

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Корепанов С.В.¹, Лазарев А.Ф.^{1,2}, Николаева М.Г.¹, Петрова В.Д.²

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ФИТОТЕРАПИЯ КАК ПРОФИЛАКТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СПЕЦИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 656049, Барнаул;
²Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, 656049, Барнаул

В рандомизированном клиническом исследовании было изучено влияние сопроводительной терапии препаратами из лекарственных растений на динамику иммунологических показателей крови у пациенток местнораспространённым раком шейки матки в период специального лечения. В основной группе, получавшей фитотерапию, и группе сравнения было найдено снижение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов в периферической крови, уменьшение количества CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов и соотношения CD4⁺/CD8⁺ в процессе лечения. У всех пациенток наблюдалась разнонаправленная динамика уровней иммуноглобулинов классов А, G и M в крови. В основной группе показатели иммунологического статуса были выше, чем в группе сравнения, и эти различия были статистически значимы.

Ключевые слова: рак шейки матки, специальное лечение, сопроводительная фитотерапия, иммунологические показатели.

Для цитирования: Корепанов С.В., Лазарев А.Ф., Николаева М.Г., Петрова В.Д. Сопроводительная фитотерапия как профилактика иммунологических осложнений специального лечения у пациенток с местнораспространённым раком шейки матки. *Российский онкологический журнал*. 2019; 24 (1–2): 10–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-10-15>.

Для корреспонденции: Петрова Валентина Дмитриевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению эпидемиологии и профилактики рака, Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, 656049, Барнаул. E-mail: valent_04@mail.ru

Korepanov S.B.¹, Lazarev A.F.^{1,2}, Nikolaeva M.G.¹, Petrova V.D.²

ACCOMPANYING PHYTOTHERAPY – AS PREVENTION OF IMMUNOLOGICAL COMPLICATIONS OF SPECIAL TREATMENT IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

¹Altai State Medical University, 656049, Barnaul, Russian Federation;

²Altai Branch of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, 656049, Barnaul, Russian Federation

In a randomized clinical study, the effect of accompanying therapy with drugs from medicinal plants (phytotherapy) on the dynamics of blood immunological parameters in patients with locally advanced cervical cancer during special treatment was studied. In both groups: the main, receiving phytotherapy, and the comparison group, a decrease in the total number of leukocytes, lymphocytes in peripheral blood, a decrease in the number of CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ during treatment was found. All patients had multidirectional dynamics of levels of immunoglobulins of classes A, G and M in blood. In the main group, immunological status indicators were higher than in the comparison group, and these differences were statistically significant.

Key words: cervical cancer, special treatment, accompanying phytotherapy, immunological parameters.

For citation: Korepanov S.B., Lazarev A.F., Nikolaeva M.G., Petrova V.D. Accompanying phytotherapy – as prevention of immunological complications of special treatment in patients with locally advanced cervical cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2019; 24 (1–2): 10–15. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-10-15>.

For correspondence: Valentina D. Petrova, MD, PhD, leading researcher of the laboratory for the study of epidemiology and cancer prevention, Altai Branch of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, 656049, Barnaul, Russian Federation. E-mail: valent_04@mail.ru.

Information about authors:

Lazarev A.F. <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>

Korepanov S.V. <https://orcid.org/0000-0001-9734-9484>

Petrova V.D. <https://orcid.org/0000-0001-7169-9646>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 18 September 2019

Accepted 12 October 2019

Наиболее часто в лечении местнораспространённого (Ib–IIIb стадии) рака шейки матки используют метод лучевой терапии, который могут применять как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами специального воздействия. Противоопухолевый эффект может быть усилен при сочетании лучевой и химиотерапии. Приём, увеличение суммарных доз также способствуют улучшению результатов лечения [1–5].

Вместе с тем возможности терапии цитостатиками ограничены их побочными токсическими действиями, а именно возникновением миелосупрессии, развитием выраженного иммунодефицита, бактериальных и грибковых инфекций, что в совокупности может привести и к летальному исходу [4–7]. При проведении химиотерапии, согласно литературным данным, в 90% случаев развивается лейкопения I–II степени, в 30–40% – III–IV степени, состояние, которое требует корректирующей терапии на протяжении длительного (нескольких недель) времени [3–5].

Таким образом, разработка и внедрение в практику методов профилактики гематологических осложнений и, в частности, иммунодефицита после химиолучевого лечения, являются на сегодняшний день актуальной задачей [4, 5, 8, 9].

В клинической онкологии для коррекции иммунодефицита чаще всего востребованы иммуномодуляторы, среди которых в настоящее время признан факт высокого потенциала препаратов из лекарственных растений [10–15]. Препараты из лекарственных растений, внесённые в Перечень разрешённых к применению в медицине лекарственных растений [16], могут быть широко использованы на всех этапах ведения онкологических пациентов: как во время специального лечения пациентов [7, 10, 17–19] в качестве сопроводительной терапии, так и на этапах реабилитации [11–13, 20, 21].

Цель исследования: изучить влияние фитотерапии на динамику ближайших показателей иммунного статуса у пациенток с местнораспространённым раком шейки матки, получавших химиолучевое лечение.

Материал и методы

На базе радиологического отделения КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в период 2008–2017 гг. было проведено рандомизированное клиническое исследование, в которое вошли 2 группы пациенток в возрасте 24–64 лет с морфологически подтверждённым диагнозом местнораспространённого рака шейки матки.

Основную группу составили 208 пациенток, получавших стандартную химиолучевую терапию на фоне препаратов из лекарственных растений, и группу сравнения – 200 пациенток, получивших только стандартное специальное лечение.

Метод (Патент № 2322999) [22] **сопроводительной и поддерживающей фитотерапии при химиолучевом лечении** основной группы включал:

I. Перед облучением (в период предлучевого обследования)

1. Приём внутрь:
 - а) экстракт элеутерококка – 25 капель 2 раза в

день утром и в обед за 30 мин до еды в небольшом количестве воды (20–50 мл);

- б) основной брикетированный фитосбор (ромашка, подорожник, зверобой, тысячелистник, солодка, толокнянка) – 4 г в сут (1 брикет на 1–2/3 стакана кипятка). Принимать утром и вечером за 20 мин до еды.
2. Микроклизмы 30 мл 1 раз в сут с масляным экстрактом берёзовых почек.
 3. Обработка влажной масляным экстрактом берёзовых почек – 1 раз в сут вечером.

II. В период облучения (включая выходные дни)

1. Приём внутрь:
 - а) экстракт элеутерококка – 25 капель 2 раза в день утром и в обед за 30 мин до еды в небольшом количестве воды (20–50 мл);
 - б) основной брикетированный фитосбор (ромашка, подорожник, зверобой, тысячелистник, солодка, толокнянка) – 4 г в сут (1 брикет на 1 стакана кипятка). Принимать утром и вечером за 20 мин до еды;
 - в) брикетированный фитосбор (толокнянка, укроп) 4 г в сут 1 брикет добавлять к основному фитосбору (в 1 стакане);
 - г) корень бадана – 1 чайная ложка на 1 стакан кипятка по 0,5 стакана 2 раза в день (утро, вечер) через 1 ч после еды;
 - д) настой семени льна из расчёта 2–3 столовых ложки на 1 стакан кипятка 3 раза в день через 1,5 ч после еды.
2. Микроклизмы 30 мл 1 раз в сут с масляным экстрактом берёзовых почек.
3. Обработка влажной масляным экстрактом берёзовых почек – 1 раз в сут вечером.
4. Обработки кожи области облучения (у женщин с ожирением) 2 раза в день через 30 мин после облучения и перед сном.

III. В период после облучения (1-й мес)

1. Приём внутрь:
 - а) экстракт элеутерококка – 25 капель 2 раза в день утром и в обед за 30 мин до еды в небольшом количестве воды (20–50 мл);
 - б) основной брикетированный фитосбор (ромашка, подорожник, зверобой, тысячелистник, солодка, толокнянка) – 4 г в сут (1 брикет на 1–2/3 стакана кипятка). Принимать утром и вечером за 20 мин до еды;
 - в) брикетированный фитосбор (толокнянка, укроп) 4 г в сут 1 брикет добавлять к основному фитосбору (в 1 стакане) только при симптомах цистита;
 - г) корень бадана – 1 чайная ложка на 1 стакан кипятка по 0,5 стакана 2 раза в день (утро, вечер) через 1 ч после еды только при симптомах ректита (боли, диарея);
 - д) настой семени льна из расчёта 2–3 столовых ложки на 1 стакан кипятка 3 раза в день только при симптомах ректита (боли, диарея) через 1,5 ч после еды.
2. Микроклизмы 30 мл 1 раз в сут с масляным экстрактом берёзовых почек.
3. Обработка влажной масляным экстрактом берёзовых почек – 1 раз в сут вечером.

4. Обработки кожи области облучения 2 раза в день только при наличии постлучевого дерматита.

IV. В период после облучения (2-й мес)

- Приём внутрь:
 - экстракт элеутерококка – 10 капель 2 раза в день утром и в обед за 30 мин до еды в небольшом количестве воды (20–50 мл);
 - основной брикетированный фитосбор (ромашка, подорожник, зверобой, тысячелистник, солодка, толокнянка) – 4 г в сут (1 брикет на 1–2/3 стакана кипятка). Принимать утром и вечером за 30 мин до еды.
- Обработка влажной масляным экстрактом берёзовых почек – 1 раз в сут вечером.
- Микроклизмы 30 мл 1 раз в сут с масляным экстрактом берёзовых почек – по показаниям.

V. В период после облучения (до 6 мес и более)

Месячные курсы с 2-недельными перерывами

Приём внутрь:

- Экстракт элеутерококка – 10 капель 2 раза в день утром и в обед за 30 мин до еды в небольшом количестве воды (20–50 мл) (исключить в летние и зимние месяцы).
- Основной брикетированный фитосбор (ромашка, подорожник, зверобой, тысячелистник, солодка, толокнянка) – 4 г в сут (1 брикет на 1–2/3 стакана кипятка). Принимать утром и вечером за 30 мин до еды.

Были исследованы иммунологические показатели периферической крови: показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Поверхностные антигены лимфоцитов были определены методом непрямой иммуофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва). Определяли общее количество и субпопуляции лимфоцитов: Т-хелперы (CD4⁺), цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺), их отношение (CD4⁺/CD8⁺) и В-лимфоциты (CD19⁺). Уровень иммуноглобулинов IGA, IGG, IGM определяли методом нефелометрии. Результаты анализировали в различные сроки наблюдения: до начала лечения, по завершению специального лечения.

Полученные результаты были статистически обработаны методами современной медицинской статистики. Распределение переменных не было нормальным, поэтому значимость различий между группами оценивалась по критериям Манна-Уитни (Mann-Whitney), между переменными внутри группы – по критериям Уилкоксона (Wilcoxon).

Результаты

Общее состояние больных в обеих группах перед началом лечения и в процессе лучевой терапии было удовлетворительным. Средние уровни лейкоцитов в периферической крови перед началом лечения и после него показаны в таблице 1.

Во время лечения в обеих группах наблюдалась отрицательная динамика состава периферической крови: уменьшалось среднее количество лейкоцитов и лимфоцитов и их процентное содержание ($p < 0,05$). После лечения уровень лейкоцитов в основной группе был статистически значимо выше, чем в группе сравнения. То же самое наблюдалось в отношении среднего количества лимфоцитов. Во время лечения удельный вес лимфоцитов в лейкоцитарной формуле в основной группе оставался стабильным, а в группе сравнения наблюдалась отрицательная динамика: удельный вес лимфоцитов уменьшился.

Удельный вес Т-лимфоцитов в обеих группах в начале лечения был несколько ниже нормы. По завершению специального лечения в основной группе удельный вес Т-лимфоцитов увеличился и пришёл в норму, а в группе сравнения – остался без изменений. По завершению специального лечения в обеих группах среднее количество Т-лимфоцитов уменьшилось как в целом, так и их субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺, но в основной группе эти изменения были выражены в меньшей степени, чем в группе сравнения. Соотношение CD4⁺/CD8⁺ в основной группе в процессе лечения не изменилось, в группе сравнения, напротив, снизилось.

При анализе показателей в таблице 3 очевидно, что удельный вес В-лимфоцитов в общем количестве лимфоцитов в обеих группах до начала специ-

Таблица 1

Уровень лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови у пациенток основной группы и группы сравнения до начала и по завершению химиолучевого лечения

Показатель		Группы						$P_{\text{между группами}}$
		Основная, $n=208$			Сравнения, $n=200$			
		Mean ¹	SD ²	SEM ³	Mean	SD	SEM	
Уровень лейкоцитов, мм^3	до лечения	6922,5	121,50	4,41	7081,8	151,24	3,03	0,055
	после лечения	4622,7	138,61	5,45	4470,1	127,90	4,62	0,007
$P_{\text{между исследованиями}}$			$p=0,012$			$p=0,017$		—
Уровень лимфоцитов, мм^3	до лечения	1896,27	75,670	5,246	1933,15	72,020	5,092	0,101
	после лечения	1321,59	76,731	5,320	1151,05	125,820	8,896	0,021
$P_{\text{между исследованиями}}$			$p=0,021$			$p=0,018$		—
Доля лимфоцитов, %	до лечения	27,418	1,734	0,120	27,29	1,395	0,098	0,121
	после лечения	28,615	1,625	0,112	25,75	1,580	0,111	0,035
$P_{\text{между исследованиями}}$			$p=0,336$			$p=0,020$		—

Примечания: ¹Mean — среднее, ²SD — стандартное отклонение, ³SEM — стандартная ошибка среднего

Таблица 2

Показатели уровня Т-лимфоцитов в периферической крови у пациенток основной и группы сравнения до и по завершению химиолучевого лечения

Показатель		Группы						<i>P</i> _{между группами}
		Основная, n=208			Сравнения, n=200			
		Mean	SD	SEM	Mean	SD	SEM	
Уровень Т-лимфоцитов, мм ³	до лечения	1215,8	19,80	1,35	1247,0	45,55	2,32	0,654
	после лечения	963,7	18,90	1,38	737,8	39,02	3,35	0,037
<i>P</i> _{между исследованиями}		<i>p</i> =0,031			<i>p</i> =0,151			
Доля Т-лимфоцитов, %	до лечения	64,2	1,72	0,12	64,5	2,48	0,18	0,284
	после лечения	72,9	1,78	0,15	64,1	2,43	0,16	0,041
<i>P</i> _{между исследованиями}		<i>p</i> =0,027			<i>p</i> =0,004			
СД4, мм ³	до лечения	741,3	16,3	1,13	732,3	30,20	1,15	0,123
	после лечения	592,1	16,2	1,12	404,3	28,09	2,05	0,005
<i>P</i> _{между исследованиями}		<i>p</i> =0,025			<i>p</i> =0,001			
СД8, мм ³	до лечения	473,1	15,07	1,08	496,8	35,08	1,53	0,158
	после лечения	372,1	13,05	1,01	338,4	32,18	2,28	0,050
<i>P</i> _{между исследованиями}		<i>p</i> =0,033			<i>p</i> =0,023			
СД4/СД8	до лечения		1,57			1,51		
	после лечения		1,59			1,18		

Таблица 3

Показатели уровня В-лимфоцитов в периферической крови у пациенток основной и группы сравнения до и по завершению химиолучевого лечения

Показатель		Группы						<i>P</i> _{между группами}
		Основная, n=208			Сравнения, n=200			
		Mean	SD	SEM	Mean	SD	SEM	
Уровень В-лимфоцитов, мм ³	до лечения	481,7	18,64	1,29	493,0	17,74	1,32	0,124
	после лечения	305,4	18,42	1,27	315,4	18,51	1,25	0,303
<i>P</i> _{между исследованиями}		<i>p</i> =0,018			<i>p</i> =0,011			
Доля В-лимфоцитов, %	до лечения	25,4	1,07	0,08	25,5	3,44	0,24	0,351
	после лечения	23,1	1,05	0,07	27,4	2,04	0,23	0,046
<i>P</i> _{между исследованиями}		<i>p</i> =0,048			<i>p</i> =0,055			

ального лечения был выше нормы. После химиолучевого лечения в основной группе процентное содержание В-лимфоцитов уменьшилось, в группе сравнения, напротив, увеличилось, хотя различия были статистически не значимы (*p*>0,05).

Динамика уровня иммуноглобулинов показана на рисунках 1–3.

По завершению специального лечения в основной группе наблюдалось некоторое уменьшение содержания в крови IGA класса А, в то время как в группе сравнения данный показатель, напротив, увеличивался. Различия между группами были статистически значимыми (рис. 1).

После химиолучевого лечения в группе, где пациентки получали сопроводительную фитотерапию, содержание в крови IGA класса G значимо увеличивалось, а в группе без данного лечения – уменьшалось (рис. 2).

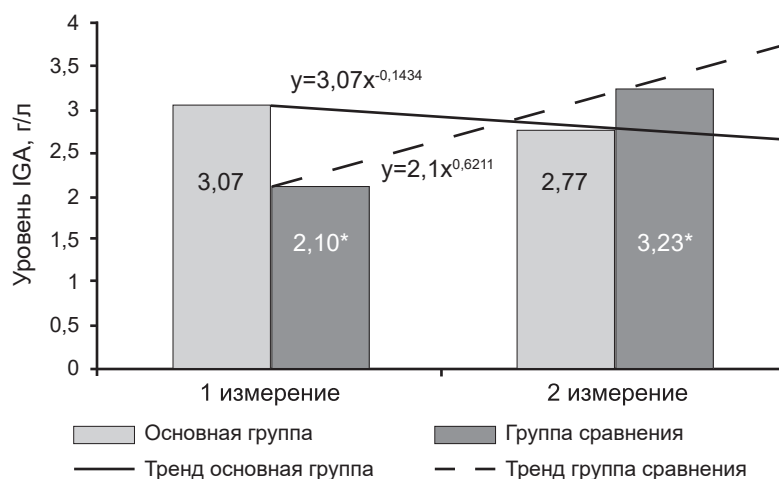


Рис.1. Динамика уровня IGA у пациенток основной и группы сравнения до и после специального лечения

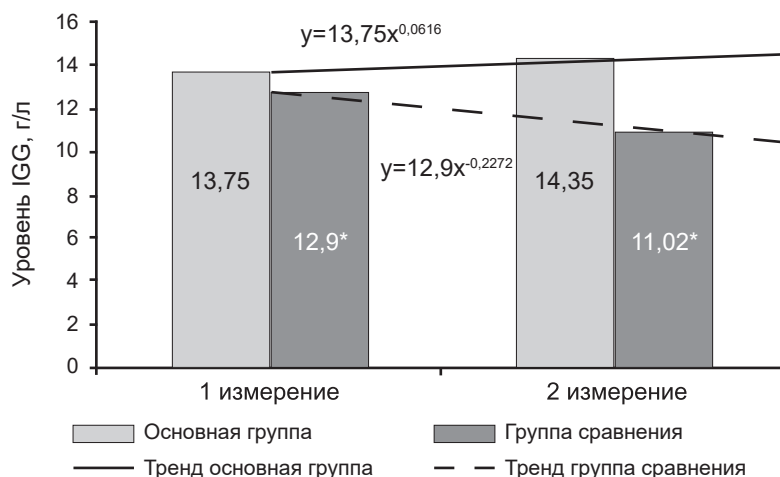


Рис. 2. Динамика уровня IGG в крови у пациенток основной и контрольной (сравнения) групп до и после специального лечения

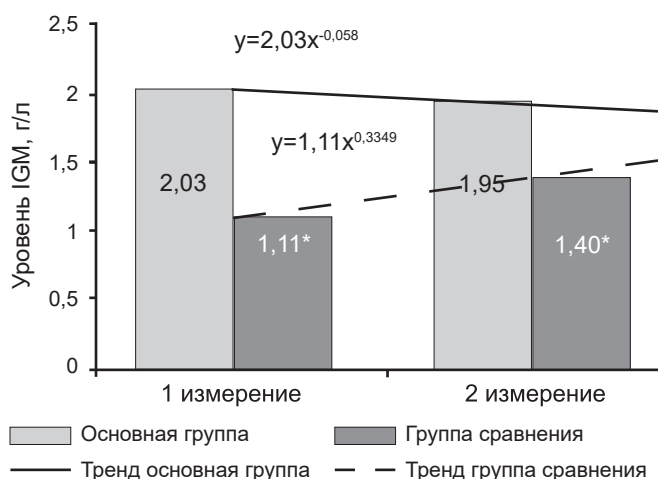


Рис. 3. Динамика уровня IGM в крови у пациенток основной и контрольной (сравнения) групп до и после специального лечения

По завершению специального лечения в основной группе уровень Ig класса M не изменялся, в то время как в группе сравнения он статистически значимо увеличивался (рис. 3).

Выводы

В группе пациенток местнораспространённым раком шейки матки, получавших сопроводительную терапию препаратами из лекарственных растений, общее количество лейкоцитов после проведения лечения было выше, чем в группе без данной терапии.

Среднее количество CD3+ Т-лимфоцитов снижалось после специального лечения в меньшей степени, в том числе фракций CD4+ и CD8+.

В группе сравнения среднее количество CD19+ В-лимфоцитов снизилось по завершению специального лечения в большей степени, чем в основной.

Уровни иммуноглобулинов после химиолучевого лечения были подвержены следующей динамике: уровень IgA снижался в основной и повышался в группе сравнения; уровень IgG, напротив, увели-

чивался в группе пациенток, получавших фитотерапию, и – уменьшался в группе без неё; значения IgM были повышены только в группе пациенток, не получавших фитотерапию.

Таким образом, в группе, где пациентки получали сопроводительное лечение по оригинальной методике препаратами из лекарственных растений, иммунологические показатели были статистически значимо лучше, чем в группе без данного лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Бойко А.В. Рак шейки матки. В кн.: Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., ред. Терапевтическая радиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 479 – 491.
- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. М.: Книга по Требованию, 2012. 464 с.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. Ассоциация онкологов России. М., 2017. 38 с.
- Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд. расширенное и дополненное. М.: Практическая медицина, 2018: 19-22; 241-294; 581-607; 655.
- Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. В кн.: Хохлова С.В. и др. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. ISSN 2587-6813 (электронное издание). 2018; 8 (3) спецвыпуск 2: 178-89.
- Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. *Практическая онкология*. 2003; 4 (3): 127-30.
- Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. *Иммунология*. 2002; 23 (2): 77-9.
- Михайленко А.А. и др. *Профилактическая иммунология*. М.: «Триада», 2004. 447 с.
- Хайтов Р.Т., Кадагидзе З.Г. *Иммунитет и рак*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 256 с.
- Гольдберг Е.Д. и др. *Растения в комплексной терапии опухолей*. М.: Издательство РАМН, 2008. 232 с.
- Корсун В.Ф., Трескунов К.А., Корсун Е. В., Мицконас А. *Лекарственные растения в онкологии*. 2-е изд. исправленное и дополненное. СПб: Эко-Вектор, 2017. 432 с.
- Лесиновская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Т. II. М.: Ремедиум, 2014. 688 с.
- Wichtl M., ed. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A Handbook for Practice on a Scientific Basis*. Medpharm; Stuttgart: Scientific Publishers Stuttgart, 2004. P.704.
- Dorhoi A, Dobrean V, Zăhan M, Virag P. Modulatory effects of several herbal extracts on avian peripheral blood cell immune responses. *Phytother. Res*. 2006; 20 (5): 352-8.
- Kos F.J., Engleman F.T. Requirement for natural killer cells in the induction of cytotoxic T cells Text. *Immunology*. 1995; 155: 578-584.
- Толмачева Е.А., ред. *Справочник ВИДАЛЬ 2019 Лекарственные препараты в России*. Видал Рус, 2019. 1200 с.
- Bleakney T.L. Deconstructing an adaptogen: *Eleutherococcus senticosus*. *Holist. Nurs. Pract*. 2008; 22 (4): 220-4.
- McCue P.P., Phang J.M. Identification of human intracellular

- targets of the medicinal Herb St. John's Wort by chemical-genetic profiling in yeast. *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56 (22): 11011-7.
19. Lorusso G., Vannini N., Sogno I. et al. Mechanisms of Hyperforin as an anti-angiogenic angioprevention agent. *Eur. J. Cancer.* 2009; 45 (8): 1474-84. Epub 2009 Feb 14.
 20. Vacek J., Klejdus B., Kubán V. Hypericin and hyperforin: bioactive components of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Their isolation, analysis and study of physiological effect. *Ceska Slov. Farm.* 2007; 56 (2): 62-6.
 21. Fulda S. Betulinic acid: a natural product with anticancer activity. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009; 53 (1): 140-6.
 22. Корепанов С.В., Лазарев А.Ф., Веряскина Н.Д. Способ профилактики и лечения осложнений при лучевой и/или химиотерапии рака различной локализации. Патент РФ № 2322999, 27.04.2008 г.
- ## REFERENCES
1. Boyko A.V. Cervical Cancer. In: Kaprin A.D., Mardinskiy S., eds. Therapeutic radiology. National guidelines [Terapevticheskaya radiologiya. Natsional'noe rukovodstvo] Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 479 – 491. (In Russ.)
 2. Bokhman Y.V. *Manual of Gynecologic Oncology. [Rukovodstvo po onkoginekologii]* Moscow: Kniga po trbovaniu, 2012. 464 p. (In Russ.)
 3. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of cervical cancer.* Association of oncologists of Russia. Moscow, 2017. 38 p. (In Russ.)
 4. Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A., eds. Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. 4th edition. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018: 19-22; 241-294; 581-607; 655. (In Russ.)
 5. Khokhlova S.V. Practical recommendations for drug treatment of cervical cancer. In: Khokhlova S.V. et al. Malignant tumors. Practical recommendations RUSSCO. ISSN 2587-6813 (electronic edition). 2018; 8(3) special issue 2:179-189. (In Russ.)
 6. Baryshnikov A.Y. Relationship between tumor and the immune system. *Prakticheskaya onkologiya.* 2003; 4 (3): 127-130. (In Russ.)
 7. Ketlinsky S.A. The Role of T-helper types 1 and 2 in the regulation of cellular and humoral immunity. *Immunology.* 2002; 23 (2): 77-79.
 8. Mikhailenko A. A. et al. *Preventive immunology. [Profilakticheskaya immunologiya.]* Moscow: Triada, 2004. 447 p. (In Russ.)
 9. Khaitov R.T., Kadagidze Z.G. *Immunity and cancer. [Immunitet i rak.]* Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 256 p. (In Russ.)
 10. Goldberg E.D. et al. *Plants in the complex therapy of tumors. [Rasteniya v kompleksnoy terapii opukhaley].* Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2008. 232 p. (In Russ.)
 11. Korsun V.F., Treskunov K.A., Korsun E.V., Mickunas A. Medicinal plants in Oncology 2nd edition. [Lekarsvennye rasteniya v onkologii.] St. Petersburg: Eco-Vector, 2017. 432 p. (In Russ.)
 12. Lesiovskaya E.E. Evidence-based phytotherapy. Volume II [Dokazatel'naya fitoterapiya. Tom II]. Moscow: Remedium, 2014. T. II. 688 p. (In Russ.)
 13. Wichtl M., ed. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A Handbook for Practice on a Scientific Basis.* Medpharm; Stuttgart: Scientific Publishers Stuttgart, 2004. P.704.
 14. Dorhoi A, Dobrean V, Zăhan M, Virag P. Modulatory effects of several herbal extracts on avian peripheral blood cell immune responses. *Phytother. Res.* 2006; 20 (5): 352-8.
 15. Kos F.J., Engleman F.T. Requirement for natural killer cells in the induction of cytotoxic T cells Text. *Immunology.* 1995; 155: 578-584.
 16. Tolmacheva E.A., ed. *Handbook of VIDAL 2019. Medicines in Russia.* Vidal Rus, 2019. 1200 p. (In Russ.)
 17. Bleakney T.L. Deconstructing an adaptogen: Eleutherococcus senticosus. *Holist. Nurs. Pract.* 2008; 22 (4): 220-4.
 18. McCue P.P., Phang J.M. Identification of human intracellular targets of the medicinal Herb St. John's Wort by chemical-genetic profiling in yeast. *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56 (22): 11011-7.
 19. Lorusso G., Vannini N., Sogno I. et al. Mechanisms of Hyperforin as an anti-angiogenic angioprevention agent. *Eur. J. Cancer.* 2009; 45 (8): 1474-84. Epub 2009 Feb 14.
 20. Vacek J., Klejdus B., Kubán V. Hypericin and hyperforin: bioactive components of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Their isolation, analysis and study of physiological effect. *Ceska Slov. Farm.* 2007; 56 (2): 62-6.
 21. Fulda S. Betulinic acid: a natural product with anticancer activity. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009; 53 (1): 140-6.
 22. Korepanov S.V., Lazarev A.F., Veryaskina N.D. Patent of RF № 2322999, 27.04.2008 Method of prevention and treatment of complications of radiation and/or chemotherapy for cancer of various localization. Patent of RF № 2322999, 27.04.2008. (In Russ.)

Поступила 18.09.2019
Принята к печати 12.10.2019