

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Ниёзова Ш.Х. Email: Niyozova671@scientifictext.ru

*Nиёзова Шахноза Хамоидиновна – ассистент,
кафедра онкологии,
Ташкентская медицинская академия,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
онкологии и радиологии
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Аннотация: в течение многих лет лечение рака фокусировалось на хирургии, химиотерапии и лучевой терапии, но по мере углубления знаний о возможностях иммунной системы в борьбе против рака начали развиваться методы лечения, использующие систему иммунитета против злокачественных опухолей. Хотя иммунотерапия злокачественных опухолей – относительно новое научное направление, полученные в течение последнего десятилетия результаты позволяют рассчитывать на важную роль иммунотерапевтических подходов в лечении онкологических заболеваний.

Ключевые слова: иммунокоррекция, экстракорпоральные методы, лечение, рак.

EXTRACORPOREAL IMMUNOCORRECTION METHODS IN THE TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS

Niyozova Sh.H.

*Niyozova Shaknoza Hamaidinovna – Assistant,
DEPARTMENT OF ONCOLOGY,
TASHKENT MEDICAL ACADEMY,
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER
OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN,
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN*

Abstract: for many years, cancer treatment has focused on surgery, chemotherapy and radiation therapy, but as knowledge of the immune system's ability to fight cancer has deepened, treatment methods that use the immune system against malignant tumors have begun to develop. Although immunotherapy of malignant tumors is a relatively new scientific field, the results obtained over the past decade allow us to count on the important role of immunotherapeutic approaches in the treatment of cancer.

Keywords: immunocorrection, extracorporeal methods, treatment, cancer.

УДК: 615.028-614.03.46-8

Введение

Исторически иммунотерапии рака приобрела своё начало в 1891 году, когда впервые Д-р W. Coley в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США, Нью-Йорк) попытался пролечить больных раком вытяжками из стрептококковых культур [1,2]. Эти попытки применения иммунотерапии конечно же имели различный исход, так, у некоторых больных рост опухолей подавился, но из-за наличия осложнений со стороны органов и систем, поражённых опухолевой интоксикацией, кахексией больные погибли. Но эти попытки, которые имели некоторый успех все-таки предопределили возможное предположение о повреждающем воздействии на опухоль каких-то факторов, неизвестных ещё в то время, появляющихся в ответ на введение бактериальных вытяжек. Наука о противоопухолевом иммунитете (онкоиммунология), возникла значительно позже, в 1957 году, когда Prehn и Main впервые индуцировали появление саркомы у мышей с помощью метилхолантрена, затем стали изучать роль иммунной системы в распознавании опухолевых антигенов, контроле за размножением, дифференцировкой и метастазированием опухолевых клеток и в их удалении (элиминации) из организма. В 1962 году O`Malley с соавторами в опытах на мышах доказали, что геморрагические некрозы в опухолях после введения бактериального липополисахарида (ЛПС) обусловлены действием не самого ЛПС, а какого-то промежуточного фактора, который появляется в сыворотке крови в ответ на инъекцию ЛПС [3,4]. Эта сыворотка обладала способностью убивать опухолевые клетки при введении другим мышам, которые не получали инъекций ЛПС. И, наконец, в 1975 году, опять же в Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute, E.Carswell с соавторами открыли и описали медиатор, обладающий цитотоксическим действием на различные опухолевые клетки, появляющийся в крови мышей в ответ на

введение ЛПС от *Bacillus Calmette-Guerin* и назвали его "Tumor necrosis factor" - фактором некроза опухоли [Манько В.М. и др., 2002; Акопян И.Г. и др., 2003; Тимофеева М.Е. и др., 2005]. В течение 10 лет работы над этой программой ученые института разработали 3-х ступенчатую методику оценки эффективности методов биотерапии рака. На основании этой методики была подробно изучена эффективность существующих на тот момент времени способов биотерапии рака (интерферонов альфа, бета, гамма, ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО, КСФ, ЛАК и ТИЛ терапии, моноклональных антител, ростовых факторов) и определены основные направления для создания новых методов лечения онкологических заболеваний [Останин А.А. и др., 2000; Дубровина Е.С. и др., 2006; Rosenberg S. et al., 2008].

В настоящее время иммунотерапия является одним из наиболее перспективных направлений в лечении злокачественных новообразований. Она включает в себя лечение опухолей моноклональными антителами, противоопухолевыми вакцинами, цитокинами, активированными лимфоцитами и др. [Белокриницкая Т.Е. и др., 2002; Dudley M.E. et al., 2008]. Четкое доказательство и расшифровка механизма онкогенеза, знание закономерностей этого процесса и «системы управления» на молекулярном уровне регуляции позволяет говорить о воздействии на различные звенья патогенетического процесса не просто с точки приложения подавления роста клеток новообразования, но и с позиций иммунного ответа организма на опухолевый процесс.

Так, исторически, ступень за ступенью возникла новая область онкологии – онкоиммунология, формирование которой началось с открытия онкогенов и разработки методов формирования специфического иммунного ответа против них [5,6]. Несмотря на современное и быстрое развитие онкоиммунологии всё же на сегодняшний день остаются нерешенными фундаментальные вопросы, касающиеся экспрессии специфических антигенов опухолями человека, иммунного ответа на этот антиген и возможности влиять на этот ответ с целью противоопухолевой борьбы и иммунного надзора над опухолевым процессом.

Развитие онкологического процесса в организме позволяет подозревать наличие дефекта в осуществлении функции иммунного надзора, позволяющего беспрепятственно размножаться малигнизованным клеткам. Во-вторых, сами опухолевые клетки оказывают локальное и иммуносупрессивное влияние за счет выработки различных субстанций. В-третьих, современное комплексное противоопухолевое лечение (хирургическое, лучевая и химиотерапия) оказывают мощное воздействие факторам, индуцирующим генерализованную иммуносупрессию [Селихова Ю.Б. и др., 2004]. В связи с этим, особую группу пациентов, которым показано проведение иммунотерапии, с целью модификации и коррекции являются онкологические больные. Обычно у большинства больных имеется сопутствующая патология, преклонный возраст, иммунодепрессия, еще больше усугубляющаяся проведением лучевой и/или несколькими курсами химиотерапии.

Возможные механизмы роста в организме антигенной опухоли связаны с нарушениями иммунологического ответа на развивающуюся опухоль. Основными теоретическими предпосылками для иммунотерапии, являются следующие: 1) клетки опухолей экспрессируют на поверхности мембране антигены, отличающиеся от нормальных; 2) при экспериментальном канцерогенезе и предраковых заболеваниях человека наблюдается недостаточность иммунной системы; 3) клинически выявляемый рост новообразований происходит при нарушении состояния иммунной системы, которое усугубляется противоопухолевым лечением; 4) более высокая реактивность иммунной системы до и после лечения коррелирует с лучшим прогнозом.

Самым сложным вопросом при исследовании эффективности применения иммуномодуляторов является правильная оценка целесообразности назначения иммунокоррегирующего лечения и его эффективности. Ясно, что прогрессирующая опухоль вызывает серьезные изменения в иммунном ответе, с которыми самостоятельно иммунная система не справляется и включение иммуномодуляторов в комплекс лечения онкологических больных является оправданным. В современной онкологии значительно расширилась роль иммунологии, которая предоставляет новые методы диагностики, мониторинга и лечения рака, а также коррекции осложнений традиционного лечения.

В основе новой стратегии лечения рака заложен принцип «комплémentарной онкотерапии» [F. Klaschka, 1996], который подразумевает взаимоусиливающее лечебное действие существующих традиционных и иммунологических методов лечения с учетом этиопатогенетической значимости каждого метода. Иммунологические методы лечения, в таком случае, присутствуют на всех этапах проводимого противоопухолевого лечения, но на каждом этапе выполняют различные задачи.

Различают неспецифическую и специфическую адоптивную иммунотерапию. Первая рассчитана на увеличение возможностей иммунокомпетентных клеток за счет переливых донорских, вторая - на разрушение опухоли в организме реципиента переливами лимфоцитами, обладающими специфическими противоопухолевыми детерминантами. К сожалению, клинические испытания этих подходов все еще носят эпизодический характер, и их реализация по-прежнему затруднена в связи с техническими проблемами, токсичностью используемых комплексов, их не всегда достаточной эффективностью и другими, пока еще не до конца решенными проблемами. Активная специфическая иммунотерапия

представляет собой попытку стимулировать иммунный ответ на антигены данной опухоли. При этом методе используются вакцины, созданные из опухолевых клеток или опухолевых антигенов. Противоопухолевые вакцины могут включать в свой состав целые опухолевые клетки либо только их антигены. Для усиления иммуногенности клетки неоплазм обрабатывают веществами, действующими на их мембрану (нейраминидазой, блокаторами сульфогидрильных групп, липоидальными веществами, вирусами и т.д.), а также применяют методы гибридизации опухолевых и нормальных клеток [Потебня Г.П. и др., 2004]. Несмотря на обнадеживающие результаты ранних исследований, рандомизированные исследования III фазы не подтвердили эффективности вакцин, основанных на онкоколизате [Ockert D. et al., 1996; Wallack M.K. et al., 1998]. Многочисленные попытки применения сывороток для лечения различных форм новообразования до самого последнего времени не давали однозначных результатов. В одних случаях они оказывали цитотоксическое действие на опухоль, в других же приводили к усилению опухолевого роста.

К пассивной специфической иммунотерапии злокачественных новообразований относятся методы и препараты, обладающие высокоспецифическим влиянием в отношении конкретных опухолевых антигенов, которые несут опухолевые клетки или ткани. Одним из таких методов является получение моноклональных антител к опухолевым антигенам и использование их в конъюгации с токсинами или радиоактивными препаратами. Эти препараты называются иммунотоксиками. Иногда в качестве носителей для токсинов используют ростовые факторы, при этом они называются онкотоксиками. В последнее время появилось много сообщений, которые являются предметом научных дискуссий, об эффективности иммунотерапии, основанной на использовании моноклональных антител [Braun S. et al., 1999; Naumov G. et al., 2002].

Моноклональные антитела Герцептин (трастузумаб) – рекомбинантные моноклональные антитела, которые селективно связываются с рецепторами к эпидермальному фактору роста человека, HER 2. Герцептин рекомендован FDA в качестве препарата первой линии в комбинации с паклитакселом для лечения некоторых случаев метастатического рака груди (при гиперэкспрессии белка HER 2) у пациентов, которым не была назначена химиотерапия. В тех случаях, когда пациентам назначались химиотерапевтические препараты, герцептин можно использовать в качестве монотерапии.

Ритуксан, или ритуксимаб – генноинженерные моноклональные антитела, мишенью для которых является рецептор CD20, находящийся на некоторых В-лимфоцитах. Помеченные ритуксаном В-лимфоциты уничтожаются компонентами системы иммунитета, после чего из стволовых клеток образуются новые В-лимфоциты. Процесс прекращается лишь после полной элиминации всех В-лимфоцитов – носителей рецептора CD20.

Моноклональное антитело к VEGF – бевацизумаб связывает васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) и предотвращает его взаимодействие со специфическим рецептором (Flt-1 и KDR) на поверхности эндотелиальных клеток. Применение бевацизумаба в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией приводит к снижению ангиогенеза опухоли и подавлению роста солидных опухолей. Бевацизумаб одобрен FDA в феврале 2004 г. для лечения метастатической колоректальной карциномы в качестве препарата первой линии в сочетании с внутривенным введением 5-фторурацила. В основе другого направления иммунотерапии раковых заболеваний лежит использование экстракорпорально культивируемых дендритных клеток и фиброцитов в качестве естественных векторов для специфической вакцинации больных раковыми заболеваниями. В настоящее время неспецифическая активная иммунотерапия более широко применяется в клинике и более разработана, чем другие виды иммунотерапии. В качестве неспецифических стимуляторов применяют бактериальные вакцины, полисахаридные препараты (зимозан, манозин, пропермил, глюкан, продигиозан, пирогенал), интерферон и биологически активные факторы тимуса, индукторы эндогенного интерферонообразования и тимической сывороточной активности и др.

Первое сообщение о клиническом применении ИЛ-2 у больных меланомой было в 1983г. Эти ранние исследования основались на известных иммунологических эффектах, установленных в экспериментальных условиях. Системное введение ИЛ-2 проводило к пролиферации лимфоцитов и повышению цитотоксической противоопухолевой активности Т-киллеров. В клинических исследованиях ИЛ-2 использовался в монорежиме или в сочетании с ЛАК клетками у пациентов с диссеминированными формами рака. Первые клинические эффекты были обнаружены при введении ИЛ-2 у больных меланомой. В 1987г. S. Rosenberg при лечении 46 больных меланомой высокими дозами ИЛ-2 сообщил о 16 случаях объективного эффекта. Высокодозная ИЛ-2 иммунотерапия сопровождалась выраженными побочными эффектами. Наиболее ранние из них лихорадка и озноб. У ряда пациентов ИЛ-2-терапия вызывала гастриты, что потребовало введение в схему лечения блокаторов Н-2 рецепторов. Высокие дозы ИЛ-2 вели к задержке жидкости в организме, вызванной олигурией, гипотензией и нарушением проницаемости сосудов. Также наблюдались гемодинамические нарушения и другие осложнения. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения отмечались при указанных дозах ИЛ-2 в 57–81%. Исследования С. Розенберга, проведенные в 1986-1987 гг. в хирургическом отделении Национального института рака в

Филадельфии (США) с использованием интерлейкина-2 и дополнительным введением лимфокин-активированных киллерных клеток (ЛАК), показали возможность достижения полной регрессии метастазов почечно-клеточного рака у 33% больных, что в свою очередь нашло отражение в показателях выживаемости.

Основную роль в противоопухолевой защите играют определенная группа лимфоцитов, именуемая натуральные киллеры (НК). Однако их численность не велика, всего 10-15% от всех лимфоцитов крови, что не позволяет НК справиться с опухолевой массой. Предложенные методы позволяют получить из обычных лимфоцитов крови больного получить значительное количество ЛАК-клеток, которые вводятся в организм пациента, где они оказывают противоопухолевое действие. ЛАК-клетки в общем объеме периферической крови находятся в небольшом количестве и обладают относительно невысокой специфичностью в отношении той опухоли, при которой они используются. Поэтому эту методику можно отнести в большей степени к неспецифической иммунотерапии. В последующих исследованиях суммарная регрессия опухоли у больных раком почки, меланомой и колоректальным раком после проведения ИЛ-2/ЛАК терапии составила 35%, 21% и 17%, соответственно. При этом описаны случаи, когда длительность ремиссии превышала 5 лет. В 1990 г., проведенное NCI рандомизированное исследование (181 случай) показало, что комбинация ИЛ-2 с ЛАК оказалась более эффективной, чем ИЛ-2 терапия. В частности, полные регрессии при ИЛ-2/ЛАК-терапии составили 10%, в то время как введение высоких доз ИЛ-2 вызывало этот эффект у 3% пациентов, а актуриальная трехлетняя выживаемость больных была 37% и 21% соответственно.

Клинические исследования применения рекомбинантного г-интерферона показали, что препарат усиливает противоопухолевое действие цитотоксических лимфоцитов, совместно с лимфотоксином подавляет рост опухолевых клеток. Воздействуя на ядро клетки-мишени опухоли, г-интерферон индуцирует на ней экспрессию рецепторов лимфотоксина. Кроме того, г-интерферон подавляет ангиогенез, что лишает опухоль притока питательных веществ и тем самым замедляет её рост.

T-активин и его аналог Тималин широко применяется в онкологии, в том числе в онкогинекологии. Эти препараты представляют собой комплекс полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы крупного рогатого скота. Препараты применяют в качестве иммуно- и биостимулятора в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета, а также при угнетении иммунитета и кроветворной функции после лучевой или химиотерапии у онкологических больных. Применение Т-активина у больных РЯ снижает количество послеоперационных осложнений, частоту миелодепрессивных состояний на фоне применения цитостатиков и улучшает клиническое течение заболевания. Тимоген – дипептид, полученный также из вилочковой железы крупного рогатого скота, отличается преимущественным действием на Т-систему иммунитета. Показан для профилактики осложнений при лучевой терапии и химиотерапии, сопровождающихся угнетением клеточного иммунитета. Побочное действие и противопоказания в настоящее время не выявлены.

Коллективом исследователей онкологического центра РАМН разработан метод адаптивной фотоиммунотерапии, основанный на экстракорпоральном облучении лейкоцитарной массы, выделенной из крови больного. При этом используется гелий-неоновый лазер (длина волны 632,8 нм). Впоследствии производится реинфузия лейкоцитарной массы в кровоток. После этого происходит стимуляция Т-лимфоцитов. Данный способ был применен у больных раком молочной железы, у которых замедлились сроки метастазирования в послеоперационном периоде. Было установлено, что иммуномодулирующее действие лазера зависит от состояния пациента: чем более выражено угнетение иммунного статуса, тем эффективнее лечение. В то же время длительное и бесконтрольное облучение крови приводит к угнетению иммунитета и развитию иммунодепрессивного состояния.

К основным механизмам лечебного действия плазмафереза, как экстракорпорального метода иммунотерапии относятся: 1) уменьшение концентрации токсинов; 2) гемодилюция, улучшение циркуляции; 3) уменьшение содержания в циркуляции значимых антигенов и антител к ним; 4) снижение уровня иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, белков острой фазы и т.д.; 5) переход циркулирующих иммунных комплексов, антигенов и антител из тканевого в циркулирующий пул; 6) деблокада рецепторов иммунокомпетентных клеток; 7) повышение эффективности средств, влияющих на иммунитет. Процедура плазмафереза сопровождается гемодилюцией, о чем свидетельствуют снижение гематокрита на 15% и концентрации общего белка – на 20%. При этом, по сравнению с исходными данными, вязкость крови снижается на 19%, текучесть возрастает на 20%, электрофоретическая подвижность эритроцитов – на 22%, их агрегационная способность снижается на 35%, тромбоцитов – на 32%. Плазмаферез ликвидирует блокаду макрофагальной системы и одновременно оптимизирует функции поврежденных органов. Восстанавливается чувствительность рецепторов к гормонам (как собственной эндокринной системы, так и введенным в организм), деблокируются рецепторы, связывающиеся с лекарственными средствами, чем объясняется повышение чувствительности организма к медикаментозной терапии. Одним из механизмов, которые обеспечивают лечебный эффект плазмафереза, деплазмирование клеточных элементов. Вместе с плазмой удаляются

адсорбированные на поверхности клеток патологические элементы, изменяется жизнедеятельность клеток, возникают новые взаимодействия с другими клетками и регулирующими фактами. В организме существует динамическое равновесие концентраций веществ во внутриклеточном, внеклеточном и внутрисосудистом пространствах. Изменение концентрации в одном из них (в данном случае – во внутрисосудистом) ведет к перераспределению в других. Поэтому сразу после плазмафереза наблюдается значительное снижение уровня патологических продуктов, но через несколько часов содержание их возрастает вследствие поступления с сосудистое русло веществ, которые до этого находились в интерстиции или даже в клетках. Следующие сеансы плазмафереза способствуют удалению и этих метаболитов, что ведет к выраженному терапевтическому эффекту, так как основная часть вредных продуктов находится во внесосудистых пространствах.

Современные методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) по своей сути являются эффективным расширением лечебного плазмафереза. Если при последнем клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту, то при ЭИФТ происходит дополнительное выделение лейкоцитарной фракции, которая затем подвергается обработке вне организма определенным лекарственным препаратом, направленным на повышение или снижение (в зависимости от заболевания) функциональной активности клеток-участниц воспаления и иммунных реакций. После непродолжительной инкубации (1-3 часа) с препаратом при 37⁰С клетки отмывают от препарата и возвращают в кровеносную систему пациента. В результате достигается дополнительный иммунокорригирующий эффект [Гущин И.С. и др., 1987; Костюченко А.Л., 2000].

Экстракорпоральная обработка лейкоцитов иммуномодуляторами имеет следующие преимущества:

- 1) клетки во время обработки препаратом находятся вне контроля факторов, образующихся в организме пациента и препятствующих активации клеток *in vivo*;
- 2) препарат не вводится непосредственно пациенту (это с одной стороны исключает побочные реакции и осложнения и в тоже время позволяет применять его в концентрациях, намного превышающих терапевтические);
- 3) ЭИФТ предполагает очень точный во времени и строго дозированный контакт клеток с фармакологическим агентом;
- 4) индуцированные *in vitro* и введённые в организм клетки распространяют свою функцию исключительно на физиологически предназначенные точки приложения, и спектр их действия значительно уже, чем спектр действия самого препарата при введении его в организм.

Такой метод лечения с успехом применяется при лечении пациентов с тяжелыми гнойно-септическими процессами, а также у пациентов с различными вариантами иммунодефицитных состояний. Следует отметить, что эффективность этих методов несравненно выше эффективности традиционных методов медикаментозного лечения приобретенных нарушений функций иммунной системы. Данное направление иммунотерапии имеет большие перспективы в онкологической практике в связи с возможностью снимать последствия раковой и химиолучевой интоксикации, а также активировать собственную систему противоопухолевой защиты организма. Однако, в литературе крайне мало сведений об использовании метода ЭИФТ в лечении онкологических заболеваний.

Анализ современных литературных данных позволяет сделать заключение [7,8], что иммунная система находится в центре всех предпринимаемых в настоящее время попыток улучшить эффективность противоопухолевой терапии, а задача активировать противоопухолевый потенциал иммунной системы является наиболее важной в современной онкологии. Иммунотерапия со временем может оказаться наиболее перспективным методом лечения опухолей, так как является физиологически адекватным методом, восстанавливающим естественные силы организма больного для борьбы с неопластическим процессом и инфекционными осложнениями, нередко возникающими при лечении. Применение современных уникальных иммуномодулирующих препаратов создало качественно новую основу для коррекции нарушений иммунитета. С другой стороны, открываются перспективы у методов, оказывающих положительное действие на иммунитет в целом – использование адаптогенов, методы плазмафереза, перфузия крови через сорбенты, обработка различными активаторами и т.д. В многочисленных исследованиях показано, что современные методы иммунотерапии при лечении злокачественных опухолей, могут оказывать нормализующее влияние на иммунный статус онкологических больных, давать объективный противоопухолевый эффект.

Перспективным направлением в лечении злокачественных новообразований на современном этапе развития иммунотерапии является сочетание методов активации специфического и неспецифического иммунитета. В отличие от обычных методов иммунотерапии, когда иммуномодулирующие препараты принимаются в виде таблеток, либо вводятся внутримышечно или внутривенно, использование методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) позволяет селективно выделить из крови непосредственно клетки иммунной системы – лейкоциты. Выделенные лейкоциты обрабатываются по специальным технологиям иммуномодулирующими препаратами, которые возвращаются обратно в сосудистое русло, после чего они способны сами синтезировать факторы активации иммунной системы и

активировать другие клетки иммунной системы. Это направление иммунотерапии имеет большие перспективы в онкологической практике в связи с возможностью снимать последствия раковой и химиолечевой интоксикации, а также активировать собственную систему противоопухолевой защиты организма.

Выводы:

1. Кровь включает в себя все основные элементы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Лейкоциты (гранулоциты, моноцит/макрофаги и лимфоциты) крови отвечают за клеточный иммунитет.
2. Воздействие на лейкоциты иммуномодулирующими лекарственными препаратами в условиях *ex vivo* (вне организма) способно резко усиливать их миграционную и функциональную активность.
3. Экстракорпоральное применение препаратов позволяет целенаправленно воздействовать на иммунокомпетентные клетки и минимизировать при этом их действием на внутренние органы и ткани организма.
4. Экстракорпоральная иммунотерапия может быть эффективно использована при лечении опухолевых, инфекционных, аутоиммунных и дегенеративных заболеваний, в том числе в тех случаях, когда возможности стандартных методов лечения исчерпаны.

Список литературы / References

1. Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.Р. Возможности использования экстракорпоральной иммунофармакотерапии в комбинированном лечении рака шейки матки // Онкология и радиология Казахстана. 2010. № 3-4 (16-17). С. 95 – 96.
2. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Использование методов гравитационной хирургии крови в комплексном лечении больных раком яичника // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2017. Т. 12. № 1. С. 52 – 56.
3. Камышов С.В., Нишинов Д.А., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза у больных раком яичника, получивших сопроводительную иммунотерапию // Злокачественные опухоли. 2017. № 1. С. 84 – 91.
4. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш., Баленков О.Ю. Изучение влияния методов иммунотерапии на процессы перекисного окисления при сопроводительном лечении рака шейки матки. // Евразийский онкологический журнал 2015.№4(7) . С.60-66.
5. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Нишинов Д.А., Юлдашева Н.Ш., Юсупова Н.Б. Значимость оценки молекулярно-биологических онкомаркеров в сопроводительной иммунотерапии при раке шейки матки // Онкология и радиология Казахстана. 2017. № 2 (44). С. 45 – 48.
6. Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В. Особенности клеточного статуса иммунитета у больных раком шейки матки.// European science 2018, 5(37), С.75-79.
7. Камышов С.В. Методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии : от общей клинической к онкологической практике.// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13. № 3. С. 126-131.
8. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы // Иммунология. 2002. Т.23. №3. С.132-137.
9. Seledtsov VI, Seledtsova GV. Attaining threshold antibody cytotoxicity for selective tumor cell destruction: an opinion article. Oncotarget. . 2018. In press.
10. Menialo ME, Malashchenko VV, Shmarov VA, Gazatova ND, Melashchenko OB, Goncharov AG, Seledtsova G,V Seledtsov VI. Direct effects of interleukin-8 on growth and functional activity of T lymphocytes. Int Immunopharmacol. 2017;50:178-85. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Direct+effects+of+interleukin8+on+growth+and+functional+activity+of+T+lymphocytes/> (date of access: 09.09.2019).
11. Seledtsov V.I., Goncharov A.G., Seledtsova G.V. Multiple-purpose immunotherapy for cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2015; 76: 24–29. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26653546/> (date of access: 09.09.2019).
12. Charoentong P., Angelova M., Efremova M., Gallasch R., Hackl H., Galon J., Trajanoski Z. Bioinformatics for cancer immunology and immunotherapy // Cancer Immunol. Immunother. 2012. V.61. -N11. P.1885–1903.
13. Gutsol A.A., Sokhnevich N.A., Seledtsov V.I., Litvinova L.S. Dexamethasone effects on activation and proliferation of immune memory T cells. Bull Exp Biol Med. 2013;155(4):474-6. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24143372/> (date of access: 09.09.2019).
14. Лазарев А.Ф., Кенбаева Д.К., Медеубаев Р.К., Горбатенко А.Е., Танатаров С.З. Влияние иммунотерапии на клеточное звено иммунитета при раке шейки матки // Вестник Росс. Акад. мед. наук. -2014. Т.69. -№3-4. С.5-8.

15. *Seledtsov V.I., Seledtsova G.V.* A balance between tissue-destructive and tissue-protective immunities: a role of toll-like receptors in regulation of adaptive immunity. *Immunobiology*. 2012; 217: 430-5. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099351/> (date of access: 09.09.2019).