УДК 618.146-006.6:615.382:615.277.3:615.37:612.017.2

ОТРАЖАТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА ОБЩИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ИММУНОТЕРАПИИ В ХОДЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ*

© 2015 г. А.И. Шихлярова, А.П. Меньшенина, Т.И. Моисеенко, Н.Д. Ушакова

Шихлярова Алла Ивановна – доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории биофизики рака, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037, e-mail: onco-sekretar@mail.ru

Меньшенина Анна Петровна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037, e-mail: rnioi-patology@yandex.ru

Моисеенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкогинекологии, главный научный сотрудник, отделение опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037, e-mail: onco-sekretar@mail.ru

Ушакова Наталья Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, врач отделения анестезиологии и реанимации, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037, e-mail: rnioi@list.ru

Shikhlyarova Alla Ivanovna – Doctor of Biological Science, Professor, Head of Laboratory of Cancer Biophysics, Rostov Research Oncological Institute, 14 line St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: onco-sekretar@mail.ru

Menshenina Anna Petrovna – Candidate of Medical Science, Leading Researcher, Department of Tumors of the Reproductive System, Rostov Research Oncological Institute, 14 line St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: rnioi-patology@yandex.ru

Moiseenko Tatiana Ivanovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gynecological Oncology, Main Researcher, Department of Tumors of the Reproductive System, Rostov Research Oncological Institute, 14 line St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: onco-sekretar@mail.ru

Ushakova Natalia Dmitrievna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Physician of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Rostov Research Oncological Institute, 14 line St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: rnioi@list.ru

Изучен характер развития общих адаптационных реакций у 47 больных местнораспространенным раком шейки матки $T_{1b2\text{-}2b}N_{0\text{-}1}M_0$ стадий при проведении плазмафереза и химиоиммунотерапии в неоадъювантном режиме. Установлено, что проведение плазмафереза сдерживает стрессогенное влияние химиотерапии на организм. Это доказывает целесообразность применения упреждающей детоксикации при местнораспространенном злокачественном росте. Проведение иммунотерапии способствует устойчивости антистрессорных реакций организма.

Ключевые слова: *местнораспространенный рак шейки матки, плазмаферез, иммунотерапия, химиотерапия, адаптационные реакции.*

We studied the nature of the development of a common adaptive responses in 47 patients with locally advanced cervical cancer T1b2-2bN0-1M0 stages plasmapheresis and chemoimmunotherapy in neoadjuvant mode. It is established that the conduct of plasmapheresis stress inhibits the effect of chemotherapy on the body. This proves the expediency of application of proactive detoxification with locally spread of malignant growth. Holding immunotherapy promotes sustainability of anti-stress reactions.

Keywords: *locally common cancer of the cervix, plasmapheresis, immunotherapy, chemotherapy, adaptive response.*

Во многих странах мира рак шейки матки (РШМ), несмотря на разрабатываемые и внедряемые программы скрининга, продолжает оставаться наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов [1]. Среди заболевших местно-распространенный рак шейки матки (МРРШМ) встречается в 20–50 %, при этом отмечен рост заболеваемости у женщин молодого возраста [2]. Наибольшие трудности у клиницистов вызывает лечение именно этой категории больных, так как регионарное распространение опухоли ведет к быстрому лимфогенному метастазированию.

По мировым стандартам первичным лечением инвазивных новообразований РШМ, начиная с IB2 стадии, являются неоадъювантная химиотерапия (ХТ) или химиолучевое лечение [3]. Анализируя имеющиеся в литературе данные об эффективности неоадъювантной цитостатической терапии, можно заключить, что стандартное внутривенное введение химиопрепаратов позволяет перевести РШМ в резектабельное состояние и выполнить в последующем хирургическое вмешательство у 30–89 % пациенток. Столь широкий разброс эффективности химиотера-

* 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».

пии свидетельствует о нередко возникающей резистентности опухоли к цитостатикам [4]. Согласно протоколам Всемирной ассоциации гемафереза, лечебный плазмаферез (ПА) в настоящее время используется в комплексной терапии более чем 150 заболеваний. Место ПА как компонента интенсивной поддерживающей терапии обосновывается исходя из производимых им биологических эффектов, таких как детоксикация, иммунокоррекция и реокоррекция. В процессе ПА происходят десорбция с поверхности клеток крови и транспортных белков лигандов различной природы и, как следствие, деблокирование рецепторного аппарата клетки [5]. По мнению R. Bambauer (2013 г.), ПА способен повысить эффективность лечения за счет снижения резистентности к химиопрепаратам, неизбежно развивающейся в процессе лечения, особенно в условиях раковой интоксикации [6]. Однако в современной литературе данные о применении ПА, как и других методов экстракорпоральной детоксикации организма онкологических больных, крайне немногочисленны и в большинстве случаев не имеют прямого отношения к специфике злокачественных заболеваний, осложнениям и побочным эффектам противоопухолевого лечения. В исследованиях, проведенных в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте, доказано, что проведение ПА перед неоадъювантной ХТ у больных распространенным раком яичников способствует оптимизации состояния общей реактивности организма, обеспечивая компенсацию эндогенной интоксикации и позволяя сохранять дозовую интенсивность ХТ у больных с высоким риском развития осложнений [7, 8].

В настоящее время четко идентифицирован этиологический фактор рака шейки матки – вирус папилломы человека. Известно, что иммунный статус организма активирует или ограничивает возможности персистирующей папиллома-вирусной инфекции индуцировать развитие рака шейки матки. Данные, полученные П.И. Ковчуром и соавт., о положительном влиянии иммуномодулятора «Аллокин-альфа» на наиммунный статус организма больных пре- и микроинвазивным раком шейки матки позволяют считать возможным включение этого препарата в комплексное лечение больных инвазивными формами РШМ [9].

Одним из важных аспектов механизма действия ПА и иммунотерапии при проведении лекарственного лечения РШМ $T_{1b2\text{-}2b}N_{0\text{-}1}M_0$ стадий может служить формирование симптомокомплекса общей неспецифической адаптационной реакции (ОНАР), типы которой характеризуются различной направленностью морфофункциональных изменений и состоянием неспецифической резистентности в организме: от патологических стрессорных (в острой и хронической формах) с низким уровнем резистентности до физиологических антистрессорных, соответствующих ОНАР тренировки, спокойной и повышенной активации с характерным высоким уровнем резистентности [10].

Цель исследования данной работы заключается в том, чтобы в сравнительном аспекте изучить структуру и характер интегральных адаптационных реакций больных МРРШМ $T_{1b2\text{-}2b}N_{0\text{-}1}M_0$ стадий при проведении стандартной предоперационной ХТ, а также неоадъювантной ХТ в сочетании с ПА и неспецифической иммунотерапией.

Материалы и методы

В нашей работе проанализирована структура ОНАР 47 больных МРРШМ $T_{1b2\text{-}2b}N_{0\text{-}1}M_0$ стадий в возрасте от 25 до 48 лет, находившихся на лечении в отделении гинекологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института в период с 2009 по 2014 г. Базовым этапом лечения у всех пациенток применялась неоадъювантная химиотерапия (НАХТ). Пациентки были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 12 больных, которым проведен сеанс гравитационного ПА, через сутки после которого начинали курс НАХТ цисплатином (75мг/м^2 в 1-й день введения) и блеоцином (20 мг/м^2 в 1-й и 5-й дни ХТ). Вторую группу составили 15 больных, которым проведен сеанс гравитационного ПА, через сутки после которого начинали курс НАХТ цисплатином (75 мг/м^2 в 1-й день введения) и блеоцином (20 мг/м^2 в 1-й и 5-й дни ХТ); на следующий день после окончания первого курса ХТ начинали курс неспецифической иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа» (6 инъекций препарата вводили подкожно через день). Третью группу составили 20 больных, получавших стандартную внутривенную ХТ цисплатином (75 мг/м^2 в 1-й день введения) и блеоцином (20 мг/м^2 в 1-й и 5-й дни ХТ).

Проведение ПА выполнялось на аппарате MCS3+Haemonetics в режиме протокола PPP со скоростью перфузии 40 мл/мин и сепарации крови V = 5600 об./мин, объемом плазмоэкстракции 600–700 мл.

Идентификация структуры ОНАР в ходе лечения проводилась индивидуально у каждой пациентки всех групп. Идентифицировали тип ОНАР по морфологическому составу крови (формула Шиллинга), сигнальным параметром порядка ОНАР – уровнем лимфоцитов, параметрами напряжения и неполноценности ОНАР – уровнем лимфоцитов, параметрами напряжения и неполноценности ОНАР – эозинофилов, моноцитов и общего числа лейкоцитов. Подсчет элементов вели в мазках крови, окрашенных по Романовскому – Гимза, используя метод миандров с обеих сторон мазка по 100 клеток. Для оценки общегрупповой структуры ОНАР и определения межгрупповых различий применяли кластерный анализ, формируя кластеры одноименных реакций в группе и вычисляя коэффициент соотношения между антистрессорными реакциями и стрессом [11]. Этот информативный показатель в цифровой и графической формах позволяет выявить тенденции общегрупповых и межгрупповых различий на разных этапах лечения и охарактеризо-

вать вклад используемых факторов: ПА, ХТ и химиоиммунотерапии – в изменении общей резистентности организма, а также влияние проводимого лечения на качество жизни больных.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень $p < 0,05$ принимали как значимый.

Результаты и обсуждение

Определение структуры ОНАР в исходном состоянии у больных первой группы с проведением ПА перед неоадъювантной НАХТ характеризовалось идентификацией всех типов реакций. При этом доля реакций тренировки превосходила в 3 раза частоту выявления стресса и в 1,5 раза – других антистрессорных реакций (таблица).

Структура адаптационных реакций у больных МРРШМ $T_{1b2-2b}N_{0-1}M_0$ стадий на этапах неоадъювантного лечения с проведением плазмафереза, химиотерапии и химиоиммунотерапии, %

Типы адаптационных реакций		Исходный фон			После ПА			После ХТ			Через 3 недели			Через 6 недель		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Стресс	Острый	8,3	0	0	0	0	–	33,4*	36,4*	30,7*	0	0	7,7	11,1	0	0
	Хронический	8,3	9,0	15,4	0	18,2	–	0	18,2	30,8*	16,7	20,0	7,7	0	20,0	42,8*
Тренировка		50,0	36,4	23,0	36,4	18,2	–	50,0	27,2	30,8*	16,7	30,0*	30,8*	0	40,0*	0
Спокойная активация		8,3	27,3	46,2	45,5*	45,4*	–	8,3	18,2*	7,7*	33,3	50,0*	30,8*	66,7*	0	28,6*
Повышенная активация		8,3	27,3	7,7	18,1*	18,2*	–	8,3	0	0	8,3	0	23,0	0	40,0	28,6*
Переактивация		16,8	0	7,7	0	0	–	0	0	0	25,0	0	0	22,2	0	0
ЛФ, $\bar{x}$, %		30,6	27,4	28,5	30,5	26,9	–	21,5	18,0*	18,2*	31,8	26,1	28,5	34,3	27,4	26,4
$K^{AC}/_{C}$		5,0	10,1	5,5	10,0	4,5	–	2,0	1,75	0,63	4,9	4,0	5,5	8,0	4,0	1,3

* – различия достоверны по сравнению с исходным фоном.

После проведения ПА структура ОНАР включала только антистрессорные реакции с увеличением в 5,5 раза частоты развития реакции спокойной активации и в 2,2 раза – повышенной активации, что на фоне отсутствия стресса и переактивации свидетельствовало о физиологическом влиянии ПА на адаптивный статус пациенток.

После проведения ХТ с предварительным сеансом ПА структура ОНАР существенно изменилась в связи с формированием у трети пациенток острой формы стресса с характерной лимфопенией, анэозинофилией и лейкоцитозом. Среди антистрессорных реакций вновь преобладала реакция тренировки, а спокойная и повышенная активация выявлялась в единичных случаях.

Спустя 3 недели в 1-й группе больных после ПА и ХТ острой формы стресса не отмечалось ни в одном случае, а частота хронического стресса была в 4,5 раза меньше, чем антистрессорных реакций. Среди этих реакций физиологического типа наиболее часто идентифицировали спокойную активацию, при этом отмечено формирование переактивации, доля которой была в 3 раза больше, чем повышенной активации.

Подобная ситуация доминирования антистрессорных реакций наблюдалась и на шестой неделе исследования с тем отличием, что у одной пациентки наблюдался переход из спонтанной активации в острую форму стресса. Однако это не повлияло на динамику роста общегруппового показателя соотношения ОНАР: $K^{AC}/_{C}$ был увеличен вдвое.

Проведение ПА во 2-й группе больных перед проведением ХТ в сочетании с иммунотерапией сопровождалось изменением фоновой структуры ОНАР. Частота развития антистрессорных реакций уменьшилась за счет перехода в хроническую форму стресса. Однако в соотношении $^{AC}/_{C}$ доминировали реакции физиологического типа, особенно спокойной активации, уровень которой возрос в 1,7 раза. Несмотря на уменьшение в 2,2 раза $K^{AC}/_{C}$, общегрупповая структура ОНАР свидетельствовала о достаточно высоком биоадаптивном потенциале организма перед проведением ХТ.

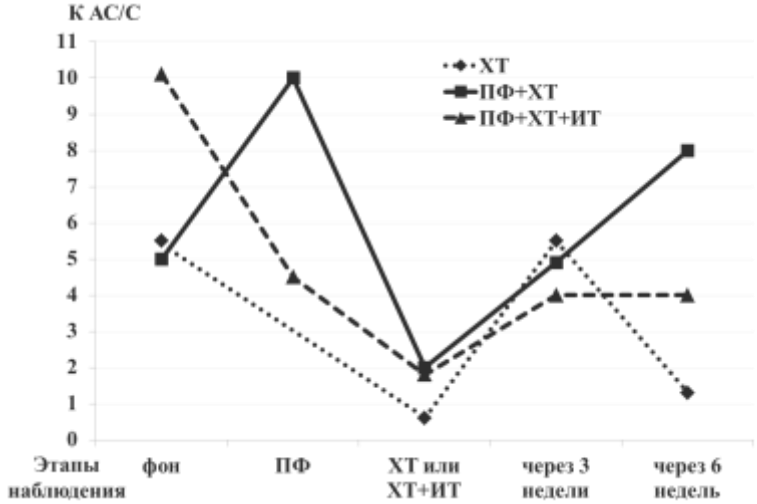
Сразу после проведения первого курса ПХТ ситуация кардинально изменилась, подобно той, что наблюдалась в 1-й группе больных, получавших ХТ без иммуномодуляторов. Общая доля стрессорных реакций увеличилась до 54,6 %, причем частота выявления острой формы стресса превышала не только хронический стресс, но и все сохранившиеся типы антистрессорных реакций (таблица). Соответственно этому коэффициент $^{AC}/C$ снизился в 2,6 раза по сравнению с уровнем после ПА.

Включение иммунотерапии в схему лечения позитивно отразилось на структуре ОНАР. Через 3 недели после проведения химиоиммунотерапии в 80 % случаев были идентифицированы антистрессорные реакции тренировки и спокойной активации, причем частота последней превышала в 1,7 раза тренировку. По истечении 6 недель (т.е. после второго курса НАХТ) ситуация продолжала быть стабильной, но спокойная активация сменилась повышенной. Иными словами, включение в схему лечения иммунотерапии не перегружало стимулирующим влиянием лейкоцитарный состав крови и способствовало удержанию устойчивости антистрессорных реакций по сравнению с третьей группой пациенток.

В 3-Й группе больных достаточно выражено проявился эффект стрессогенности ХТ без предварительного ПА. Частота формирования острого и хронического стресса увеличилась относительно исходного фона в 4 раза, составляя 61,5 % общегрупповой структуры ОНАР. Среди антистрессорных реакций доминировала реакция тренировки, в единичных случаях идентифицировалась спокойная активация. Соотношение адаптационных реакций, выраженное $К^{АС}/_{С}$, снизилось по отношению к исходному состоянию в 8,7 раза, что подтверждало ингибирование защитных механизмов адаптации при проведении стандартной цитотоксической терапии.

На последующих этапах наблюдения у больных 3-й группы регистрировалась колебательная динамика стресслимитирующей и стрессиндуцирующей активности. Если спустя 3 недели после проведения первого курса индукционной ХТ были выявлены переходы из стресса в спокойную и повышенную активацию в 46 % случаев, то спустя 3 недели после проведения второго курса вновь возросла в 5,6 раза частота развития стресса в хронической форме, отсутствовала реакция тренировки, а доля спокойной и повышенной активации в сумме превышала всего в 1,3 раза долю стресса (таблица).

Анализируя графическую динамику $К^{АС}/_{С}$ на этапах лечения больных МРРШМ $T_{1b2\text{-}2b}N_{0\text{-}1}M_0$ стадий, можно убедиться, что проведение ПА оказывает сдерживание глубокого стрессогенного, в том числе интоксикационного, влияния ХТ на организм больной. Значения $К^{АС}/_{С}$ в 1-й и 2-й группах с проведением ПА перед ХТ и химиоиммунотерапией выше, чем в контрольной, в 2,8–3,2 раза, что позволяет говорить о том, что компонента упреждающей детоксикационной процедуры является необходимым звеном при местнораспространенном злокачественном росте, обеспечивая дальнейшую позитивную динамику адаптивных процессов (рисунок).



Динамика соотношения антистрессорных реакций и стресса на этапах проведения ПА, ХТ и химиоиммунотерапии у больных МРРШМ и их последействия

Включение иммунотерапии в комплекс неоадъювантного лечения способствует сохранению стабильности адаптивного статуса, удерживая количественные сигнальные параметры ОНАР антистрессорного типа до уровня 37–40 % лимфоцитов, что, по-видимому, не исключает качественного иммунотропного влияния на субпопуляционном и молекулярном уровнях. Это регуляторное влияние проявляется на фоне возрастающей частоты переходов в напряженные реакции активационного типа, особенно в переактивацию с уровнем лимфоцитов до 53–55 % у больных с ПА и ХТ без иммунотерапии.

Выводы

Таким образом, характеризуя переходную динамику реагирования организма на детоксикационные, цитотоксические и иммуномодулирующие воздействия, можно заключить, что проведение НАХТ больным МРРШМ IB-IIIB стадий с включением в программу лечения ПА и неспецифической иммунотерапии обеспечивает синергизм и пролонгирование активности механизмов антистрессорной защиты, а также повышение противоопухолевой сопротивляемости организма больной.

Литература

1. *Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Урманчеева А.Ф., Красильников И.А.* Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, № 3. С. 288– 297.
2. *Косенко И.А., Матылевич О.П., Дударев В.С., Литвинова Т.М., Орехов В.Ф., Фомина И.Н., Курчина Т.М., Осипова Т.В.* Эффективность комплексного лечения местнораспространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий // Онкология. 2012. № 1. С. 15–19.

3. *Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V., Balima Poma C., Perotto S., Modafarri P., Marta F., Fuso L.* Treatment of early cervical cancer: survival, complication and economical aspects // Сиб. онкол. журн. 2012. № 3 (51). С. 5–13. С. 14–21.
4. *Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д.* Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки // Злокачественные опухоли: материалы XVIII Рос. онкол. конгр. Москва, 11–13 ноября 2014 г. М., 2014. С. 30–36.
5. *Бондарь Г.В., Олейников К.Н., Комендант В.В., Лисовская Н.Ю.* Патогенетические обоснование и методические аспекты лечебного плазмафереза у больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию // Новоутворення. 2007. № 2. С. 28–38.
6. *Bambauer R., Latzo R., Schiel R.* Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods // Fundamental technologies, pathology and clinical results. 2013. P. 395–402.
7. *Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Горошинская И.А., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П.* Применение плазмафереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III–IV стадий // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. 2014. № 1. С. 98–102.
8. *Ушакова Н.Д., Неродо Г.А., Горошинская И.А., Златник Е.Ю., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П.* Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников // Рос. мед. журн. 2014. № 3. С. 21– 26.
9. *Ковчур П.И., Бахидзе Е.В., Волкова Т.О.* Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели клеточного иммунитета и активность апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки // Молекул. диагностика. 2014. Т. 2. С. 202–203.
10. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихляро ва А.И.* Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы саморегуляции. Екатеринбург, 2002. 196 с.
11. *Шихлярова А.И., Максимов Г.К.* Новый интегральный показатель состояния адаптивных процессов при проведении хирургического, лучевого и лекарственного лечения рака с использованием аутосред организма // Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической онкологии. М., 2006. С. 407–416.

References

1. Merabishvili V.M., Bakhidze E.V., Laliantsi E.I., Urmancheeva A.F., Krasil'nikov I.A. Rasprostranennost' ginekologicheskogo raka i vyzhivaemost' bol'nykh [The prevalence of gynecological cancer and survival of patients]. *Voprosy onkologii*, 2014, vol. 60, no 3, pp. 288-297.
2. Kosenko I.A., Matylevich O.P., Dudarev V.S., Litvinova T.M., Orekhov V.F., Fomina I.N., Kurchina T.M., Osipova T.V. Effektivnost' kompleksnogo lecheniya mestnorasprostranennogo raka sheiki matki s ispol'zovaniem imioembolizatsii matochnykh arterii [Efficiency of complex treatment of locally advanced cervical cancer using uterine artery imioembolization]. *Onkologiya*, 2012, no 1, pp. 15-19.
3. Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V., Balima Poma C., Perotto S., Modafarri P., Marta F., Fuso L. Treatment of early cervical cancer: survival, complication and economical aspects. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2012, no 3 (51), pp. 14-21.
4. Men'shenina A.P., Moiseenko T.I., Ushakova N.D. [Optimization capabilities of preoperative chemotherapy in patients with invasive cervical cancer]. *Zlokachestvennye opukholi: materialy XVIII Rossiiskogo onkologicheskogo kongressa* [Malignant tumors: Proceedings of XVIII Russian Cancer Congress]. Moscow, 2014, pp. 30-36.
5. Bondar' G.V., Oleinikov K.N., Komendant V.V., Lisovskaya N.Yu. Patogeneticheskie obosnovanie i metodicheskie aspekty lechebnogo plazmafereza u bol'nykh, poluchayushchikh protivoopukholevuyu lekarstvennuyu terapiyu [Pathogenetic substantiation and methodological aspects of therapeutic plasmapheresis in patients receiving anti-tumor drug therapy]. *Novoutvorennya*, 2007, no 2, pp. 28-38.
6. Bambauer R., Latzo R., Schiel R. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. *Fundamental technologies, pathology and clinical results*, 2013, pp. 395-402.
7. Nerodo G.A., Ushakova N.D., Goroshinskaya I.A., Mkrtchyan E.T., Men'shenina A.P. Primenenie plazmafereza v kompleksnom lechenii rasprostranennogo raka yaichnikov III–IV stadii [The use of plasmapheresis in the complex treatment of advanced ovarian cancer stage III-IV]. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskii region. Estestvennye nauki*, 2014, no 1, pp. 98-102.
8. Ushakova N.D., Nerodo G.A., Goroshinskaya I.A., Zlatnik E.Yu., Mkrtchyan E.T., Men'shenina A.P. Otsenka effektivnosti plazmafereza v lechenii bol'nykh rakom yaichnikov [Evaluating the effectiveness of plasmapheresis in the treatment of patients with ovarian cancer]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*, 2014, no 3, pp. 21-26.
9. Kovchur P.I., Bakhidze E.V., Volkova T.O. Vliyanie immunomoduliruyushchei terapii na pokazateli kletochnogo immuniteta i aktivnost' apoptoza limfotsitov perifericheskoi krovi u bol'nykh s preinvazivnym i mikroinvazivnym rakom sheiki matki [Influence of immunomodulatory therapy on cellular immunity and activity of apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with preinvasive and microinvasive cervical cancer]. *Molekulyarnaya diagnostika*, 2014, vol. 2, pp. 202-203.
10. Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Kuz'menko T.S., Shikhlyarova A.I. *Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaya terapiya. Reaktsiya aktivatsii kak put' k zdorov'yu cherez protsessy samoregulyatsii* [Antistress reactions and activation therapy. Activation reaction as a way to health through the processes of self-regulation]. Ekaterinburg, 2002, 196 p.
11. Shikhlyarova A.I., Maksimov G.K. Novyi integral'nyi pokazatel' sostoyaniya adaptivnykh protsessov pri provedenii khirurgicheskogo, luchevogo i lekarstvennogo lecheniya raka s ispol'zovaniem autosred organizma [New integral indicator of adaptive processes during surgery, radiotherapy and drug treatment of cancer using autologous environment of the organism]. *Aktual'nye voprosy teoreticheskoi, eksperimental'noi i klinicheskoi onkologii*. Moscow, 2006, pp. 407-416.

Поступила в редакцию ***22 декабря 2014 г.***