

References

1. Gordeev Ju. N. Ocenka hirurgicheskogo i konservativnogo lechenija bol'nyh invazivnym rakom mochevogo puzyrja: avtoref. dis. ... kand. med.nauk. Ufa; 2007. P. 28.
2. Zabaznyj N. P., Gordeev Ju. N., Rusakov I. G., Shirokovad V. I., Prokuda A. I. *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*. – *Russian journal of cancer*. 2006;2:31-33.
3. Izmajlov A. A. Faktory riska razvitija, prognoza i vybor taktiki lechenija raka mochevogo puzyrja: dis. ... d-ra med. nauk. Ufa; 2014. 269 p.
4. Ovechkin A. M., Morozov D. V., Zharkov I. P. *Vestnik intensivnoj terapii*. – *Bulletin of intensive therapy*. 2001;4:47-60.
5. Ovechkin A. M. *Consilium-medicum. Hirurgija*. – *Consilium-medicum. Surgery*. 2005;6:7-9.
6. Uvarov D. N., Levin A. V., Antipin Je. Je., Kapanadze L. G., Zemcovskij L. Ja., Nesterenko S. E. *Regionarnaja anesteziya i lechenie ostroj boli*. – *Regional anesthesia and treatment of acute pain*. 2008;II(4):1-7.
7. Chissova V. I., Alekseev B. Ja., Rusakov I. G. Nacional'noe rukovodstvo. *Onkourologija*. Izd-vo «Gjeotar-Media». 2012; P. 688.
8. Charyshkin A. L., Jakovlev S. A., Bekin V. Ju. *Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii*. – *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2011;IV(2):354-355.
9. Charyshkin A. L., Matorkin D. A. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. – *Ulyanovsk medico-biological journal*. 2015;4:8-13.
10. Jakovlev S. A. Preperitoneal'naja blokada v posleoperacionnom periode u bol'nyh s appendikuljarnym peritonitom: dis. ... kand. med. nauk. Ulyanovsk; 2014. 101 p.
11. Bassi P., Ferrante G. D., Piazza N., Spinadin R., Carando R., Pappagallo G., Pagano F. *Urology*. 1999;161(5):1494-1500.
12. Deliveliotis C., Papatsoris A., Chrisofos M., Dellis A., Liakouras C., Skolarikos A. *Urology*. 2005;66(2):299-304.
13. Farnham S. B., Cookson M. S. *World J. Urology*. 2004;22(3):157-167.
14. Ferlay J., Autier P., Boniol M. *Ann. Oncol*. 2007;18(3):581-592.
15. Hautmann R. E., Volkmer B. G., Schumacher M. C., Gschwend J. E., Studer U. E. *World J. Urology*. 2006;24(3):305-314.
16. Nagele U., Kuczyk M., Anastasiadis A. G., Sievert K. D., Seibold J., Stenzl A. *Eur. Urology*. 2006;50(2):249-257.

Сведения об авторах:

Чарышкин Алексей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии; тел.: 89510966093; e-mail: charyshkin@yandex.ru

Маторкин Денис Алексеевич, заведующий операционным блоком; тел.: 89802646055; e-mail: matorkin48@mail.ru

© Коллектив авторов, 2017

УДК 618.146-006.6-085.382.012.8+615.37]:612.017

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12012>

ISSN – 2073-8137

ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛОКИНА-АЛЬФА И ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Е. Ю. Златник, А. П. Меньшенина, Г. И. Загора, О. Н. Селютина,
Т. И. Моисеенко, Н. Д. Ушакова, Е. М. Франциянц, Е. В. Вереникина

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER DURING IMMUNOCORRECTION USING ALLOKIN-ALPHA AND PLASMAPHERESIS

Zlatnik E. Yu., Menshenina A. P., Zakora G. I., Selyutina O. N.,
Moiseenko T. I., Ushakova N. D., Frantsiyants E. M., Verenikina E. V.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Больным местно-распространенным раком шейки матки проводили неoadьювантное лечение, включающее полихимиотерапию, плазмаферез и иммуномодулятор аллокин-альфа; изучали динамику иммунного статуса методами проточной цитометрии и ИФА. Результаты: при применении плазмафереза, в том числе с аллокином-альфа, наблюдалось снижение уровня T-regs клеток; при проведении только полихимиотерапии происходило повышение уровня CD38+ T-лимфоцитов. Содержание цитокинов свидетельствует о минимальном воспалительном и неопластическом компоненте у больных после применения в курсе неoadьювантной полихимиотерапии плазмафереза с аллокином-альфа, о чем говорит снижение уровней IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-10 по сравнению с больными других групп. Мы считаем целесообразным включение эфферентных методов и иммуномодуляции аллокином-альфа в комплексное лечение больных раком шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиотерапия, плазмаферез, аллокин-альфа, T-regs, цитокины

Patients with locally advanced cervical cancer underwent neoadjuvant treatment, including polychemotherapy, plasmapheresis and immunomodulatory allokina- α . We have studied the dynamics of the immune status by flow cytometry and ELISA. Results: the level of T-regs cells decreased in the cases of plasmapheresis with allokina- α application; while polychemotherapy resulted in the increased level of CD38⁺ T-cells. Content of the cytokines reflected minimal inflammatory and neoplastic component in patients after combination of neoadjuvant chemotherapy and plasmapheresis with allokina- α as indicated by lower levels of IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-10 compared to patients of other groups. We consider it expedient to include efferent methods and immunomodulation by allokina- α in complex treatment of patients with cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, chemotherapy, plasmapheresis, allokina- α , T-regs, cytokines

В последние годы отмечен рост заболеваемости раком шейки матки (РШМ) у женщин молодого возраста [1]. Причем доля впервые выявленных местно-распространенных форм РШМ составляет от 20 до 50 %. Лечение больных местно-распространенными формами РШМ – сложный и продолжительный процесс [2].

Поиск эффективных средств терапии сопровождения при злокачественных новообразованиях является актуальной задачей современной онкологии. Среди них особое место занимают эфферентные методы и применение иммуномодуляторов. В настоящее время привлекает все больший интерес возможность эффективного использования индукторов интерферонов, особенно при заболеваниях с доказанной вирусной этиологией. Авторы исходят из того, что своевременная санация очагов папилломавирусной инфекции может приводить к снижению заболеваемости онкологической патологией, в частности при поражении шейки матки и слизистой гортани [4]. Эффективность лекарственного плазмафереза (ПА) при онкологических заболеваниях может быть реализована за счет снижения резистентности опухоли к химиопрепаратам, развивающейся в процессе лечения, особенно в условиях раковой интоксикации [10]. В проведенных исследованиях было доказано, что проведение ПА перед неoadъювантной полихимиотерапией (ПХТ) у больных с распространенным раком яичников способствует нормализации или существенному улучшению состояния общей реактивности организма, обеспечивая компенсацию эндогенной интоксикации с сохранением дозовой интенсивности ПХТ у больных с высоким риском развития осложнений [6, 8, 9]. Представляет несомненный интерес оценка эффективности подходов, объединяющих ПХТ, детоксикацию и иммуномодуляцию, при комплексном лечении РШМ.

Целью данной работы являлась оценка иммунного статуса у больных с первично выявленным местно-распространенным РШМ в динамике неoadъювантной ПХТ, включающей использование ПА и иммуномодулятора аллокина-альфа (АА).

Материал и методы. Под наблюдением находились 72 больных РШМ T_{1b2-2b}N₀₋₁M₀ в возрасте от 25 до 48 лет, проходивших лечение в отделении онкогинекологии Ростовского научно-исследовательского института онкологии в период с 2009 по 2015 год. Первым этапом лечения у всех пациенток применялась неoadъювантная ПХТ по схеме: цисплатин (75 мг/м² в 1 день введения) и блеомицетин (20 мг/м² в 1 и в 5 дни химиотерапии). Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от модификации инициального лечения: I (контрольную) группу составили 19 больных, получавших стандартную внутривенную ПХТ; II (основную) группу составили 48 больных, разделенных на 2 подгруппы: 22 больным проведен сеанс гравитационного ПА, через сутки после которого начинали курс неoadъювантной ПХТ; 26 больным проведен сеанс гравитационного ПА, через сутки после

которого начинали курс цитостатической терапии. На следующий день после окончания первого курса химиотерапии начинали курс иммуномодуляции препаратом «Аллокин-альфа» (6 инъекций препарата подкожно через день в суммарной дозе 6 мг).

Оценку иммунного статуса проводили: до начала лечения, после ПА+ПХТ, через 3 недели после начала лечения; у больных, получавших АА, дополнительно через 6 недель после начала лечения. Забор крови осуществляли из локтевой вены в пробирку с антикоагулянтом (ЭДТА), в ней определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов на проточном цитометре FACSCantoll (BD) с панелью моноклональных антител T-, B-, NK (CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56); дополнительно изучали количественное содержание активированных T-лимфоцитов обеих основных субпопуляций, экспрессирующих маркеры ранней (CD38) и поздней (HLA-DR) активации, а также T-регуляторных (T-regs) клеток (CD4+CD25+CD127dim). Результаты выражали в процентах от общего количества лимфоцитов, для T-regs в процентах от CD3+CD4+ клеток, для активированных – в процентах от CD3+CD4+ и CD3+CD8+ клеток. Рассчитывали также абсолютные значения показателей клеточного иммунитета.

Содержание цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 в сыворотках определяли методом ИФА с тест-системами производства «Вектор-Бест» (Новосибирск), результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона и метод непрямых разностей).

Результаты и обсуждение. При анализе динамики показателей клеточного иммунитета у больных сравниваемых групп выявлен ряд общих тенденций и ряд различий, приведенных в таблице.

Общими для них иммунологическими изменениями являлось транзиторное снижение количества лимфоцитов и зрелых T-лимфоцитов (CD3⁺) после 1-го курса ПХТ с последующим восстановлением до исходного уровня, а также статистически достоверное снижение процентного и абсолютного содержания B-лимфоцитов.

У больных контрольной группы через 3 недели после проведения курса ПХТ отмечено статистически значимое повышение процента T-клеток с маркером ранней активации CD38⁺, относящихся к обеим субпопуляциям (CD3+CD4⁺ и CD3+CD8⁺). При этом экспрессия маркера поздней активации (HLA-DR) не менялась. При вычислении исследуемых показателей в абсолютных значениях у больных данной группы также определялось транзиторное снижение ряда показателей (лимфоцитов, CD3⁺, CD3+CD4⁺, CD38⁺, HLA-DR+ T-клеток, T-regs) с последующим восстановлением до исходного уровня. Одновременно отмечалось снижение абсолютного уровня B-лимфоцитов (с 0,25±0,04 до (0,14±0,01)×10⁹/л) (p<0,05).

Таблица

Динамика некоторых показателей иммунного статуса у больных РШМ контрольной и основной групп

Группы больных	Сроки исследования	Показатели (%)									
		Лимфоциты	CD3+	CD3+CD4+	CD3+CD8+	CD19+	CD16/56+	CD3+CD38+	CD4+CD38+	CD8+CD38+	T-regs
I (контрольная)	До начала лечения	25,7 ±1,72	76,2 ±1,67	47,2 ±1,91	24,9 ±2,1	11 ±0,82	11,96 ±1,28	20,9 ±2,09	24,8 ±2,32	11,16 ±1,55	7,1 ±0,56
	После 1-й ПХТ	12,27 ±1,24*	68,76 ±1,65*	39,2 ±1,81	25,3 ±2,22	14,33 ±1,01	16,04 ±1,6	17,11 ±2,11	20,04 ±2,27	10,00 ±1,72	7,44 ±0,36
	3 нед. после начала лечения	26,56 ±0,25**	77,2 ±1,96**	47,1 ±2,27	25,96 ±2,27	8,76 ±0,61*	12,86 ±1,6	30,45 ±3,23**	31,36 ±2,51**	24,5 ±4,35**	8,89 ±0,96
II (основная)	До начала лечения	27,0 ±1,86	76,6 ±1,39	45,7 ±1,93	26,21 ±1,86	10,68 ±0,81	11,66 ±1,12	24,17 ±2,77	27,37 ±2,77	17,2 ±3,78	5,95 ±0,65
	После ПА+ПХТ	16,01 ±2,0*	72,35 ±0,2*	40,54 ±1,97	26,6 ±2,19	12,84 ±1,4	13,95 ±1,76	20,98 ±2,48	23,84 ±2,45	13,95 ±2,38	6,4 ±0,71
	3 нед. после начала лечения	27,06 ±1,64**	78,65 ±1,49**	47,24 ±2,18	25,8 ±1,84	9,41 ±0,86	10,9 ±1,29	24,8 ±2,93	28,24 ±2,91	17,25 ±2,78	4,35 ±0,15*
	6 нед. после начала лечения	27,45 ±3,13	78,5 ±2,24	47,9 ±2,67	25,73 ±2,65	7,35 ±0,67*	13,1 ±2,01	30,1 ±4,68	32,9 ±4,78	21,19 ±3,61	6,34 ±0,47

* – статистически достоверные отличия от исходного показателя; ** – статистически достоверные отличия от 2-го срока исследования (p<0,05).

У больных, получавших ПА+ПХТ (рис.), по завершении неoadъювантного этапа лечения не наблюдалось статистически значимых изменений исследованных параметров иммунного статуса, вычисленных в процентах, кроме снижения уровня T-regs с 6,5±0,9 % до 4,35±0,2 % (p>0,05). Абсолютные значения демонстрировали снижение содержания уровня лимфоцитов (с 2,15±0,23 до 1,53±0,13)×10⁹/л, CD3+ (с 1,5±0,1 до 1,1±0,11)×10⁹/л, CD3+CD8+ (с 0,46±0,05 до 0,33±0,04)×10⁹/л, а снижение количества T-regs оказалось двукратным: с 0,12±0,001 до 0,065±0,02)×10⁹/л. Для данных параметров различия были статистически достоверны (p<0,05).

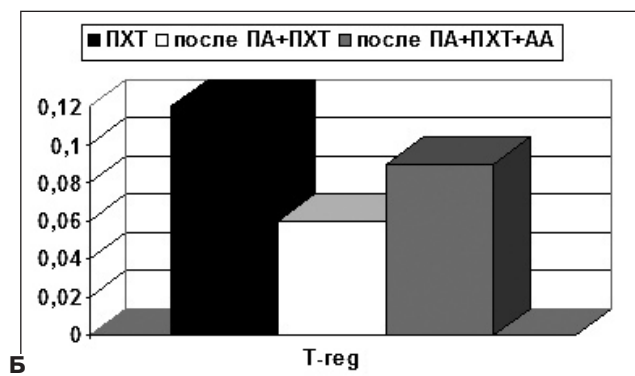
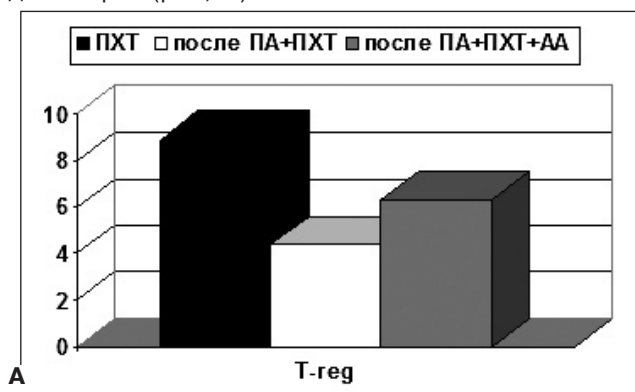


Рис. Процентное и абсолютное содержание T-reg клеток у больных РШМ после различных видов лечения: А – %; Б – ×10⁹/л

У больных, получавших ПА+ПХТ+АА, при вычислении в относительных значениях не выявлено статистически достоверных отличий от исходных показателей, кроме временного снижения уровней лимфоцитов и Т-клеток. В финале неoadъювантного лечения у них регистрировалось снижение абсолютных показателей содержания CD19+ (с 0,2±0,01 до 0,12±0,03)×10⁹/л, CD3+CD8+ (с 0,48±0,03 до 0,31±0,05)×10⁹/л и CD3+HLA-DR+ (с 0,30±0,0 до 0,14±0,02)×10⁹/л клеток (во всех случаях p<0,05).

При сравнении исследованных параметров больных различных групп после завершения неoadъювантного курса ПХТ наблюдался статистически достоверно более низкий уровень T-regs у больных обеих подгрупп основной группы по сравнению с контрольной (7,44±0,4 и 4,35±0,2 против 8,89±0,96 % в контрольной группе; p<0,05). Кроме того, выявлены статистически достоверно более низкие уровни CD3+ клеток у больных, получавших ПА без АА, по сравнению как с контролем, так и с подгруппой, получавшей его, которые составили 72,3±1,2 % после проведения ПА+ПХТ, 78,6±1,5 % после дополнительного применения АА и 77,2±1,96 % в контрольной группе. Остальные изученные показатели, вычисленные в процентах, не имели различий.

При сопоставлении абсолютных уровней исследованных параметров по окончании лечения общее количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер поздней активации (CD3+HLA-DR+), оказалось выше после применения ПА+ПХТ, чем при дополнительном использовании АА (0,24±0,02 против 0,14±0,02)×10⁹/л, однако уровень активированных цитотоксических Т-клеток CD8+HLA-DR+, напротив, был выше в подгруппе больных, получавших АА (0,27±0,05 и 0,15±0,01)×10⁹/л соответственно, p<0,05). Последнее позволяет предположить активацию цитотоксического звена иммунной системы под действием аллокина-альфа, важного для реализации противоопухолевого ответа. Возможно, такие изменения являются компенсаторными, поскольку развиваются на фоне снижения общего количества CD3+CD8+ клеток.

Основным позитивным изменением, отличающим иммунный статус обеих подгрупп основной группы, являются более низкие абсолютные уровни T-regs (0,12±0,01 в контроле; 0,06±0,02 после при-

менения ПА+ПХТ; $0,09 \pm 0,01 \times 10^9$ /л после применения ПА+ПХТ+АА; $p < 0,05$).

Результаты изучения сывороточных уровней цитокинов у больных сравниваемых групп демонстрируют ряд различий между ними. Так, уровень IL-8 нарастал в подгруппе, получавшей ПА+ПХТ, с $8,5 \pm 1,7$ до $13,6 \pm 3,2$ пг/мл и, напротив, снижался при дополнительном применении АА и в контрольной группе. При этом если в контрольной группе его снижение происходило с $16,1 \pm 5,5$ до $7,9 \pm 1,5$ пг/мл, то снижение после лечения с использованием ПА и АА наблюдалось с исходно более низких цифр (с $6,6 \pm 1,9$ до $4,8 \pm 1,7$ пг/мл) и в финале оказывалось статистически достоверно ниже, чем после применения ПА, а также в контроле ($p < 0,05$). В контрольной группе отмечено нарастание уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , которые по завершении неoadъювантного этапа лечения оказывались выше, чем у больных обеих подгрупп основной группы. Содержание IL-10, обладающего иммуносупрессивными свойствами и нарастающего при неблагоприятном течении злокачественных опухолей, было минимальным у больных, получавших ПА+ПХТ+АА ($2,9 \pm 0,26$ пг/мл против $5,6 \pm 1,3$ в подгруппе с ПА+ПХТ и $4,3 \pm 0,4$ в контрольной группе; $p < 0,05$).

Итак, изучение влияния проведения химиотерапии, модифицированной эфферентными методами и иммуномодулятором аллокином-альфа, на иммунный статус больных РШМ показало во многом сходную динамику, которая, однако, представляется более благоприятной у больных обеих основных групп по сравнению с контролем. Как при применении ПА, так и при дополнительном использовании препарата аллокина-альфа обнаружено существенное снижение T-regs клеток, считающихся иммуносупрессивными и проонкогенными [11]. Снижение содержания этих клеток и их продуктов в динамике лечения описано как прогностически благоприятный фактор при злокачественных опухолях [12] и хронической ВПЧ-инфекции [3]. Кроме того, обращает на себя внимание повышение уровня активированных Т-лимфоцитов с мембранным рецептором CD38 у больных контрольной группы после лечения, в отли-

чие от обеих основных групп. Однако при финальном исследовании статистически значимых различий между ними не найдено. В литературе есть данные о высоком уровне растворимого рецептора CD38 при некоторых онкологических заболеваниях, который рассматривается как механизм, ограничивающий межклеточные взаимодействия и способствующий ускользанию опухоли от иммунного надзора [7]. Развитие неопластического процесса сопровождается повышением его уровня, а эффективное лечение – снижением. Поскольку количество растворимого рецептора CD38 коррелирует с содержанием CD38+ клеток, являющихся его источником, повышение последнего также расценивается как неблагоприятный прогностический фактор. Обнаруженное нами повышение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов, экспрессирующих этот маркер, у больных контрольной группы может отражать менее благоприятный прогноз после проведения стандартной ПХТ по сравнению с ПХТ в сопровождении ПА и иммуномодуляцией аллокином-альфа. Однако для решения данного вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Динамика сывороточного содержания цитокинов у больных различных групп свидетельствует о минимальном воспалительном и неопластическом компоненте у больных, получавших ПА+ПХТ+АА, по сравнению с больными других групп.

Заключение. Таким образом, мы расцениваем полученные при применении в курсе химиотерапии ПА и аллокина-альфа иммунологические данные как прогностически благоприятные и отражающие клиническую динамику больных раком шейки матки. Представляется целесообразным включение эфферентных методов и иммуномодуляции индуктором интерферона в комплексное лечение больных раком шейки матки.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-4427.2014.7 «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунотерапии в комплексе персонализированного лечения и реабилитации больных при злокачественных опухолях гениталий».

Литература

1. Архипова, О. Е. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика / О. Е. Архипова, Е. А. Черногубова, Н. В. Лихтанская [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 7 (Ч. 3). – С. 504–510.
2. Кит, О. И. Роль плазмафереза и ксенонтерапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки / О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. П. Меньшенина [и др.] // *Научный журнал КубГАУ*. – 2016. – № 3. – С. 472–486.
3. Ковчур, П. И. Клиническая эффективность «аллокина-альфа» и его влияние на экспрессию маркеров регуляторных лимфоцитов Treg при лечении больных с хронической ВПЧ-инфекцией / П. И. Ковчур, Е. К. Олейник, И. Е. Бахлаев [и др.] // *Материалы 10-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя»* – 30 июня – 2 июля – 2009. – С. 127.
4. Короленкова, Л. И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата, у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки, как результат эффективной предэкзцизионной терапии аллокином-альфа / Л. И. Короленкова // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 4/2. – С. 78–82.
5. Меньшенина, А. П. Сравнительная оценка различных модификаций предоперационной полихимиотерапии у больных местнораспространенным раком

- шейки матки / А. П. Меньшенина, Т. И. Моисеенко, Е. М. Франциянц [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1 (Ч. 8). – С. 1629–1633.
6. Неродо, Г. А. Применение плазмафереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III–IV стадий / Г. А. Неродо, Н. Д. Ушакова, И. А. Горошинская [и др.] // *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. – 2014. – № 1. – С. 98–102.
7. Новиков, В. В. Растворимые антигены CD38 и CD95 при раке молочной железы / В. В. Новиков, А. В. Алясова, О. В. Уткин [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 46–51.
8. Ушакова, Н. Д. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников / Н. Д. Ушакова, Г. А. Неродо, И. А. Горошинская [и др.] // *Российский медицинский журнал*. – 2014. – № 3. – С. 21–26.
9. Шихлярова, А. И. Отражательная динамика адаптационных реакций при проведении плазмафереза и иммунотерапии в ходе лекарственного лечения рака шейки матки / А. И. Шихлярова, А. П. Меньшенина, Т. И. Моисеенко, Н. Д. Ушакова // *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. – 2015. – № 1. – С. 114–118.
10. Bambauer, R. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results / R. Bambauer, R. Latzo, R. Schiel. – Lengerich : PABST Science Publishers, Fourth Edition. – 2013. – P. 395–402.

11. Beyer, M. Regulatory T-cells in cancer / M. Beyer, J. L. Schultze // *Blood*. – 2006. – Vol. 108, № 3. – P. 804–811.
12. Kono, K. CD4+CD25 high regulatory T cells increase with tumor stage in patients with gastric and esophageal cancers / K. Kono, H. Kawada, A. Takahashi [et al.] // *Cancer Immunol. and Immunother.* – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 1064–1071.

References

1. Arhipova O. E., Chernogubova E. A., Lihtanskaja N. V., Tarasov V. A., Kit O. I., Matishov D. G. *Fundamental'nye issledovanija. – Fundamental Studies*. 2013;9(3):504-510.
2. Kit O. I., Francijanc E. M., Men'shenina A. P., Moiseenko T. I., Ushakova N. D., Popova N. N., Jakushin A. V. *Nauchnyj zhurnal KubGAU. – Scientific Journal of KubSAU*. 2016;3:472-486.
3. Kovchur P. I., Olejnik E. K., Bahlaev I. E., Churov A. V., Olejnik V. M. *Materialy 10 Vserossijskogo nauchnogo foruma forum «Mat' i ditja»*. 2009;127.
4. Korolenkova L. I. *Akusherstvo i ginekologija. – Obstetrics & Gynaecology*. 2012;4(2):78-82.
5. Men'shenina A. P., Moiseenko T. I., Francijanc E. M., Ushakova N. D., Nazaralieva N. A. *Fundamental'nye issledovanija. – Fundamental Studies*. 2015;1(8):1629-1633.
6. Nerodo G. A., Ushakova N. D., Goroshinskaja I. A., Mkrтчjan Je. T., Men'shenina A. P. *Izvestija vuzov. Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki. – News of Higher Educational Institutions. North-Caucasian region. Natural science*. 2014;(1):98-102.
7. Novikov V. V., Aljasova A. V., Utkin O. V., Ljutina E. V., Novikov D. V., Varshavskaja L. V. *Rossijskij bioterapevtičeskij zhurnal – Russian biotherapeutic Journal*. 2005;3(4):46-51.
8. Ushakova N. D., Nerodo G. A., Goroshinskaja I. A., Zlatnik E. Ju., Mkrтчjan Je. T., Men'shenina A. P. *Rossijskij medicinskij zhurnal. – Russian medical journal*. 2014;3:21-26.
9. Shihljaroa A. I., Men'shenina A. P., Moiseenko T. I., Ushakova N. D. *Izvestija vuzov. Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki. – News of Higher Educational Institutions. North-Caucasian region. Natural science*. 2015;(1):114-118.
10. Bambauer R., Latzo R., Schiel R. *Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results*. Lengerich: PABST Science Publishers, Fourth Edition, 2013.
11. Beyer M., Schultze J. L. *Blood*. 2006;108(3):804-811.
12. Kono K., Kawada H., Takahashi A., Sugai H., Mimura K., Miyagawa N., Omata H., Fujii H. *Cancer Immunol. and Immunother.* 2006;55(9):1064-1071.

Сведения об авторах:

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей; тел.: 88632001000; e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Меньшенина Анна Петровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы; тел.: 88632001000; e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

Загора Галина Ивановна, научный сотрудник лаборатории; тел.: 88632001000; e-mail: gzakora@gmail.com

Селютина Олеся Николаевна, научный сотрудник; тел.: 88632001000; e-mail: o.prosvetova@rambler.ru

Моисеенко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник; тел.: 88632001000; e-mail: iftrnoi.@yandex.ru

Ушакова Наталья Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, врач анестезиолог-реаниматолог; тел.: 88632001000; e-mail: ndu2000@rambler.ru

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории; тел.: 88632001000; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Вереникина Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; тел.: 88632001000; e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

© Коллектив авторов, 2017

УДК 618.11-006.6-018:612.015

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12013>

ISSN – 2073-8137

ФАКТОРЫ РОСТА В ТКАНИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ РАКА ЯИЧНИКОВ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Т. И. Моисеенко, Е. В. Вереникина,
Н. Д. Черярина, Л. С. Козлова, Ю. А. Погорелова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону,
Россия

GROWTH FACTORS IN TISSUES OF OVARIAN CANCER AT VARIOUS STAGES

Kit O. I., Frantsiyants E. M., Moiseenko T. I., Verenikina E. V.,
Cheryarina N. D., Kozlova L. S., Pogorelova Yu. A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Изучены уровни эндотелиального фактора роста VEGF-A и его рецептора sVEGF-R1, эпидермального фактора роста EGF и его рецептора sEGF-R, фактора некроза опухоли TNF- α в образцах тканей, полученных от 76 больных эпителиальным раком яичников (серозная цистаденокарцинома) и 47 больных доброкачествен-