

7. Kriz, W. Structure and function of the renal medulla / W. Kriz // Paediatr. Nephrol. Proc. – 6 Int. Symp. Hannover. – 29 Aug.-2 Sept. –1984. – P. 3–10.

8. Meyrier, A. Ischemic renal diseases: New insights into old entities / A. Meyrier, G. S. Hill, P. Simon // Kidney Int. – 1998. – Vol. 54. – P. 2–13.

Кафаров Эдгар Сабирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань, 414000, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-21, e-mail: Edgar-kafaroff@yandex.ru.

Стабредов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань, 414000, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-21, e-mail: Aleksei-isaev@rumbler.ru.

УДК 618.1-006.615.37

© Д.К. Кенбаева, А.К. Макишев, 2012

Д.К. Кенбаева¹, А.К. Макишев²

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

¹Городской онкологический диспансер, г. Астана, Республика Казахстан

²АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

Определено воздействие комбинированной иммунотерапии на показатели иммунного статуса больных раком шейки матки. Всего в рамках проведенного клинико-иммунологического исследования обследованы 117 больных раком шейки матки, подвергавшихся специфической противоопухолевой терапии (сочетанной лучевой). Все больные находились в возрасте от 30 до 70 лет. Величина различий по исследованным показателям клеточного звена иммунной системы в пользу дополнительного применения адоптивной иммунотерапии была по ряду исследованных параметров статистически значимой у больных раком шейки матки как II, так и III степени.

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

D.K. Kenbaeva, A.K. Makishev

THE INFLUENCE OF COMPLEX IMMUNE THERAPY IN PATIENTS WITH CANCER ON THE CONDITION OF CELLULAR IMMUNITY

The aim of research was to define influence of combined immune therapy in indicators of the immune status of patients with cervical cancer. In total within the limits of made clinical-immunological researches there were surveyed 117 patients with cervical cancer which were exposed to specific antineoplastic therapy (combined irradiation). All patients were at the age from 30 till 70. The size of distinctions on the investigated indicators of a cellular link of immune system in favour of additional application of adoptive immune therapy was on the investigated parameters authentic as in patients with cervical cancer of II stage and III stage.

Key words: cervical cancer, specific immunotherapy, adoptive immunotherapy, cell immunity.

Введение. Механизмы клеточного иммунитета являются ключевыми в структуре иммунологических компонентов противоопухолевой защиты организма. В то же время именно они являются наиболее уязвимыми для воздействия неблагоприятных факторов как самого опухолевого роста, так и проводимого специфического противоопухолевого лечения [2, 3, 6].

Осуществление сочетанной лучевой терапии (СЛТ) у больных раком шейки матки (РШМ) сопряжено с довольно значительным лучевым воздействием на организм в целом. В первую очередь, при этом поражаются иммунокомпетентные клетки, находящиеся в периферической крови [1]. Значительная длительность процедуры и ее многократное повторение в процессе лучевой терапии приводит к облучению значительной части пула циркулирующих иммуноцитов [5].

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

В настоящее время продолжается разработка методов повышения общей и противоопухолевой активности иммунной системы с целью профилактики постлучевого иммунодефицита и улучшения клинических результатов лечения больных злокачественными новообразованиями различной природы [4].

Одним из позитивных эффектов иммуномодуляции может оказаться потенцирование ИТ.

Цель: определить воздействие иммунотерапии на показатели иммунного статуса больных РШМ.

Материалы и методы. Всего в рамках проведенного клинико-иммунологического исследования обследованы 117 больных раком шейки матки, подвергавшихся специфической противоопухолевой терапии (СЛТ). Все больные находились в возрасте от 30 до 70 лет.

Критерии включения: наличие злокачественного образования шейки матки; возраст от 30 до 70 лет; наличие информированного согласия на участие в исследовании, проведение исследований и дополнительных методов лечения.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании на любом этапе; неполнота обследования; наличие злокачественных новообразований других локализаций, выявленных в ходе исследования; наличие соматических заболеваний, хронических инфекционных заболеваний, либо системных заболеваний соединительной ткани.

Дистанционную гамма-терапию в статическом или подвижном режиме проводили на область первичной опухоли и зоны возможного параметрального и лимфогенного распространения опухоли, чередуя с сеансами внутрисполостной гамма-терапии. Суммарная очаговая доза в точке В от дистанционного облучения составила 40 Гр. Внутрисполостное облучение осуществлялось методом введения метрокоल्पостатов и радиоактивных источников низкой активности до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр в точке А или источников высокой активности (последовательное автоматизированное введение на аппарате «Агат-В» с фракционированием по 5 Гр – 10 сеансов).

Все больные были распределены на 3 группы в зависимости от проводимой терапии. К первой отнесены пациенты, получавшие только СЛТ, ко второй – больные, получавшие сочетание СЛТ и ИТ по разработанной методике, включающей в себя инкубацию аутолимфоцитов с опухолевыми антигенами и стимулятором роста Т-лимфоцитов и хелперным фактором для киллеров (интерлейкин-2).

В третью группу вошли пациенты, получавшие комплекс СЛТ, ИТ и адоптивной иммунотерапии (АИТ), заключавшейся в курсе системной энзимотерапии продолжительностью 1 месяц (препарат флогэнзим в дозе 3 таблетки 3 раза в день) в сочетании с интерлейкином-2 (ронколейкин) в дозе 200000–250000 МЕ/кг в течение 4 недель через 2 суток внутривенно капельно. Использование подобного подхода к дозировке препарата рекомбинантного интерлейкина-2 апробировано в онкологической практике [2] и основано на целесообразности стимуляции лимфоцитов на протяжении периода подавления их дифференцировки и активности при проведении специфической противоопухолевой терапии.

Определяли число Т-лимфоцитов и Т-клеток в зависимости от кластеров дифференцировки методом иммунофлюоресценции.

Определялись следующие кластеры лимфоцитов:

CD3+ – зрелые Т-лимфоциты;

CD3+CD4+ – Т-хелперы;

CD3+CD8+ – Т-супрессоры и киллеры;

CD3-CD56+CD16+ – натуральные киллеры;

CD3+CD56+CD16+ – Т-киллеры;

CD19+ – В-лимфоциты;

CD4+CD25+ – активированные CD4+ клетки;

CD95+ – активированные лейкоциты всех кластеров дифференцировки.

Кроме того, были исследованы следующие соотношения:

CD3+CD4+/CD3+CD8+ – иммунорегуляторный индекс;

CD4+CD25+/CD95+ – индекс активации.

При анализе клинических данных использованы параметрические и непараметрические методы. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента. Ограничения использования параметрических методов включали в себя 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 χ^2 .

В ходе анализа наличие возможности применения параметрического критерия статистической значимости исключало дальнейшее использование непараметрических критериев.

Результаты исследования и их обсуждение. При проведении ИТ в сочетании с АИТ было зарегистрировано статистически значимое превышение общего числа лейкоцитов в периферической крови по отношению к показателю группы ИТ (на 21,9 %, $p < 0,05$). Полностью нормализовалось число общих лимфоцитов. Не было существенных различий с контрольной группой по абсолютному содержанию в крови CD3+ клеток, причем данный показатель был выше, чем в группе ИТ на 20,2 % ($p < 0,05$). По относительному содержанию CD3+ клеток существенных различий между группами не было (табл. 1).

Абсолютное число и относительное содержание CD3+CD4+ клеток в группе ИТ+АИТ превысило как показатели группы ИТ, так и контрольные значения. Отмечалось практическое равенство средних величин содержания CD3+CD8+ лимфоцитов и в группе ИТ+АИТ, и в контроле.

Было выявлено достоверное превышение содержания натуральных киллеров над значениями, полученными в группе проведения ИТ – на 33,3 и 20,9 %, соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Таблица 1

Особенности показателей клеточного звена иммунитета у больных РШМ ПВ стадии при проведении ИТ в сочетании с АИТ

Показатель	Контрольная группа, n = 40	Больные РШМ ПВ ст., n = 60		P1	P2	P3
		при проведении ИТ	при проведении ИТ на фоне АИТ			
Лейкоциты, $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$6,51 \pm 0,31$	$4,25 \pm 0,23$	$5,18 \pm 0,28$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$
Лимфоциты общ., $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$2,10 \pm 0,09$	$1,93 \pm 0,09$	$2,12 \pm 0,09$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+, $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$1,45 \pm 0,06$	$1,14 \pm 0,05$	$1,37 \pm 0,06$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD3+, %	$69,0 \pm 2,40$	$59,07 \pm 2,30$	$64,62 \pm 2,47$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD4+, $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,89 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD4+, %	$42,4 \pm 1,90$	$41,97 \pm 2,10$	$44,34 \pm 2,11$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD8+, $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,39 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,02$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD8+, %	$18,6 \pm 1,10$	$17,10 \pm 1,20$	$17,45 \pm 1,10$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3-CD56+CD16+, $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,17 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,01$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
CD3-CD56+CD16+, %	$8,1 \pm 0,50$	$7,77 \pm 0,50$	$9,43 \pm 0,48$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD3+CD56+CD16+, $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,11 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD3+CD56+CD16+, %	$5,3 \pm 0,40$	$3,7 \pm 0,30$	$4,72 \pm 0,33$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD19+, $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,24 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,02$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD19+, %	$11,4 \pm 0,60$	$9,84 \pm 0,60$	$9,91 \pm 0,57$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD25+, $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,21 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$
CD3+CD25+, %	$10,0 \pm 0,60$	$8,29 \pm 0,60$	$12,26 \pm 0,57$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
CD95+, $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,91 \pm 0,07$	$1,05 \pm 0,08$	$1,09 \pm 0,07$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD95+, %	$45,3 \pm 2,30$	$54,4 \pm 4,10$	$51,42 \pm 3,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD4+/CD3+CD8+	$2,28 \pm 0,13$	$2,45 \pm 0,17$	$2,54 \pm 0,14$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD25+/CD95+	$0,24 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,01$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Примечание: P1 – статистическая значимость различий больных с контролем при проведении СЛТ+ИТ, P2 – статистическая значимость с контролем на фоне проведения СЛТ+ИТ+АИТ, P3 – статистическая значимость различий показателей между группами больных в зависимости от лечения

Полностью нормализовалось также абсолютное и практически полностью – относительное содержание Т-киллеров за счет превышения над показателями группы ИТ на 42,9 и 27,5 %, соответственно ($p < 0,05$ также в обоих случаях).

Незначительное превышение над группой сравнения было достигнуто по абсолютному содержанию В-лимфоцитов (CD19+). Показатели относительного содержания не имели существенных различий между группами больных РШМ.

В результате проводимой в сочетании с ИТ адоптивной иммунотерапии было достигнуто значимое превышение числа и относительного содержания активированных Т-хелперов не только над показателем группы ИТ, но и над средней величиной в контрольной группе. Различия с группой сравнения составили 62,5 и 47,8 % ($p < 0,01$, $p < 0,05$), а с контролем – 23,8 и 22,6 %, соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях). В то же время абсолютные и относительные величины числа CD95+ клеток не имели значимых различий в сравниваемых группах.

Результаты анализа относительных показателей свидетельствуют о том, что при проведении ИТ на фоне АИТ по обоим (иммунорегуляторный индекс и индекс активации) была получена полная нормализация, в том числе по индексу активации – за счет превышения показателя группы ИТ вдвое ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного анализа исследованных параметров системы иммунитета у больных РШМ II ст. выявлено, что проведение АИТ в сочетании с ИТ обеспечивает наиболее значительную динамику к нормализации показателей клеточного звена иммунной системы в отношении их нарушений, развившихся на фоне сочетанной лучевой терапии.

В таблице 2 представлены данные аналогичного анализа при РШМ III ст.

Наиболее достоверные значения различий были определены по количественным показателям содержания иммунокомпетентных клеток, в особенности обеспечивающих цитотоксические противоопухолевые эффекты. Кроме того, динамика к нормализации определялась также по относительному и функциональному показателям клеточного звена.

Таблица 2

Особенности показателей клеточного звена иммунитета у больных РШМ III стадии при проведении ИТ в сочетании с АИТ

Показатель	Контрольная группа, n = 40	Больные РШМ III ст., n = 57		P1	P2	P3
		при проведении ИТ	при проведении ИТ на фоне АИТ			
Лейкоциты, $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$6,51 \pm 0,31$	$3,97 \pm 0,25$	$4,83 \pm 0,29$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$
Лимфоциты общ., $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$2,10 \pm 0,09$	$1,57 \pm 0,09$	$1,95 \pm 0,09$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD3^+ , $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$1,45 \pm 0,06$	$1,08 \pm 0,06$	$1,41 \pm 0,06$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD3^+ , %	$69,0 \pm 2,40$	$68,80 \pm 3,10$	$72,31 \pm 2,89$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD4^+ , $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,89 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,05$	$0,88 \pm 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD3+CD4^+ , %	$42,4 \pm 1,90$	$46,50 \pm 2,70$	$45,13 \pm 2,42$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD8^+ , $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,39 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,02$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD3+CD8^+ , %	$18,6 \pm 1,10$	$19,10 \pm 1,50$	$18,46 \pm 1,24$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3-CD56+CD16^+ , $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,17 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD3-CD56+CD16^+ , %	$8,1 \pm 0,50$	$6,40 \pm 0,5$	$7,69 \pm 0,42$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD56+CD16^+ , $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,11 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD3+CD56+CD16^+ , %	$5,3 \pm 0,40$	$3,90 \pm 0,20$	$5,13 \pm 0,29$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD19^+ , $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,24 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD19^+ , %	$11,4 \pm 0,60$	$8,90 \pm 0,60$	$9,74 \pm 0,57$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+CD25^+ , $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,21 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,01$
CD3+CD25^+ , %	$10,0 \pm 0,60$	$7,60 \pm 0,60$	$10,26 \pm 0,46$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
CD95^+ , $\text{Ч10}^9/\text{л}$	$0,91 \pm 0,07$	$1,17 \pm 0,06$	$1,12 \pm 0,06$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
CD95^+ , %	$45,3 \pm 2,30$	$74,30 \pm 3,90$	$57,44 \pm 2,95$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$
$\text{CD3+CD4}^+/\text{CD3+CD8}^+$	$2,28 \pm 0,13$	$2,43 \pm 0,18$	$2,44 \pm 0,15$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$\text{CD3+CD25}^+/\text{CD95}^+$	$0,24 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$

Примечание: P1 – статистическая значимость различий больных с контролем при проведении СЛТ+ИТ, P2 – статистическая значимость с контролем на фоне проведения СЛТ+ИТ+АИТ, P3 – статистическая значимость различий показателей между группами больных в зависимости от лечения

В группе больных РШМ III ст. также было выявлено значимое превышение числа лейкоцитов в периферической крови над показателем группы пациенток, у которых после СЛТ проводилась только ИТ, без применения методов иммуномодуляции. Степень этого превышения составила 21,7 % ($p < 0,05$), однако средняя величина данного показателя была на 25,8 % ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). Несмотря на это, в рассматриваемой группе больных к завершению курса иммунотерапии не было отмечено ни одного случая лейкопении.

Содержание общих лимфоцитов в крови больных группы ИТ+АИТ не имело статистически значимых различий с контролем и на 24,2 % превышало показатель группы ИТ ($p < 0,05$). Зафиксировано также достоверное превышение числа CD3^+ над показателем группы сравнения (на 30,6 %, $p < 0,05$). По относительной величине их содержания различий между группами не было.

В результате проведения ИТ на фоне АИТ наблюдалась полная нормализация содержания в крови Т-лимфоцитов-хелперов. Превышение по абсолютному показателю было значимым и составило 20,9 % ($p < 0,05$), по относительным величинам имела тенденция к повышению в обеих группах больных по сравнению с контролем. На 20,0 % превышала уровень в группе ИТ величина абсолютного содержания CD3+CD8^+ ($p < 0,05$).

Более значительное, чем в группе больных РШМ IIB ст., снижение абсолютного и относительного числа натуральных киллеров дало более существенное различие по данному показателю между группами ИТ и ИТ на фоне АИТ. Так, степень превышения по абсолютной величине составила

49,7 % ($p < 0,05$), достоверных различий с контролем не наблюдалось. По относительному содержанию CD3-CD56+CD16+ клеток превышения над группой ИТ составило 20,2 % ($p > 0,05$).

Как по абсолютному, так и по относительному содержанию CD3+CD56+CD16+ клеток в группе ИТ+АИТ не было различий с контролем и наблюдалось превышение над группой сравнения (на 66,7 и 31,5 %, $p < 0,05$ в обоих случаях).

Число CD3+CD25+ лимфоцитов в рассматриваемой группе не имело снижения в отношении к контролю и статистически значимое превышение над группой сравнения (на 66,9 %, $p < 0,01$). Аналогично достоверное повышение было выявлено в отношении по относительному значению данного показателя ($p < 0,05$).

Уровень CD95+ клеток по обоим параметрам (абсолютному и процентному содержанию) имел значимое превышение над контролем в обеих группах больных, однако в рассматриваемой относительная величина была ниже на 22,7 % ($p < 0,05$).

Величина соотношения CD3+CD4+/CD3+CD8+ в группах больных и контроле практически не различалась. Напротив, резко сниженная в группе ИТ средняя величина индекса активации при дополнительном проведении АИТ была выше на 62,3 % ($p < 0,05$), хотя статистически значимые различия с контролем имелись и в этой группе.

Таким образом, величина различий по исследованным показателям клеточного звена иммунной системы в пользу дополнительного применения АИТ была по ряду исследованных параметров достоверной и у больных раком шейки матки III ст.

Вывод. В обеих группах больных РШМ IIB и III клинических стадий были зарегистрированы достоверные различия показателей клеточного иммунитета, свидетельствующие о большей эффективности применения иммуномодуляции на фоне неспецифической иммунотерапии. При этом выявлено наиболее значительное преимущество сочетанного метода в отношении показателей, непосредственно характеризующих противоопухолевые механизмы иммунитета (содержание в крови Т-киллеров и натуральных киллеров).

Список литературы

1. Гранов, А. М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А. М. Гранов, В. Л. Винокуров. – СПб. : Фолиант, 2002. – 352 с.
2. Жаринов, Г. М. Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных / Г. М. Жаринов, О. Е. Молчанов, М. В. Агафонова, С. Ю. Румянцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 75.
3. Лыков, А. П. Аденокарцинома желудка : клинко-иммунологические особенности / А. П. Лыков, А. А. Басс, Д. В. Морозов и др. // Вопросы онкологии. – 2003. – № 1. – С. 41–43.
4. Маринова-Мутафчиева, Л. П. Супрессия клеточного иммунитета у больного с карциномой in situ и микроинвазивным раком шейки матки / Л. П. Маринова-Мутафчиева, Г. Б. Чакалова, И. Т. Горанов // Вопросы онкологии. – 1997. – Т. 37, № 4. – С. 454–456.
5. Танатова, З. А. Особенности и повышение эффективности лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин в регионе Семипалатинского ядерного полигона : дис. ... д-ра мед. наук / З. А. Танатова. – Астана, 2007. – 257 с.
6. Футисова, Л. И. Фагоцитарная активность свободных легочных макрофагов после гамма-облучения / Л. И. Футисова // Медицинская радиология. – 1997. – № 5. – С. 74–76.
7. Melief, C. J. M. T-cell immunotherapy of tumors by adoptive transfer of cytotoxic T-lymphocytes and by vaccination with minimal essential epitopes / C. J. M. Melief, W. M. Kast // Immunology. – 1998. – Vol. 146. – P. 166–177.
8. Phillips, A. W. The impact of clinical guidelines on surgical management in patients with breast cancer / A. W. Phillips, J. D. Fenwick, U. K. Mallick, P. Perros // Clinical Oncology (R Coll Radiol). – 2003. – Vol. 15, № 8. – P. 485–489.

Кенбаева Динара Кумаровна, кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением Городского онкологического диспансера г. Астана, 010000, Республика Казахстан, г. Астана, проспект Шакарима Кудайбердиева, д. 24/1, к. 116, тел.: (+7172) 542-030, e-mail: dikenb@mail.ru.

Макишев Абай Каиргожинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии АО «Медицинский университет Астана» АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, д. 53, тел.: (+7172) 549-274, e-mail: rektorat@amu.kz.