокачественных новообразований. Более того, даже в отношении одних и тех же морфологических форм и стадий опухолей и подходов к их лечению эти данные остаются противоречивыми.

Практически не было проведено ранее соответствующих исследований у пациенток с раком яичников.

В нашей работе было выявлено как значительное нарушение баланса ряда иммунорегуляторных цитокинов при развитии рака яичников (что не является существенно новым, поскольку ещё в 90-х гг. прошлого века данные аспекты были исследованы [9]), так и закономерная динамика этих показателей при проведении противоопухолевой химиотерапии и осуществлении специфической иммунотерапии.

В общем случае иммунотерапия злокачественных новообразований может быть осуществлена только при условии сохранения эффективности механизмов различных звеньев иммунной системы организма пациента. Нами подтверждено, что результативность иммунотерапии ассоциирована с исходным иммунным статусом. Интересным, с нашей точки зрения, является потенциальное использование сочетания противоопухолевой химиотерапии и специфической иммунотерапии, которые, содружественно поддерживая имеющиеся саногенетические механизмы, способствуют наиболее полной элиминации или устойчивому подавлению роста опухолевой ткани [10].

Список литературы

1. Макаров О. В. Иммунотерапия злокачественных новообразований яичников аутологичными препаратами в послеоперационном периоде / О. В. Макаров [и др.]. — Режим доступа : (http://medport.info/index.php?option=com_content&view=article&id=3747:2009-12-21-19-49-19&catid=137:2009-12-20-22-24-18&Itemid=70)
2. Sankaranarayanan R. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem / R. Sankaranarayanan, J. Ferlay // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2006. — Vol. 20 (2). — P. 207–225.
3. Rosenberg S. A. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer / S. A. Rosenberg [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1996. — N 313. — P. 1485–1492.

4. Barber H. R. K. Present studies of tumor immunology in clinical gynecology / H. R. K. Barber // *Am. J. Reproductive Immunology*. — 1999. — Vol. 20. — P. 140–146.
5. Cannobio L. Combination therapy with subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha advanced renal cancer patients with poor prognosis factor / L. Cannobio [et al.] // *Anticancer Res.* — 1996. — N 16 (1). — P. 541–544.
6. Белокриницкая Т. Е. Роль цитокинов в патогенезе нарушений иммунитета и гемостаза у больных с тяжелыми дисплазиями и раком шейки матки / Т. Е. Белокриницкая, Ю. А. Витковский, Ю. Н. Пономарева // *Вопр. онкологии*. — 2003. — № 1. — с. 51–54.
7. Иваницкая Л. П. Модификаторы биологических реакций — препараты с иммуномоделирующей и противоопухолевой активностью / Л. П. Иваницкая, М. М. Вядро // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1989. — № 7. — С. 530–534.
8. Moscatello D. K. A Naturally occurring mutant epidermal growth factor receptor as a target for peptide vaccine immunotherapy of tumors / D. K. Moscatello [et al.] // *Cancer Res.* — 1997. — N 57 (8). — P. 1419–1424.
9. Pujade L. E. Intraperitoneal recombinant interferon-gamma in ovarian cancer patients with residual disease at second look laparotomy / L. E. Pujade [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — N 14 (2). — P. 343–350.
10. Кенбаева Д. К. Влияние противоопухолевой терапии на показатели клеточного иммунитета у больных раком шейки матки / Д. К. Кенбаева, З. А. Манамбаева // *Наука и здравоохранение (Семей)*. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 156–159.

CYTOKINE MECHANISMS OF IMMUNE DISTURBANCES AT PATIENTS WITH OVARIAN CANCER AND ITS DYNAMICS AT SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

D.K. Kenbaeva¹, Z.A. Manambaeva²

¹*City Oncology Dispensary (Astana c., the Republic of Kazakhstan)*

²*State Medical University (Semey c., the Republic of Kazakhstan)*

Object of research: Defining the dynamics of interleukin regulation indicators under the combined treatment of patients with ovarian cancer using specific and adoptive immunotherapy. **Materials and methods.** 105 patients with clinically verified ovarian cancer are surveyed. Within the matter of research all surveyed patients have been divided into groups depending on clinical stage and treatment. Indicators of cytokine regulations (content of interleukin –2,-6,-10,-12 and TNF — α) were defined. **Results.** Features of cytokine regulations depending on stage of cancer are defined. The correction of defined disturbances has been reached at application of developed complex of immunotherapy methods. The correction degree was more evident at application of complex immunotherapy (specific and adoptive).

Keywords: ovarian cancer, specific immunotherapy, cytokines, adoptive immunotherapy, polychemotherapy.

About authors:

Kenbaeva Dinara Kumarovna — candidate of medical sciences, head of gynecology unit of Astana City Oncology Dispensary, the Republic of Kazakhstan, e-mail: dikenb@mail.ru, office number: (+7172) 542 030

Manambaeva Zukhra Alpysbaevna — doctor of medical sciences, professor, head of oncology chair of State Medical University (Semey, the Republic of Kazakhstan), e-mail: z_tanatova@mail.ru

List of the Literature:

1. Makarov O. V. Immunotherapy of ovarian cancer by autologous preparations during postoperative period / O. V. Makarov [et al.]. —access mode: (http://medport.info/index.php?option=com_content&view=article&id=3747:2009-12-21-19-49-19&catid=137:2009-12-20-22-24-18&Itemid=70)
2. Sankaranarayanan R. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem / R. Sankaranarayanan, J. Ferlay // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2006. — Vol. 20 (2). — P. 207–225.
3. Rosenberg S. A. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer / S. A. Rosenberg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — N 313. — P. 1485–1492.
4. Barber H. R. K. Present studies of tumor immunology in clinical gynecology / H. R. K. Barber // *Am. J. Reproductive Immunology.* — 1999. — Vol. 20. — P. 140–146.
5. Cannobio L. Combination therapy with subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha advanced renal cancer patients with poor prognosis factor / L. Cannobio [et al.] // *Anticancer Res.* — 1996. — N 16 (1). — P. 541–544.
6. Belokrinskaya T. E. Role of cytokines in pathogenesis of immune and hemostasis disturbances at patients with serious dysplasias and cervical cancer / T. E. Belokrinskaya, Y. A. Vitkovsky, Y. N. Ponomareva // *Issues of Oncology.* — 2003. — № 1. — P. 51–54.
7. L. P. Modifiers of biological reactions — preparations with immunomodulating and antitumoral activity / L. P. Ivanitskaya, M. M. Vyadro // *Antibiotics and chemotherapy.* — 1989. — № 7. — P. 530–534.
8. Moscatello D. K. A Naturally occurring mutant epidermal growth factor receptor as a target for peptide vaccine immunotherapy of tumors / D. K. Moscatello [et al.] // *Cancer Res.* — 1997. — N 57 (8). — P. 1419–1424.
9. Pujade L. E. Intraperitoneal recombinant interferon-gamma in ovarian cancer patients with residual disease at second look laparotomy / L. E. Pujade [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — N 14 (2). — P. 343–350.
10. Kenbaeva D. K. Influence of antitumoral therapy on indicators of cellular immunity of patients with cervical cancer / D. K. Kenbaeva, Z. A. Manambaeva // *Science and public health services (Semey).* — 2009. — V. 2, № 4. — P. 156–159.