

ОСНОВНЫЕ ЦИТОКИНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

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

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

Аннотация: был изучен профиль основных цитокинов иммунной системы (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-6) в сыворотке крови больных раком яичников на фоне проведения комплекса ПХТ с предварительной экстракорпоральной иммунофармакотерапией (ЭИФТ) с применением иммунокорректора, в сочетании экстракорпоральной иммунофармакотерапией с плазмферезом (ЭИФТ+ПФ) и для сравнения с группой больных без применения методов иммунотерапии, которые находились на традиционной терапии. Итоги сравнительной оценки результатов лечения больных в комбинации ПХТ показали, что применение ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ с последующей неoadъювантной полихимиотерапией у больных РЯ с клинико-лабораторными признаками эндогенной интоксикации является оправданным и эффективным методом, так как приводит к нормализации показателей основных сывороточных цитокинов иммунной системы, позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, приводит к уменьшению клинических проявлений заболевания, улучшает качество жизни больных, позволяет переводить больных из неоперабельного состояния в операбельное и создает возможность проведения большего количества операций «полного» объема, не вызывает при этом тяжелых общетоксических реакций по сравнению с больными, в комплекс подготовки к неoadъювантной полихимиотерапии, которым применяли стандартную ПХТ без применения иммунотерапии. В связи с этим, появилась возможность сохранить дозовую интенсивность химиопрепаратов, не увеличилось время пребывания больных в стационаре, улучшалась переносимость курсов ПХТ, что позволило больным с интоксикациями, обеспечить возможность проведения своевременного комплексного лечения. Включение методов иммунотерапии в комплекс ПХТ у больных РЯ оказывает детоксикационное и иммуномодулирующие действия, о чем свидетельствует снижение содержания провоспалительных цитокинов и повышение интерферона, который является мощным иммуномодулирующим цитокином.

Ключевые слова: рак яичников, иммунотерапия, экстракорпоральная иммунофармакотерапия, цитокины, полихимиотерапия

BASIC CYTOKINES OF THE IMMUNE SYSTEM IN ONCOGYNECOLOGICAL PATIENTS WITH A BACKGROUND OF IMMUNOTHERAPY

Niyozova Sh.H.

*Niyozova Shakhnoza 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: we studied the profile of the main cytokines of the immune system (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-6) in the blood serum of patients with ovarian cancer on the background of a PCT complex with preliminary extracorporeal immunopharmacotherapy (EIPHT) using immunocorrector, combined with extracorporeal immunopharmacotherapy with plasmapheresis (EIPHT + PPh) and for comparison with a group of patients without the use of immunotherapy methods that were on traditional therapy. The results of a comparative evaluation of the results of treatment of patients with a combination of PCT showed that the use of EIPHT and EIPHT + PPh with subsequent neoadjuvant chemotherapy in patients with ovarian cancer with clinical and laboratory signs of endogenous intoxication is a justified and effective method, since it leads to the normalization of the main serum cytokines of the immune system, allows you to improve the immediate results of treatment, reduce the clinical manifestations of the disease, improve the quality of life of patients, allows of patients it inoperable state to the operable and provides the possibility of a larger number of operations "full" volume, thus not causing severe general toxic reactions compared with patients in the training set to

neoadjuvant chemotherapy, which was used without application PCT standard immunotherapy. In this regard, it became possible to maintain the dose intensity of chemotherapy, the patient's hospital stay did not increase, the tolerability of PCT courses improved, which allowed patients with intoxication to ensure the possibility of timely complex treatment. The inclusion of immunotherapy methods in the PCT complex in patients with OC has detoxifying and immunomodulating effects, as evidenced by a decrease in the content of pro-inflammatory cytokines and an increase in interferon, which is a powerful immunomodulating cytokine.

Keywords: *ovarian cancer, immunotherapy, extracorporeal immunopharmacotherapy, cytokines, polychemotherapy.*

УДК: 615.028-614.03.46-8

Актуальность. Как известно, нарушение баланса в цитокиновой системе рассматривается как один из важных механизмов развития многих патологических процессов, в том числе и онкологических. Установлено, что при злокачественном процессе с различными цитокинами взаимодействуют две системы, это неоплазма–цитокины и иммунная система–цитокины [4,9]. По разным источникам литературы видно, что опухолевые клетки сами могут продуцировать цитокины, и экспрессировать соответствующие рецепторы цитокинов, тем самым поддерживать свою жизнедеятельность. Кроме того, все составляющие современного комплексного лечения больных со злокачественными процессами, в частности раком яичников являются факторы, которые инициируют иммуносупрессию в основном по клеточному типу, что является крайне опасно, так как опухоль в свою очередь также использует механизмы супрессии для уменьшения ответа организма на ее наличие. И таким образом, развивается процесс неогенеза, который происходит с нарушением баланса между продукцией пронеопластических, антинеопластических и других регуляторных цитокинов [7,11,14]. Больше всего клиницистов привлекает бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях, приводящее к позднему обращению к врачу, и, следовательно, к выявляемости уже с распространенными стадиями заболевания (до 70%) [1,4,8,14].

Как известно, течение опухолевого процесса, в частности, при РЯ сопровождается формированием эндотоксикоза и вторичной иммунологической недостаточности [1,2]. Так, эндотоксикоз - сложный, многокомпонентный процесс, который обусловлен накоплением в тканях и биологических жидкостях эндотоксических субстанций в условиях снижения физиологических процессов детоксикации. Проведение при этом химиотерапии способствует дальнейшему нарастанию эндогенной интоксикации, угнетению иммунокомпетентности организма, что осложняет течение основного онкологического заболевания, а иногда, при развитии органных и системных нарушений, ограничивает возможности для проведения адекватного курса противоопухолевого лечения [6,13]. Несмотря на высокую чувствительность опухоли при РЯ к воздействию современных цитостатических препаратов, зачастую возможности противоопухолевого лечения ограничены, что связано с их высокой токсичностью и выраженностью метаболических нарушений на уровне целостного организма [3]. Что касается метода экстракорпоральной иммунофармакотерапии, можно отметить, что данный метод может быть перспективным в лечении онкологических процессов в связи с возможностью снимать последствия раковой и химиолучевой интоксикации, а также активировать собственную систему противоопухолевой защиты организма [5,10]. Следовательно, основной задачей нашего исследования является изучение состояния иммунной системы больных РЯ, в частности основных сывороточных цитокинов иммунной системы на фоне применения экстракорпоральной иммунофармакотерапии и плазмафереза в комплексном лечении больных РЯ с целью обеспечения возможности для проведения полихимиотерапии, которая способствует формированию эндогенной интоксикации и подавлению иммунорезистентности. В связи с вышесказанным, иммунотерапия РЯ является относительно новым направлением с новыми подходами к её осуществлению, наряду с возможностью комбинирования с другими методами лечения.

Цель исследования. Изучить профиль основных цитокинов иммунной системы у больных раком яичников II-III стадии на фоне сопроводительной иммунотерапии. В связи с этим, нами были поставлены следующие задачи. Оценить влияние химиотерапии на состояние основных цитокинов до и после проведения полихимиотерапии (ПХТ); оценить состояние основных цитокинов после проведения экстракорпоральной иммунофармакотерапии с применением иммуностропного препарата – тималин в комплексе полихимиотерапии; оценить значения цитокинов после проведение экстракорпоральной иммунофармакотерапии с тималином сочетая с плазмаферезом в комплексе химиотерапии.

Материалы и методы исследования. В обследование включены 270 женщин РЯ T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадий (II-III клинические стадии), проходивших обследование и лечение в отделениях онкогинекологии и химиотерапии РСНПМЦОиР МЗ РУз с середины 2000 по 2014 гг. Больные РЯ рандомизированы на группы с целью оценки влияния иммунотерапии на спектр основных цитокинов в составе комплексного лечения: 1 группа – 42 практически-здоровых лиц; 2 группа - 46 больных РЯ до ПХТ; 3 группа - 64 больных РЯ после ПХТ без иммунотерапии; 4 группа - 62 больных РЯ после ПХТ в комплексе с экстракорпоральной иммунофармакотерапией (ЭИФТ); 5 группа – 56 больных РЯ после ПХТ в

комплексе с экстракорпоральной иммунофармакотерапией и плазмаферез (ЭИФТ+ПФ). Больным РЯ проводилась комбинированная терапия в адьювантном или неадьювантном режиме, включающая ПХТ по схеме цисплатин 75 мг/м²+ циклофосфан 1000 мг/м² в течение 1 дня по 4-6 курсов 1 раз в 3 недели и хирургическое лечение в объеме радикальной операции. Химиотерапия проводилась как в адьювантном, так и в неадьювантном режиме. ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ больным РЯ с использованием иммуномодуляторов проводилась в период проведения лучевой- и химиотерапии в стационаре. Метод экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) проводился с целью уменьшения токсического проявления после проведения полихимиотерапии и повышения иммунорезистентности организма. ЭИФТ осуществлялась эксфузией 500-1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо» и ее центрифугированием при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50-80 мл надосадочного слоя плазмы крови. Затем полученную лейкоцитомассу и эритроцитарную массу инкубировали с иммуностропным препаратом в суммарной дозе 30 мг при 37°С в течение 60-100 мин, с последующим возвращением конъюгата в кровеносную систему больных. Для стимуляции клеточного звена иммунитета был использован иммуностропный препарат тимусного происхождения – тималин [6]. Иммунотерапия была проведена в стационаре, при поступлении больных на химио- и лучевую терапию. Всего пациенты получили 2 сеанса ЭИФТ в начале поступления в стационар и перед выпиской из стационара. Больным 5-й группы, сопроводительное лечение выполняли до проведения ПХТ по общепринятым стандартным схемам дезинтоксикационной лекарственной терапии в стационаре. Группы больных по возрасту, стадии онкологического заболевания, сопутствующей соматической патологии были сопоставимы. Тималин - экстракт тимуса, полученный из органа крупного рогатого скота, обладает свойствами регулировать количество и соотношение В- и Т-лимфоцитов; активизирует фагоцитоз; стимулирует кроветворные процессы; стимулирует регенеративные процессы; улучшает процессы метаболизма. Иммунологические исследования включали сывороточную оценку основных цитокинов иммунной системы. Сывороточные уровни цитокинов (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α) определяли методом ИФА с применением тест-систем фирмы «Human» (Германия) в динамике проведения комплексного лечения. При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базы данных, подготовленные в программе Microsoft Excel XP. Численные (непрерывные) величины были представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). В качестве граничного сравнительного критерия статистической значимости достоверности принимали $p < 0,05$.

Полученные результаты исследования и обсуждение. В результате проведенных исследований установлено существенное и достоверное повышение уровня всех изученных цитокинов по сравнению со значениями здоровой группы людей. Полученные результаты представлены в таблице 1. Из данных таблицы следует, что сывороточные уровни IL-1 β были статистически повышены во всех группах больных при сравнении с группой здоровых лиц (1 группа). Кроме 5-й группы больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ, где отсутствует достоверная разница в содержании IL-1 β при сравнении с 1-й группой практически здоровых лиц. Так, IL-1 β при сравнении с 1-й группой был повышен во 2-й группе больных до ПХТ в 2,9 раза, в 3-й группе после ПХТ без иммунотерапии – в 4,1 раза, в 4-й группе после ПХТ в комплексе ЭИФТ – в 1,99 раз и в 5-й группе больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ – в 1,58 раз, где не наблюдается достоверная разница с 1-й группой. Следовательно, наиболее высокий уровень IL-1 β в сыворотке периферической крови выявлен в группе больных после ПХТ без применения каких-либо вариантов иммунотерапии. При анализе концентрации IL-1 β между исследуемыми группами выявлено, что достоверная разница наблюдалась между всеми исследуемыми группами больных. Наблюдается достоверное снижение уровня IL-1 β в сыворотке периферической крови на фоне применения иммунотерапии, таких методов как ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ. Причем, эффективность влияния ЭИФТ+ПФ на уровень IL-1 β оказалась наиболее наглядной, что отражалось достоверно подавлением уровня IL-1 β при сравнении с 4-й группой больных с результатами 5-й группы больных, применялась ЭИФТ+ПФ в комплексе ПХТ. Следует отметить, что по данным литературы IL-1 β является ключевым провоспалительным цитокином, важная роль которого принадлежит развитию воспалительного процесса и стимуляции выработки других цитокинов, таких как IL-6, TNF- α и др. Одновременно, при онкологических процессах важную роль отводят IL-6 [1,4]. Известно, что провоспалительные цитокины, в частности, IL-1 β и TNF- α , обладают системным действием через эндокринную и нервную системы [10]. В свою очередь, результатом системного действия на организм провоспалительных цитокинов является развитие продромального синдрома, который проявляется снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности. Более того, опухолевые клетки сами продуцируют провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α) [5,12], способствующие росту и развитию неоплазмы, расширению круга провоспалительных цитокинов по мере прогрессирования опухоли, так как организм все в большей степени использует воспалительный тип ответа на новообразование [11]. IL-1 β является ключевым провоспалительным цитокином, который продуцируется макрофагами и фагоцитами, инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активизирует нейтрофилы, Т - и В -

лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы и многих цитокинов [12,13,14]. Система интерферонов является интегральной частью иммунной системы, которая обеспечивает координацию пролиферации, дифференцировки и активации эффекторных клеток иммунитета. Изучение IFN- γ выявило статистически значимое повышение его содержания во всех группах больных РЯ по сравнению с 1-й группой здоровых лиц. Анализ показал, что сывороточные уровни IFN- γ были статистически повышены во всех группах больных при сравнении их между собой. Причем, достоверность различий отсутствовала между 4-й и 5-й группами больных, где применялись варианты иммунотерапии. Анализ показал, что IFN- γ при сравнении с 1-й группой был повышен во 2-й группе больных до ПХТ в 6,17 раз, в 3-й группе после ПХТ без иммунотерапии – в 43,17 раз, в 4-й группе после ПХТ в комплексе ЭИФТ – в 10,3 раза и в 5-й группе больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ – в 11,4 раза. Следовательно, самый высокий уровень IFN- γ в сыворотке периферической крови выявлен в группе больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ. Изучение IL-6 позволило выявить статистически значимое повышение во всех группах больных РЯ по сравнению с 1-й группой здоровых лиц. Анализ исследований показал, что сывороточные уровни IL-6 были статистически повышены во всех группах больных при сравнении их между собой. Сравнительный анализ уровней IL-6 между группами выявил, что при сравнении с 1-й группой уровень IL-6 был повышен во 2-й группе больных до ПХТ в 7,5 раз, в 3-й группе после ПХТ без иммунотерапии – в 10 раз, в 4-й группе после ПХТ в комплексе ЭИФТ – в 5 раз и в 5-й группе больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ – в 2,5 раз. Видно, наиболее высокий уровень IL-6 в сыворотке периферической крови выявлен в группе больных после ПХТ без применения вариантов иммунотерапии. Показано, что после ПХТ без применения в комплексе иммунотерапии проявляется повышенными значениями IL-6. Известно, что IL-6 является важным диагностическим показателем злокачественности онкологического процесса [10,12]. Более того, наилучший эффект от комплексного лечения наблюдается в группе больных, которым были применены методы иммунотерапии. Клинически у таких пациентов наблюдается улучшение самочувствия, отсутствие признаков интоксикации, в связи с этим, сохранилась дозовая интенсивность химиопрепаратов и не увеличилось время пребывания больных в стационаре. Выявлен дисбаланс в содержании основных цитокинов, который проявлялся в значительной продукции IL-1 β и IL-6, который можно отнести к промежуточным цитокинам между про- и противовоспалительными цитокинами, что в свою очередь свидетельствует о доминировании продукции цитокинов TH2 – типа. IL-6 является плейотропным цитокином с широким диапазоном биологической активности, который продуцируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками организма [7]. Следует отметить, что проведение ПХТ усугубляло имеющиеся отклонения от среднего уровня цитокинов группы практически здоровых лиц и больных до ПХТ. Особенностью больных РЯ на фоне ПХТ было прогрессирующее угнетение механизмов цитокиновой регуляции в процессе химиотерапии. Далее был изучен уровень TNF- α , который по данным литературы является иммунологическим маркером злокачественности и прогрессирования онкологического процесса, что коррелирует с клиническими проявлениями злокачественных процессов [12]. Изучение TNF- α выявило достоверное повышение его значений во всех исследуемых группах больных РЯ по сравнению с 1-й группой здоровых лиц. Анализ показал, что сывороточные уровни TNF- α были статистически повышены во всех группах больных при сравнении их между собой. Исключением оказалось отсутствие достоверной разницы по содержанию TNF- α между 2-й и 4-й группами больных РЯ. Сравнительный анализ уровней TNF- α с 1-й группой здоровых лиц показал, что уровень TNF- α был повышен во 2-й группе больных до ПХТ в 5,7 раз, в 3-й группе после ПХТ без иммунотерапии – в 8,6 раз, в 4-й группе после ПХТ в комплексе ЭИФТ – в 4,8 раз и в 5-й группе больных после ПХТ в комплексе ЭИФТ+ПФ – в 3,5 раз. Следовательно, наиболее высокий уровень TNF- α в сыворотке периферической крови выявлен в 3-й группе больных после ПХТ без применения вариантов иммунотерапии. Показано, что к концу лечения в 5-й группе больных наблюдается значительное снижение уровня TNF- α , что было связано с улучшением общего состояния пациентов. Таким образом, обнаружено повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови больных РЯ. Цитокиновый профиль при РЯ характеризовался повышенным содержанием основных провоспалительных цитокинов и IL-6, который можно отнести и к противовоспалительным цитокинам. Показано, что провоспалительные цитокины преобладали над содержанием IL-6 на фоне повышения интерферона, особенно при проведении иммунотерапии. Включение в комплекс сопроводительного лечения ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ, является одним из путей уменьшения эндогенной интоксикации при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. Применение вышеперечисленных методов иммунотерапии, по данным современной литературы, может служить модификатором химиотерапевтического лечения, поскольку его переносимость напрямую зависит от функционального состояния органов и систем физиологической детоксикации организма [9], а также, не в последнюю очередь, иммунной системы.

Список литературы / References

1. Alvarez R.D., Sill M.W., Davidson S.A., Muller C.Y., Bender D.P., DeBernardo R.L. et al. A phase II trial of intraperitoneal EGEN-001, an IL-12 plasmid formulated with PEG-PEI-cholesterol lipopolymer in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic oncology*. 2014;133:433–8.
2. Anwer K, Kelly FJ, Chu C, Fewell JG, Lewis D, Alvarez RD. Phase I trial of a formulated IL-12 plasmid in combination with carboplatin and docetaxel chemotherapy in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;131:169–73.
3. Aoki Y, Takakuwa K, Kodama S, Tanaka K, Takahashi M, Tokunaga A, et al. Use of adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes alone or in combination with cisplatin-containing chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer research*. 1991;51:1934–9.
4. Asschert J.G., Vellenga E., Hollema H. et al. Expression of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), interleukin-6, (IL-6), interleukin-1 beta (IL-1 beta), interleukin-11 (IL-11) and tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in p53-characterised human ovarian carcinomas // *Eur. J. Cancer*. 1997. Vol. 33(13). P. 2246–51.
5. Chang E, Rosenberg SA. Patients with melanoma metastases at cutaneous and subcutaneous sites are highly susceptible to interleukin-2-based therapy. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md : 1997)* 2001;24:88–90.
6. Daud AI, DeConti RC, Andrews S, Urbas P, Riker AI, Sondak VK, et al. Phase I trial of interleukin-12 plasmid electroporation in patients with metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:5896–903.
7. Edwards RP, Gooding W, Lembersky BC, Colonello K, Hammond R, Paradise C, et al. Comparison of toxicity and survival following intraperitoneal recombinant interleukin-2 for persistent ovarian cancer after platinum: twenty-four-hour versus 7-day infusion. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15:3399–407.
8. Fujita K, Ikarashi H, Takakuwa K, Kodama S, Tokunaga A, Takahashi T, et al. Prolonged disease-free period in patients with advanced epithelial ovarian cancer after adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1995;1:501–7.
9. Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14:2410–1.
10. Kelekar T., Thomson C. Bcl-2-family proteins // *Trends Cell Biol*. 1998. Vol. 8. №3. P. 324-330.
11. Koneru M., Purdon T.J., Spriggs D., Koneru S., Brentjens R.J. IL-12 secreting tumor-targeted chimeric antigen receptor T cells eradicate ovarian tumors. *Oncoimmunology*. 2015;4:e994446.
12. Koneru M, O’Cearbhaill R, Pendharkar S, Spriggs DR, Brentjens RJ. A phase I clinical trial of adoptive T cell therapy using IL-12 secreting MUC-16(ecto) directed chimeric antigen receptors for recurrent ovarian cancer. *Journal of translational medicine*. 2015;13:102.
13. Mahvi DM, Henry MB, Albertini MR, Weber S, Meredith K, Schalch H, et al. Intratumoral injection of IL-12 plasmid DNA-results of a phase I/IB clinical trial. *Cancer Gene Ther*. 2007;14:717–23.
14. Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.П. Возможности использования экстракорпоральной иммунофармакотерапии в комбинированном лечении рака шейки матки // *Онкология и радиология Казахстана*. 2010. № 3-4 (16-17). С. 95 – 96.
15. 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.
16. Камышов С.В., Нишанов 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.
17. 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.
18. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Нишанов 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.
19. Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В. Особенности клеточного статуса иммунитета у больных раком шейки матки.// *European science* 2018, 5(37), С.75-79.
20. 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.
- 21.