

## **НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

***В. Н. Плохов, В. Ю. Барсуков\*, Н. П. Чеснокова\*, Т. Д. Селезнева\****

*Кафедра онкологии с курсом онкологии ФУВ ВолГМУ, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского\**

Развитие иммунодефицитного состояния, предшествующего неоплазии, является фактором недостаточной элиминации спонтанно образующихся малигнизированных клеток и, соответственно, фактором, обеспечивающим формирование последующей стадии канцерогенеза — промоции. Используемые в настоящее время принципы неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии, в свою очередь, резко усугубляют недостаточность специфических иммунологических механизмов защиты и, тем самым, наряду с эрадикацией опухолевых клеток являются фактором метастазирования вышедших в митоз «дремлющих» до полихимиотерапии опухолевых клеток.

*Ключевые слова:* гуморальный иммунитет, рак молочной железы.

## **INSUFFICIENCY OF NONSPECIFIC RESISTANCE MECHANISMS AND SPECIFIC HOST-DEFENSE MECHANISMS AS BREAST CANCER RISK FACTOR**

***V. N. Plohov, V. Yu. Barsukov, N. P. Chesnokova, T. D. Selezneva***

Development of immunodeficiency prior to neoplasia is a factor of insufficient elimination of spontaneously formed malignant cells and, correspondingly, the factor leading to the subsequent carcinogenesis stage, promotion. Methods of non-adjuvant and adjuvant polychemotherapy used nowadays aggravate insufficiency of nonspecific resistance mechanisms and, thereby, alongside with eradicating tumor cells, these methods are a factor of metastasis of tumor cells (they pass to mitosis phase) while prior to polychemotherapy these cells were dormant.

*Key words:* humoral immunity, breast cancer.

В последнее десятилетие отмечается значительный рост неопластических заболеваний. Онкологические заболевания составляют вторую по значимости причину смертности населения Земли. Ежегодная заболеваемость онкологическими формами патологии составляет в среднем по России в 2004 году — 326,3 на 100,000 населения, что на 2,8 % выше по сравнению с показателем 2003 года. Наибольшее число жертв среди женщин уносит рак молочной железы (1385 тысяч умерших в год) [28, 45].

Анализ данных относительно этиологии неоплазий убедительно свидетельствует о том, что индукция канцерогенеза может быть связана с действием различных экзогенных патогенных факторов: физической, химической, биологической природы, а также факторов эндогенного происхождения. Так, установлено, что канцерогенной активностью обладают различные продукты метаболизма, образующиеся в самом организме, в частности производные холестерина, желчные кислоты, фенилаланина, тирозина. К числу канцерогенов эндогенного происхождения относятся свободные радикалы, особенно интенсивно продуцирующиеся в зоне воспаления, в связи с чем, очевидно, что хронические заболевания воспалительной природы формируют благоприятные условия для последующего развития неоплазий. В последние годы важная роль в структурной и функциональной дезорганизации клеток отводится свободным радикалам [29, 43].

Как известно, опухоли одного вида могут быть вызваны различными бластомогенными агентами, а один и тот же бластомогенный фактор может вызвать развитие опухоли различного вида и локализации.

Действию канцерогенов препятствуют антиканцерогенные и антитрансформационные механизмы. Антиканцерогенные механизмы обеспечиваются в процессе инактивации канцерогенов в реакциях микросомального окисления при участии неспецифических оксидаз, восстановлении — с помощью редуктаз, деметилирования конъюгации с глюкуроновой или серной кислотами, антирадикальных механизмов, а также в процессах пиноцитоза, фагоцитоза, при развитии специфических иммунологических механизмов защиты.

Антитрансформационные механизмы включают систему внутриклеточных ферментов репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, поддерживающих генный гомеостаз, а также за счет антионкогенных механизмов: генов супрессии роста и пролиферации (Rb, p-53, ДСС), генов, отвечающих за апоптоз [14, 22].

Развитию второй стадии канцерогенеза — промоции — препятствуют антицеллюлярные механизмы. Антицеллюлярные механизмы защиты обеспечиваются специфическими иммуогенными и неспецифическими факторами резистентности [1, 12, 23].

К числу неспецифических механизмов защиты против опухолевых клеток относится канцеролиз —

растворение опухолевых клеток при участии фракций альфа-липопротеидов, контактное торможение за счет циклического 3,5 АМФ.

Неиммунологические антицеллюлярные механизмы обеспечивают TNF-альфа (фактор некроза опухоли — альфа), ИЛ-1 (интерлейкин — 1), а также аллогенное торможение, кейлонное ингибирование, канцеролиз, индуцированный липопротеидами, контактное торможение, лаброцитоз, регулирующее влияние гормонов.

Как известно, в первой линии защиты биологической системы от опухолевых клеток участвуют макрофаги и натуральные киллеры (NK-клетки).

Естественные киллеры (NK-клетки) воздействуют как на мишени поверхностных иммуноглобулинов, так и T-клеточных антигенных рецепторов. Маркером этих клеток является Fc-рецептор IgG (антиген CD16). NK-клетки являются важной линией первичной защиты при вирусных инфекциях и клональных опухолевых процессах, способны без предварительной сенсibilизации и без участия МНС-антигенов распознавать и подвергать альтерации клетки, зараженные вирусами, или опухолевые клетки.

Часть естественных киллеров, активируемых под влиянием ИЛ-2 и TNF-альфа, превращаются в клетки повышенного цитотоксического потенциала — лимфокин-активированные киллеры, в связи с чем предпринимаются попытки использовать такие клетки в терапии злокачественных новообразований [22].

В связи с вышеизложенным очевидно, что снижение количества и активности NK-клеток в крови может быть одним из факторов риска развития неоплазий, в частности рака молочной железы (РМЖ). Это положение находит подтверждение в ряде работ [9, 11, 13, 30]. Как оказалось, снижение уровня NK-клеток у больных РМЖ наблюдалось еще до проведения лечебных мероприятий в момент поступления в стационар. Использование традиционных принципов полихимио- и лучевой терапии при отечно-инfiltrативной и узловой формах РМЖ приводит к усугублению снижения уровня NK-клеток, играющих важную роль в иммунологическом надзоре за внутренней средой как в условиях нормы, так и при канцерогенезе.

Как указывалось, следующим участником первой линии неспецифической резистентности организма против малигнизированных клеток являются тканевые макрофаги. Последние, как известно, принимают активное участие не только в фагоцитозе клеток, несущих чужеродную генетическую информацию, в том числе и опухолевых клеток, но и обеспечивают вовлечение в иммунный ответ T- и B-лимфоцитов, а также развитие системных метаболических и функциональных сдвигов за счет продукции монокинов с полимодальными эффектами [7, 17, 19].

Как известно, на мембране макрофагов экспрессированы различные рецепторы не только для свя-

зывания микроорганизмов (MMR, MSR, CD14-бактериального липополисахарида), но и для захвата опсонизированных клеток, а также фракций активированного комплемента. Важнейшими рецепторами мембраны макрофагов являются Fc-рецепторы, способные связывать иммунные комплексы.

Для связывания IgG существуют три различных типа рецепторов FcγRI, FcγII, FcγRIII соответственно CD64, CD32, CD16 [1, 5, 14, 25, 34].

Все три типа рецепторов опосредуют фагоцитоз клеток-мишеней, инфицированных вирусами, простейшими, или онкогенно-трансформированными клетками самого организма. Через FcR-рецептор опосредованы индукция иммунными комплексами окислительного взрыва, продукция супероксидных радикалов в фагоцитах, синтез и секреция ими цитокинов [30, 32, 33, 34].

Вышеизложенное делает очевидным факт риска развития онкологической патологии при врожденной или приобретенной недостаточности моноцитарно-макрофагальной системы, когда становится малоэффективной первая линия неспецифической защиты организма против клеток, подвергшихся онкогенной трансформации.

Одним из факторов риска и промоции опухолевых клеток могут явиться генетические дефекты макрофагов или приобретенный так называемый A-зависимый иммунодефицит, что приводит к недостаточности первой линии защиты против опухолевых клеток и к активации стадии промоции.

В изученной нами литературе практически отсутствуют или имеются лишь единичные сведения о роли недостаточности фагоцитоза или A-зависимого иммунодефицита в патогенезе неоплазий, в частности развитии рака молочной железы [31, 37, 41, 44].

Среди продуктов секреции макрофагов, а также лимфоцитов, тучных клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов особое значение в развитии системных метаболических и функциональных расстройств отводят про- и противовоспалительным цитокинам, обладающим выраженными полимодальными эффектами.

К группе провоспалительных цитокинов относятся ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, TNF-альфа, JFN-альфа, MIF и другие. Провоспалительные цитокины участвуют в запуске специфического иммунного ответа и в его эффекторной фазе, ранней стадии воспалительного ответа, за счет специфического связывания с мембранными рецепторами иммунокомпетентных клеток [4, 10, 22].

Касаясь роли монокинов и недостаточности макрофагальных реакций в развитии стадии промоции при неоплазии, необходимо прежде всего остановиться на динамическом изменении уровня TNF-альфа, ИЛ-1 при неоплазиях различной локализации.

TNF-альфа обладает ярко выраженной способностью вызывать геморрагический некроз опухоли

[22], обусловленный усилением экспрессии под влиянием этого цитокина эндотелиальных адгезивных белков и соответственной адгезией тромбоцитов, лейкоцитов к сосудистой стенке, развитием явлений тромбоза, эмболии, нарушением трофики, васкуляризации и оксигенации опухоли.

В соответствии с данными литературы, TNF-альфа — полипептидный цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Внутриклеточные пути трансдукции TNF-сигналов активации многообразны, реализуются при участии G-протеинсвязанной активации фосфолипаз, секреции арахидоновой кислоты, образования активных кислородных радикалов, активации протеинкиназ, протеаз, сфингомиелиназ. Многие биологические эффекты TNF-альфа связаны с активацией или ингибированием экспрессии определенных генов на клетках мишенях. Основные проявления биологической активности TNF-альфа — избирательная цитотоксичность в отношении опухолевых клеток, угнетение синтеза ключевого фермента липогенеза — липопротеинкиназы [14, 15, 21].

Несмотря на то, что на всех клетках обнаруживается TNF-рецептор, только мутантные клетки связываются с TNF и разрушаются. К системным эффектам TNF-альфа относятся лихорадка, лейкопения, активация процессов свертывания крови и фибринолиза, ингибирование липопротеинкиназы, приводящая к гипертриглицеридемии.

Большое значение в противоопухолевой защите отводится ряду других лимфо- и монокинов, ИЛ-2 стимулятору активности NK-клеток и макрофагов, альфа-интерферону, препятствующему васкуляризации опухолей и вызывающему их склерозирование, а также гамма-интерферону — стимулятору активности NK-клеток. Сдерживают рост ряда неоплазий ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12 [11, 38, 39, 41].

ИЛ-1 — полипептидный цитокин с молекулярной массой 15 000 Д высвобождается активированными моноцитами, В-лимфоцитами. Механизмы антибластомного действия ИЛ-1 связаны со стимуляцией NK-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-киллеров, синтеза ИЛ-2, активацией макрофагов, образованию гамма-интерферона, а также за счет пирогенного эффекта этого цитокина [22, 51].

ИЛ-1 вызывает развитие системного острофазного ответа, активацию нейтрофилов, компонентов комплемента, усиление выброса глюкокортикоидов. Понижение продукции ИЛ-1 наблюдали при респираторных вирусных инфекциях, а также раке легкого [41, 42, 51].

Ряд цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-8, паракринно действующих в опухоли и вокруг нее, служат гемокинами, активирующими NK-клетки и привлекающими их в опухолевую ткань.

Между тем, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-8, ИЛ-10 и другие способствуют росту и васкуляризации злокачествен-

ных опухолей различной локализации, подавляя специфические иммунные реакции против неоплазии [3, 42]. Установлено, что макрофаги, инфильтрирующие опухоль молочной железы, экспрессируют эндотелиальный фактор роста, благоприятствующий пролиферации неопластических клеточных элементов.

Одним из монокинов, препятствующих васкуляризации опухоли и способствующий их склерозированию, является интерферон-альфа [22, 41].

Наиболее подробно изучена способность интерферона-альфа повышать экспрессию антигенов гистосовместимости — MHC I класса, которая подавлена у раковых клеток, а также Т-клеточных антигенов и рецепторов. Интерферон-альфа повышает активность NK-клеток. Синтез этого цитокина активируется при контакте лейкоцитов с эндотоксинами, вирусами, полинуклеотидами, опухолевыми клетками.

Обращает на себя внимание тот факт, что и малигнизированные клетки могут сами продуцировать различные цитокины. Так, клетки меланомы, карциномы различной локализации, остеосаркомы секретируют ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-6, ИЛ-8, ослабляющий цитотоксические эффекты некоторых клеток иммунной системы [52, 53].

Важную роль в переходе стадии трансформации в стадию промоции, характеризующуюся размножением опухолевых клеток, играет интенсивность ангиогенеза в опухоли и вокруг нее. Как отмечалось выше, ряд цитокинов (TNF-альфа и интерфероны) препятствуют ангиогенезу и подавляют рост опухоли; в то время как Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-8, тромбоцитарный фактор роста способствует формированию микрососудов и врастанию их в опухолевую ткань.

В результате проведенных нами исследований установлены общие закономерности и особенности изменения цитокинового статуса при неоплазиях различной локализации.

Так, при изучении патогенеза рака эндометрия у больных с первой стадией развития неоплазии отмечалось возрастание уровня TNF-альфа, в то время как при третьей стадии распространения неоплазий (при низкой и умеренно дифференцированных формах рака) выявлено резкое снижение уровня TNF-альфа в крови [2, 35, 36].

В других исследованиях установлено, что развитие узловой и отечно-инфильтративной форм РМЖ неизменно сочетается с увеличением содержания в крови ряда цитокинов, продуцируемых моноцитарно-макрофагальными клетками и лимфоцитами, в частности ИЛ-1, TNF-альфа и ГКСФ. Причем отмечена патогенетическая взаимосвязь между характером неопластического процесса (узловая или отечно-инфильтративная форма РМЖ) со степенью его распространения и особенностями изменения цитокинового статуса. Максимальная продукция ИЛ-1, TNF-альфа и ГКСФ имела место при отечно-инфильтративной форме РМЖ. При узловой форме РМЖ уровень ука-

занных цитокинов в крови возрастал уже при I—IIA стадиях, прогрессируя по мере метастазирования опухолевых клеток [11].

Закономерное увеличение уровня в крови ИЛ-1, TNF-альфа и ГКСФ у больных с узловой и отечно-инфильтративной формами РМЖ свидетельствует о возможности использования указанных цитокинов в качестве дополнительных маркеров опухолевого процесса при раке молочной железы.

Традиционная адекватная неoadъювантная терапия отечно-инфильтративного РМЖ и узловой формы рака с наличием метастазов (IIB стадия) не приводит к нормализации цитокинового статуса и соответственно к восстановлению процессов межклеточного взаимодействия, гормональных и метаболических сдвигов, обусловленных нарушениями баланса цитокинов [8, 11].

Таким образом, выявленные авторами закономерности нарастания уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, TNF-альфа) у больных раком молочной железы не могут быть однозначно интерпретированы. С одной стороны, возрастание уровня TNF-альфа имеет, безусловно, компенсаторно-приспособительный характер, обеспечивает нарастание геморрагического некроза опухоли за счет нарушения ее трофики, васкуляризации и оксигенации. В то же время ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-альфа входят в группу цитокинов с перекрывающимися биологическими эффектами, в частности, способностью стимулировать Т- и В-лимфоциты, усиливать клеточную пролиферацию, инициировать или супрессировать экспрессию определенных генов. ИЛ-1 вызывает развитие системного острофазного ответа, активацию нейтрофилов, компонентов комплемента, усиление выброса глюкокортикоидов.

Как известно, специфические иммунологические механизмы защиты развиваются достаточно поздно и далеко не всегда оказываются эффективными в отношении опухолевых клеток.

Индукция иммунного ответа при неоплазиях обеспечивается неопантигенами опухолей, появляющимися в результате экспрессии онкогенов. К ним относятся вирусспецифические, онкофетальные антигены, а также гетероантигены, присущие другим органам и тканям.

Следует отметить, что образуемые при участии В-системы лимфоцитов антитела играют неоднозначную роль в развитии неоплазии: в ряде случаев возможно появление ростстимулирующих антител против поверхностных опухолевых антигенов [5, 6, 11, 50]. В то же время некоторые антитела, не обеспечивая разрушения опухолевых клеток, могут экранировать поверхностные опухолевые антигены и блокировать реакции Т-системы на онкоантигены [18, 24].

Однако противоопухолевые антитела, безусловно, могут обеспечивать и развитие защитных реакций, в частности разрушение опухолевых клеток за счет участия в антителозависимой цитотоксичности

НК-клеток, комплемент-опосредованного лизиса неопластических клеток, антителозависимого фагоцитоза. Противоопухолевые иммуноглобулины блокируют ростовые рецепторы, молекулы адгезии опухолевых клеток, тем самым препятствуя развитию опухоли, ее метастазированию [24, 27, 40].

В связи с этим возникает вопрос, почему при наличии достаточно мощных антицеллюлярных механизмов защиты, направленных против опухолевой клетки, последние из стадии активации закономерно переходят в стадию промоции и опухолевой прогрессии. Как известно, препятствуют уничтожению и, наоборот, способствуют сохранению и размножению опухолевых клеток ряд факторов, связанных с антигеном неоплазий [40]. Последние включают антигенное упрощение опухолевой клетки, реверсию ее антигенов, то есть появление эмбриональных белков — антигенов, к которым толерантна лимфоидная ткань. Резкое подавление экспрессии на мембранах МНС-антигенов, без которых невозможно распознавание опухолевой клетки Т- и В-лимфоцитами и, наконец появление особых так называемых «блокирующих» антител защищают опухолевые клетки от воздействия НК-лимфоцитов и CD8 Т-лимфоцитов.

Немаловажное значение в развитии опухолевой прогрессии играет иммуносупрессия. Последняя, с одной стороны, может предшествовать опухолевому процессу и явиться одним из факторов последовательной смены стадии трансформации той или иной клетки в стадию промоции [21, 26, 49].

Как известно, развитие неоплазий не только индуцирует системный ответ В- и Т-лимфоцитов на онкоантигены, но и, в свою очередь, нередко обуславливается недостаточностью специфических механизмов защиты, обеспечивающих иммунологический надзор за внутренней средой, элиминацию клеток, подвергшихся онкогенной трансформации [16, 48].

В то же время иммунодефицитное состояние макроорганизма, безусловно, усугубляется в динамике опухолевой прогрессии за счет системного действия опухоли на организм, избыточной продукции гормонов адаптации — глюкокортикоидов, вызывающих при их перманентной гиперпродукции, развитие реакции апоптоза и лизиса лимфоидной ткани.

Значительную роль в иммуносупрессии играют методы комплексной терапии неоплазий, в частности использование цитостатиков, антиметаболитов, лучевой терапии, да и сами факты диагностики неоплазии и оперативного вмешательства, являющиеся стрессорными раздражителями для организма [14, 47].

По нашим данным, использование неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) в группе больных с узловой и отечно-инфильтративной формами РМЖ приводило к критическому снижению уровня всех исследуемых иммуноглобулинов и CD19-В-лимфоцитов, который не восстанавливался практически даже спустя 14 суток после завершения НПХТ. Прогрессиру-

ющее подавление В-зависимых иммунных реакций имело место и после следующих этапов комплексной терапии больных отечно-инфильтративной формой РМЖ: после лучевой терапии, оперативного вмешательства. Однако максимальное снижение уровня В-лимфоцитов, а также IgG, IgA, IgM имело место после завершающей адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) [11].

Обращает на себя внимание и тот факт, что основным механизмом защиты против опухолевых клеток является формирование реакций гиперчувствительности клеточного типа за счет вовлечения цитотоксических CD8-Т-лимфоцитов киллеров и продукции лимфокинов. Как известно, риск возникновения опухолей также резко возрастает в случае развития Т-зависимого иммунодефицита [12].

В связи с вышеизложенным очевидно, что выявленный нами факт снижения представительства CD4—Th в периферической крови больных РМЖ свидетельствует о нарушении межклеточного взаимодействия не только между отдельными субпопуляциями лимфоцитов, но и клетками мононуклеарной фагоцитирующей системы, костного мозга и другими клеточными элементами, несущими рецепторы для тех или иных лимфокинов.

Также было отмечено, что после каждого из проведенных этапов комплексной терапии возникало большее или меньшее подавление Т-системы лимфоцитов. У больных с узловой и отечно-инфильтративной формами РМЖ имело место снижение уровня CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, достигающее минимальных значений после завершающей АПХТ. Одновременно выявлено стабильное снижение по сравнению с показателем контроля и с таковыми показателями больных на момент поступления в стационар (до лечения) индекса стимуляции лимфоцитов с ФГА и лейкоцитов со *St. Aureus*. Уровень CD8-Т-лимфоцитов во всех наблюдениях (после операции, лучевой терапии, полихимиотерапии) превышал показатели контроля [11, 12].

Наиболее важную роль в развитии противоопухолевого иммунитета играет реакция гиперчувствительности клеточного типа, реализуемая за счет увлечения в иммунный ответ CD-8-Т-лимфоцитов-киллеров и продукции лимфокинов. Риск возникновения опухоли резко возрастает в случае развития Т-зависимого иммунодефицита [11].

Киллерный эффект CD-8-Т-лимфоцитов на клетки неоплазий обеспечивается при участии антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса. Учитывая тот факт, что опухолевые клетки экспрессируют указанные антигены на мембранах в значительно меньших количествах, чем нормальные клетки, возникает «ускользание» онкогенно-трансформированных клеток от цитотоксического действия CD-8Т-лимфоцитов. Последние, как известно, способны лишь к двойному распознаванию онкоантигена в

соединении его с белками I класса главного комплекса гистосовместимости.

Недостаточность специфических иммунологических механизмов защиты против малигнизированных клеток обусловлена и большей изменчивостью опухолевых клеток, сменой более дифференцированного клона менее дифференцированным клоном в процессе опухолевой прогрессии.

Все вышеизложенное делает очевидным тот факт, что в качестве важнейших диагностических и прогностических критериев канцерогенеза, опухолевой прогрессии должны быть использованы интегративные показатели иммунного и цитокинового статуса.

Динамика последних при различных формах рака, в частности узловой и отечно-инфильтративной, безусловно, будет иметь, с одной стороны, общие закономерности, а с другой — и особенности, определяемые характером малигнизации клетки, степенью распространения неоплазии, использованием тех или иных принципов комплексной терапии [3, 24, 26, 32, 34, 42, 46, 47].

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что развитие иммунодефицитного состояния, предшествующего неоплазии, является фактором недостаточной элиминации спонтанно образующихся малигнизированных клеток и, соответственно, обеспечивающим формирование последующей стадии канцерогенеза — промоции. Используемые в настоящее время принципы неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии, в свою очередь, резко усугубляют недостаточность специфических иммунологических механизмов защиты и, тем самым, наряду с эрадикацией опухолевых клеток являются фактором метастазирования вышедших в митоз «дремлющих» до полихимиотерапии опухолевых клеток.

Изменения показателей уровня иммунной защиты, цитокинового статуса могут быть рекомендованы в качестве дополнительных объективных критериев прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности терапии.

Существующие принципы иммуномодулирующей терапии больных РМЖ требуют дальнейшей оптимизации, что обеспечит значительное повышение эффективности используемых в настоящее время принципов лучевой, неoadъювантной, адъювантной полихимиотерапии и оперативного вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г. И. // Вестник РАМН. — 1999. — № 4. — С. 21—24.
2. Абу Шарах Имад Салем Махмуд. Рак эндометрия: патогенез метаболических и функциональных расстройств; патогенетическое обоснование принципов диагностики и прогнозирования: автореф. дис. ... канд.

- мед. наук / Абу Шарах Имад Салем Махмуд. — Саратов, 2004. — 26 с.
3. Артамонова Е. В. // Маммология. — 2007. — № 1. — С. 23—26.
  4. Артамонова Е. В., Короткова О. В., Заботина Т. Н. // Рос. биотерапевт. журн. — 2005. — № 4. — С. 96—97.
  5. Баймахашева А. Н. // Материалы IX Всероссийского онкологического конгресса. — М., 2005. — С.166—167.
  6. Балицкий К. П., Солоцинская Е. Б. // Вопросы онкологии. — 1979. — Т. 12. — С. 30—35.
  7. Барсуков В. Ю., Плохов В. Н., Чеснокова Н. П. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2008. — № 1. — С. 64—67.
  8. Барсуков В. Ю. Закономерности метаболических расстройств при раке прямой кишки и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции: автореф. дис. ... канд.мед.наук. — Саратов, 2000. — 21 с.
  9. Барсуков В. Ю., Чеснокова Н. П., Плохов В. Н. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2007. — № 4. — С. 59—63.
  10. Барсуков В. Ю., Чеснокова Н. П., Селезнева Т. Д. // Казанский медицинский журнал. — 2008. — Т. 84, № 4. — С. 479—481.
  11. Барсуков В. Ю. Патогенез паранеопластических расстройств при раке молочной железы и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции: дис. ... докт. мед. наук. — Саратов, 2008. — 324 с.
  12. Барсуков В. Ю., Плохов В. Н., Чеснокова Н. П. Рак молочной железы: патофизиологические и клинические аспекты. — Саратов, 2007. — 232 с.
  13. Барсуков В. Ю., Чеснокова Н. П., Плохов В. Н. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2007. — № 2 (приложение). — С. 3—6.
  14. Бернштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. — СПб.: Наука, 2000. — 199 с.
  15. Бредер В. В. // Маммология. — 2006. — № 3. — С. 48—53.
  16. Влияние новых методов химиотерапии на биологические среды организма на иммунный статус больных раком молочной железы / Ю. С. Сидоренко, Е. Ю. Златник, Л. Ю. Владимирова, Г. И. Загора // Вопросы онкологии. — 2002. — Т. 48. — № 2. — С. 202—205.
  17. Гадецкая Н. А., Гривцова Л. Ю., Кадагидзе З. Г. // Маммология. — 2006. — № 2. — С. 63—67.
  18. Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 38—44.
  19. Головизнин М. В. // Иммунология. — 2001. — № 6. — С. 4—9.
  20. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. Ч. 2. — СПб.: ЭЛБИ, 2000.
  21. Заридзе Д. Г. // Архив патологии. — 2002. — № 2. — С. 53—61.
  22. Змушко Е. И., Белозеров Е. С., Митин Ю. А. Клиническая иммунология. — СПб., 2001. — 576 с.
  23. Коган А. Х. Патофизиология опухолей (Введение в общую теорию канцерогенеза). — М., 1991. — 240 с.
  24. Кузьмина Е. Г., Ширина Т. С., Ватин О. Е. и др. // Российский онкологический журнал. — 2003. — № 2. — С. 32—36.
  25. Курникова В. В., Чеснокова Н. П., Салов И. А. // Успехи современного естествознания. — 2003. — № 2. — С. 88.
  26. Куспаев Е. Н., Поляков В. И., Баспаева М. Б. // Материалы IX Всероссийского онкологического конгресса: Сб. науч.тр. — М., 2005. — С.139—140.
  27. Лактионов К. П., Беришвили А. И. // Маммология. — 2006. — № 3. — С.19—25.
  28. Летягин В. П. Первичные опухоли молочной железы: Практическое руководство по лечению. — М.: Миклош, 2004. — 332 с.
  29. Литвицкий П. Ф. Патофизиология. — М.: ГЭОТАР-МЕД., 2003. — Т. 1. — 752 с.
  30. Плохов В. Н., Калтаев К. К., Тахтамыш А. Н. Биологические факторы прогноза регионарного метастазирования и пятилетней выживаемости при раке молочной железы. — Саратов: СГАП, 2000. — 88 с.
  31. Плохов В. Н. // Высокие технологии в онкологии: Материалы V Всероссийского съезда онкологов. — Казань, 2000. — Т. 3. — С. 82.
  32. Плохов В. Н. Оценка биологических факторов прогноза регионарного метастазирования и пятилетней выживаемости при раке молочной железы: дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 245 с.
  33. Показатели периферической крови у больных местно-распространенным раком молочной железы при комплексном лечении с использованием нейтронной терапии / Ж. А. Жогина, Л. И. Мусабаева, И. К. Осиннов, В. В. Великая // Материалы конгресса IX Российский онкологический конгресс. — М., 2005. — С.136—137.
  34. Ровенский Ю. А. // Биохимия. — 1998. — Т. 63. — С. 1204.
  35. Салов И. А., Имад Абу Шарах, Чеснокова Н. П. // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2003. — № 2. — С. 68.
  36. Салов И. А., Чеснокова Н. П., Имад Абу Шарах // Успехи современного естествознания. — 2003. — № 2. — С. 87.
  37. Селезнева Т. Д., Попова Т. Н., Павлова И. Н. // Материалы X Всероссийского онкологического конгресса: Сб. науч.тр. — М., 2006. — С. 178.
  38. Селезнева Т. Д. Факторы риска и диагностика первично-множественных синхронных злокачественных новообразований молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2007. — 24 с.
  39. Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных опухолей женской репродуктивной системы: Метод. рекомендации / Сост.: Е. Ю. Плохова, В. Н. Плохов, А. Н. Тахтамыш. — Саратов, 2002. — 57 с.
  40. Состояние иммунитета при хирургическом лечении рака молочной железы / Л. Т. Алимходжаева, А. В. Ходжаев, Н. А. Нигманова, Н. Э. Махмудова // Тезисы докладов IV съезда онкологов и радиологов СНГ. — Баку, 2006. — С. 119.
  41. Тотоян А. А., Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2000. — 231 с.
  42. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4—6.
  43. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 7. — С. 29—36.

44. Чеснокова Н. П., Афанасьева Г. А., Герасимова М. В. // Успехи современного естествознания. — 2005. — № 7. — С. 24.

45. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 г. — М.: ФГУМНИОИ им. П. А. Герцена, 2005. — 184 с.

46. Carelle N., Piotto E., Bellanger A. // Cancer. — 2002. — № 95. — P. 155—163.

47. Charafe-Jauffret E., Tarpin C., Bardou V. J. // J. Pathol. — 2004. — № 202 (3). — P. 265—273.

48. Goodwin P. J., Ennis M., Pritchard K. I. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 42—51.

49. Henderson B. E. // Carcinogenesis. — 2000. — Vol. 21. — P. 427—433.

50. Littlewood T. J., Bojetta E., Nortier J.W. R. // J. Clin. Oncol. — 2001. — № 19. — P. 2865—2874.

51. Salvarini C., Casali B., Salvo D. // Clin Exp Rheumatol. — 2000. — № 9. — P. 241—246.

52. Walker R. A., Varley J. M. // Cancer Surveys. — 1993. — Vol.16. — P. 31—57.

53. Weijer C., Freedman B., Fuks A., Robbins J., Shapiro S., Skrutkowska M. // Clin. and Invest. Med. — 1996. — № 3. — P. 179—183.

### **Контактная информация:**

**Плохов Владимир Николаевич** — д. м. н., профессор кафедры онкологии с курсом онкологии ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава», директор НУЗ Отделенческая клиническая больница на станции Волгоград-1 ОАО «РЖД», e-mail: plohov64@mail.ru