

ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ



УДК 612.017:616.345-006.6-007.272

СТАН СПЕЦИФІЧНОЇ І ПРИРОДНОЇ ІМУНОБІОЛОГІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК В УМОВАХ ОБТУРАЦІЙНОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ТОВСТОЇ КИШКИ

В. В. Бойко, І. А. Криворучко, В. І. Жуков, А. С. Моїсеєнко, С. А. Андреещев
Харківський національний медичний університет МОЗ України

STATE OF SPECIFIC AND NATURAL IMMUNOBIOLOGICAL RESISTANCE IN PATIENTS, SUFFERING COLORECTAL CANCER IN CONDITIONS OF OBTURATION IMPASSABILITY OF LARGE BOWEL

V. V. Boyko, I. A. Kryvoruchko, V. I. Zhukov, A. S. Moiseyenko, S. A. Andreyeshchev

Аналіз публікацій останніх років свідчить про неухильну тенденцію до збільшення захворюваності на КРР в усьому світі. За прогнозами, в перші десятиліття теперішнього тисячоліття КРР виявляють у кожного 16 – 17-го мешканця планети. У структурі онкологічної захворюваності КРР посідає 2 – 3-тє місце в більшості економічно розвинених країн світу як у чоловіків, так і у жінок [1]. Тривожним є той факт, що з 100 знов виявлених хворих на рак ободової і прямої кишки більше 70 вмирають, з них у 1 – й рік з моменту встановлення діагнозу – майже 40%. Це зумовлене тим, що під час первинного звернення пацієнтів до лікаря занедбані форми (III – IV стадії) діагностують у 71,4% хворих на рак ободової кишки та у 62,4% – на рак прямої кишки [2]. За останні десятиріччя з'явилися численні публікації щодо вивчення патогенезу пухлинного росту, насамперед, ролі порушень імунної системи. Фізіологічною функцією імунної системи є захист організму від мікроорганізмів, вірусів, грибів, паразитарних інфекцій і речовин, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації. В організмі вищих тварин вона здатна дуже тонко оціню-

Реферат

У 57 хворих на колоректальний рак (КРР) за непрохідності товстої кишки (НТК) у стадії компенсації (у 30) і субкомпенсації (у 27) проведено оцінку імунного статусу. В усіх хворих виявлена імуносупресія, за НТК у стадії компенсації відзначали активацію прозапальних і протизапальних цитокінів — медіаторів імунної системи, тоді як за НТК у стадії субкомпенсації та при прогресуванні КРР — пригнічення антибластомних медіаторів на тлі значного підвищення рівня пробластомних цитокінів, що може мати прогностичне значення для оптимізації патогенетичної терапії у таких хворих.

Ключові слова: колоректальний рак; гостра непрохідність товстої кишки; специфічна і природна резистентність організму.

Abstract

Estimation of the immune state was performed in 57 patients, suffering colorectal cancer (CRC) with impassability of large bowel (ILB) in compensated stage (in 30) and subcompensated (in 27). In all the patients immunosuppression was revealed, in ILB in a compensation stage activation of proinflammatory and antiinflammatory cytokines — mediators of immune system, while in ILB in a subcompensation stage and in progressing of CRC — inhibition of antiblastomic mediators on background of significant rising of the problastomic cytokines, what may have a prognostic significance for optimization of pathogenetic therapy in such patients.

Key words: colorectal cancer; acute impassability of large bowel; specific and natural resistance of the organism.

вати особливості будови макромолекул (білків, полісахаридів, ліпопротеїдів тощо), підвищувати рівень антигенів, запам'ятовувати їх і відповідати ланцюгом послідовних реакцій, забезпечуючи імунний захист і реактивність [3]. У теперішній час на універсальність претендує імунна теорія виникнення пухлин [4, 5]. Сьогодні імунна теорія в онкології домінує за кількістю прихильників і кількістю досліджень, спря-

мованих на з'ясування імунних механізмів канцерогенезу. Немає сумнівів щодо антигенних відмінностей пухлинних клітин від відповідних неуражених. Тому наявність імунних змін є наслідком, а не причиною їх трансформації. Впевнені послідовники вивчення ролі імунних процесів у канцерогенезі стверджують, що первинним є імунний дефіцит, а вторинним — дія онкогенних чинників, що зумовлюють безконтроль-

ний ріст клітин. Онкогенні чинники при цьому пригнічують імунний захист організму, і тільки за таких умов можлива злаякісна проліферація пухлин. Отже, прогресію пухлини визначають сила й ефективність імунної відповіді організму на її ріст, первинною ланкою є трансформація інтактної клітини під впливом онкогенних чинників, вторинною — імунна реакція на неї [6, 7]. Отже, проблема формування канцерогенезу потребує подальшого вивчення імунних механізмів у взаємодії з інтегративними системами забезпечення гомеостатичної функції організму.

Метою роботи є дослідження стану специфічної і природної імунної резистентності у хворих на КРР за obtураційної НТК у стадії компенсації і субкомпенсації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 57 хворих на КРР віком від 47 до 76 років. Всі хворі після проведення клініко—лабораторних, рентгенологічних, ендоскопічних та морфологічних досліджень оперовані. Програма дослідження передбачала вивчення стану специфічної і природної імунної резистентності організму у хворих при obtураційній НТК пухлинного генезу. В усіх хворих за НТК у стадії компенсації (30), субкомпенсації (27), а також 23 умовно здорових пацієнтів визначали загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів, вміст в крові гемоглобіну, метгемоглобіну, фагоцитарну активність нейтрофілних гранулоцитів (НГ), бактерицидність шкіри, кількість загальної популяції Т—лімфоцитів (CD3+), субпопуляцій Т—лімфоцитів хелперів (CD4) і супресорів (CD8), природних клітин—кілерів (CD16) та В—лімфоцитів (CD19). Гуморальний ланцюг імунної системи оцінювали за вмістом фактора некрозу пухлин— α (ФНП— α), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA) у сироватці крові. Одним з важливих чинників проліферації клітин, диференціювання і контролю метастазування є медіатори імунної системи, зокрема, цитокіни, в тому числі

про— і антибластомні інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ—1, ІЛ—4, ІЛ—6, ІЛ—1 β , ІЛ—8, ІЛ—10 α , ФНП— α та ін. Ці показники вивчали за загальноприйнятими клінічними, біохімічними та імунними методами з використанням реактивів виробництва ВАТ "Протеїновий контур" (Росія) та "Diaclone" (Франція). Використовували класифікацію гострої НТК на тлі КРР. НТК I ступеня — у стадії компенсації, запор по 2 — 3 доби, усуваються за допомогою дієти і проносних засобів; ознаки інтоксикації та симптоми порушення гомеостазу відсутні; періодично з'являється здуття живота; за даними рентгеноскопії пневматоз ТК незначний, при колоноскопії пухлина звукує про світ до 1,5 см. НТК II ступеня — у стадії субкомпенсації; стійкий запор, відсутність самостійного випорожнення; застосування проносних засобів малоєфективне або забезпечує тимчасовий ефект; періодичне здуття живота з порушенням відходження газів; з'являються симптоми інтоксикації і дегідратації; за даними рентгенологічного дослідження: розширення ободової кишки, переповнення її вмістом, можлива поява рівнів рідини; звуження просвіту кишки пухлиною до 1 см за даними колоноскопії. НТК III ступеня — у стадії декомпенсації; переймоподібний біль в животі, здуття живота, нудота, блювання, відсутність випорожнення, газу не відходять; ознаки порушення водно—електролітного балансу, анемія, гіпопротеїнемія; за даними рентгенологічного дослідження: виражене розширення ТК, множинні рівні рідини (чаші Клойбера); за даними колоноскопії практично повний стеноз ТК [4].

Статистична обробка результатів проведена з використанням методів варіаційної статистики за допомогою критерія Ст'юдента — Фішера [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Швидкість прогнозування гострої НТК при КРР залежала від локалізації та розмірів пухлини, її анатомічної форми, стадії, ступеня поширення по колу, швидкості і характеру росту. Величина пухлини не

завжди мала переважне значення у виникненні НТК. Obtурацію ТК спостерігали і за наявності невеликої стенозуючої пухлини, розташованої в лівій половині ободової кишки. Сторонні тіла, тверді калові маси, запальний набряк і рефлекторний спазм кишки в зоні пухлини спричиняли її повну obtурацію. Тяжкість стану хворих при гострій НТК, спричиненій КРР, зумовлена поєднанням двох тяжких захворювань, за кожного з яких виникають глибокі патологічні зміни в усіх органах і системах організму. У 24 (42,1%) хворих гостра НТК виникла при раку лівій половини ободової кишки, у 10 (17,5%) — правої половини, у 7 (12,3%) — поперечної ободової кишки, у 16 (28,1%) — прямої кишки. В усіх хворих за результатами гістологічного дослідження діагностована аденокарцинома.

Строки виконання операцій з приводу гострої НТК на тлі КРР залежали від вираженості клінічних проявів і тривалості захворювання, наявності ускладнень, результатів консервативної терапії тощо. Невідкладні операції (у перші 2 — 4 год) виконані у 5,3% хворих, термінові (до 3 діб) — у 19,3%, відстрочені (пізніше ніж через 3 доби і більше, у "холодному періоді") — у 75,4%. Проведення ретельної передопераційної підготовки, спрямованої на усунення гострої НТК і корекцію порушень обмінних процесів, дозволило виконати радикальні втручання з видаленням ураженого пухлиною сегмента кишки (геміколектомія, резекція поперечної ободової кишки, передня резекція прямої кишки, операція Гартманна) у 48 (84,2%) хворих, післяопераційна летальність 2,1% (помер один хворий). Паліативні операції (колостомія без резекції кишки, ураженої пухлиною, формування обхідного анастомозу) виконували як вимушений захід у 9 (15,8%) хворих, післяопераційна летальність 22,2% (померли 2 хворих). Загальна летальність становила 5,3% (померли 3 хворих).

У хворих при obtураційній НТК відзначене зменшення загальної кількості еритроцитів, лейкоцитів, вмісту гемоглобіну і підвищення рівня метгемоглобіну у стадії як ком-

Таблиця 1. Показники крові у хворих при обтураційній НТК

Група спостереження	Кількість хворих	Показник ($x \pm m$)			
		еритроцити, $\times 10^{12}$ в 1 л	лейкоцити, $\times 10^9$ в 1 л	гемоглобін, ммоль/л	метгемоглобін, %
Умовно здорові	23	5,45 \pm 0,38	6,70 \pm 0,53	14,1 \pm 1,7	1,65 \pm 0,37
Гостра НТК у стадії компенсації	30	4,10 \pm 0,26*	5,32 \pm 0,28*	9,20 \pm 0,47*	8,43 \pm 0,76*
субкомпенсації	27	3,20 \pm 0,35*	4,70 \pm 0,26*	7,15 \pm 0,56*	15,20 \pm 1,34*

Примітка. * – різниця показників достовірна у порівнянні з такими в контролі ($p < 0,05$). Те ж у табл. 2–5.

Таблиця 2. Фагоцитарна активність НГ у хворих на КРР за обтураційної НТК ($x \pm m$)

Група спостереження	Кількість хворих	Фагоцитарне число	Індекс поглинання	Індекс перетравлювання	Поглинання стафілококів на 1 активний НГ	Перетравлювання стафілококів на 1 активний НГ
Умовно здорові	23	73,4 \pm 4,8	6,3 \pm 0,35	1,38 \pm 0,16	7,76 \pm 0,56	4,47 \pm 0,38
Гостра НТК у стадії компенсації	30	35,7 \pm 5,2*	3,84 \pm 0,22*	0,65 \pm 0,07*	4,2 \pm 0,37*	2,53 \pm 0,26*
субкомпенсації	27	23,4 \pm 3,15*	2,46 \pm 0,34*	0,43 \pm 0,07*	2,38 \pm 0,17*	1,2 \pm 0,08*

пенсації, так і субкомпенсації (табл. 1). Суттєве підвищення рівня метгемоглобіну на тлі пригнічення еритропоезу, лейкопоезу може свідчити про формування у хворих аутоінтоксикації.

Для знешкодження і попередження проникнення в організм носіїв чужорідної генетичної інформації в процесі філогенезу сформувалась система захисту, яка включає природні і специфічні фактори резистентності. Природні фактори діють на більш ранніх етапах філо- і онтогенезу, вони активні щодо багатьох мікроорганізмів. Їх існування не пов'язане з попереднім контактом макроорганізму з патогенним субстратом. Природну імунну резистентність у хворих при обтураційній НТК вивчали з використанням методу визначення функціональної активності фагоцитарних клітин. Під час аналізу фагоцитарної активності НГ відзначали зменшення фагоцитарного числа – відповідно на 51,7 і 68,1% ($p < 0,05$), індексу поглинання – відповідно на 39 і 61% ($p < 0,05$) та індексу перетравлювання мікроорганізмів – відповідно на 52,9 і 68,8% ($p < 0,05$). Поглинання – відповідно на 45,9 і 69,3% ($p < 0,05$) і перетравлювання – відповідно на 43,4 і 73,2% ($p < 0,05$) стафілококів на один активний НГ було пригнічене і мало тісний зв'язок з стадією захворювання. Ці дані свідчили про зниження функціональної активності

клітинного ланцюга імунітету (табл. 2).

Для більшості мікроорганізмів, в тому числі патогенних, шкіра і слизові оболонки різних органів є бар'єром, який перешкоджає їх проникненню в організм. Шкіра – це не тільки механічний бар'єр, вона забезпечує природну резистентність організму, має також бактерицидні властивості. Відзначене збільшення колонізації мікрофлори на шкірі у хворих на КРР за обтураційної НТК – відповідно на 50,4 і 210,9% ($p < 0,05$). Інтенсивність розмноження аутомікрофлори тісно поєднана з тяжкістю захворювання і стадією пухлинного процесу (табл. 3). На тлі збільшення колонізації аутомікрофлори спостерігали зниження бактерицидності шкіри – відповідно на 49,2 і 212,3% ($p < 0,05$), що свідчило про пригнічення природної імунобіологічної резистентності організму хворих при КРР, ускладненому гострою НТК.

При вивченні стану клітинного і гуморального імунітету виявлене пригнічення його показників у хворих за обтураційної НТК, більшою мірою – у стадії субкомпенсації: загальна кількість Т–лімфоцитів зменшувалась удвічі, Т–хелперів, Т–супресорів, Т–кілерів – більш ніж у 2,5 рази, В–лімфоцитів – в 1,7 рази. Рівень ФНП– α у сироватці крові зменшувався у 2,9 рази, вміст імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA)

збільшувався в 1,8 рази (табл. 4). Аналіз динаміки цих показників свідчить, що в умовах канцерогенезу ТК відбувається пригнічення клітинного ланцюга імунної системи (макрофаги, моноцити, гістіоцити, Т–лімфоцити, дендритні клітини, фіброласти тощо) і міжклітинної взаємодії медіаторів, що поєднане з пригніченням активності гуморального ланцюга імунної системи, це підтверджене значним зменшенням кількості В–лімфоцитів і вмісту імуноглобулінів.

Вивчення вмісту протизапальних цитокінів, що мають антибластомний ефект, може бути спрямоване на обґрунтування імунотерапевтичних підходів до лікування КРР. Нами досліджений вміст у сироватці крові хворих на КРР пробластомних та антибластомних цитокінів. Виявлені різноспрямовані зміни прозапальних і протизапальних цитокінів в динаміці спостереження. За обтураційної НТК у стадії компенсації у сироватці крові хворих зменшувався вміст ФНП– α на 29,2% ($p < 0,05$), підвищувався рівень ІЛ–1 β – на 479,5%, ІЛ–6 – на 208,7%, ІЛ–8 – на 338,4%, ІЛ–4 – на 269,7%, ІЛ–10 – на 395,1% ($p < 0,05$); у стадії субкомпенсації вміст у сироватці крові ФНП– α , ІЛ–8, ІЛ–4, ІЛ–10 зменшувався, рівень ІЛ–6 і ІЛ–1 β – був підвищений (табл. 5).

Дослідження свідчать, що у хворих на КРР рівень ФНП– α – знижу-

Таблиця 3. Стан аутомікрофлори і бактерицидність шкіри у хворих на КРР за обтураційної НТК

Група спостереження	Кількість хворих	Кількість колоній <i>E. coli</i> ($x \pm m$)	
		аутофлора	бактерицидність
Умовно здорові	23	28,4 \pm 1,8	72,3 \pm 6,5
Гостра НТК у стадії			
компенсації	30	42,7 \pm 5,6*	150,6 \pm 8,4*
субкомпенсації	27	88,3 \pm 7,2*	225,8 \pm 13,7*

Таблиця 4. Стан клітинного і гуморального імунітету у хворих на КРР за обтураційної НТК

Показник	Величина показника в г група спостереження, ($x \pm m$)		
	умовно здорові (n=23)	з гострою НТК у стадії	
		компенсації (n=30)	субкомпенсації (n=27)
T-лімфоцити (CD3+), %	928,4 \pm 26,3	553,6 \pm 28,4*	458,3 \pm 16,7*
T-хелпери (CD4), %	330,20 \pm 12,6	165,3 \pm 9,4*	125,7 \pm 5,8*
T-супресори (CD8), %	295,6 \pm 18,2	159,3 \pm 8,2*	112,6 \pm 7,8*
T-кілери (CD16), %	275,3 \pm 14,3	132,7 \pm 6,9*	104,3 \pm 6,5*
B-лімфоцити (CD19), %	232,6 \pm 19,8	158,5 \pm 6,7*	136,4 \pm 7,2*
ФНП- α , пг/мл	8,9 \pm 0,72	5,74 \pm 0,46*	3,06 \pm 0,18*
IgM, мг/л	54,3 \pm 4,5	35,8 \pm 1,6*	30,4 \pm 2,4*
IgG, мг/л	46,7 \pm 3,4	27,2 \pm 2,3*	24,6 \pm 1,7*
IgA, мг/л	38,5 \pm 3,2	26,5 \pm 2,1*	20,5 \pm 1,3*

Таблиця 5. Динаміка про- і антибластомних цитокінів у сироватці крові хворих на КРР за обтураційної НТК

Показник, пкг/мл	Величина показника в г група спостереження, ($x \pm m$)		
	умовно здорові (n=23)	з гострою НТК у стадії	
		компенсації (n=30)	субкомпенсації (n=27)
ФНП- α	8,9 \pm 0,72	6,3 \pm 0,42*	3,2 \pm 0,09*
ІЛ-6	9,2 \pm 0,67	28,4 \pm 1,53*	42,6 \pm 3,17*
ІЛ-1 β	7,3 \pm 0,85	42,3 \pm 3,15*	58,7 \pm 4,20*
ІЛ-8	12,5 \pm 0,94	54,8 \pm 4,26*	7,2 \pm 0,53*
ІЛ-4	16,7 \pm 1,20	61,74 \pm 5,32*	11,43 \pm 0,88*
ІЛ-10	28,4 \pm 1,73	140,6 \pm 7,16*	17,5 \pm 1,20*

вався за НТК як у стадії компенсації, так і субкомпенсації. Під впливом ФНП- α можлива активізація проліферації і диференціювання НГ, фібробластів, гемопоетичних клітин, T- і B-лімфоцитів, вихід НГ з кісткового мозку в кров, активація гранулоцитів, макрофагів, ендотеліальних клітин, гепатоцитів, що поєднане з продукцією білків гострої фази запалення. Стимулюючий вплив на остеобласти, хондроцити може спричинити резорбцію кісткової та хрящової тканини, а також транскрипцію прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-8. Вміст

прозапальних, або пробластомних, цитокінів збільшувався при НТК у стадії як компенсації, так і субкомпенсації на тлі КРР. Це свідчило про активацію клітин — продуцентів прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-8), моноцитів, макрофагів, дендритних і ендотеліальних клітин, стромальних клітин кісткового мозку, T-лімфоцитів—хелперів 2 типу, НГ, фібробластів, кератиноцитів, гепатоцитів, хондроцитів, епітеліальних клітин тощо. Такі зміни сприяють костимуляції B-лімфоцитів, T-лімфоцитів—хелперів 1 типу, природних клітин—

кілерів, підвищенню експресії міжклітинних адгезивних молекул ICAM ендотеліальними клітинами, а також адгезивних властивостей макрофагів, НГ; активації індукції білків гострої фази гепатоцитами (гаптоглобін, церулоплазмін, C-реактивний протеїн та ін.); прискоренню диференціювання проліферуючих β -клітин в плазмоцити, стимуляції ними продукції антитіл; стимулювати проліферацію тимоцитів, спленоцитів, гемопоетичних попередниць і перетворення T-лімфоцитів в цитотоксичні лімфоцити. Підвищення рівня ІЛ-8 у сироватці крові за НТК у стадії компенсації свідчило про підвищення активності імункомпетентних клітин (моноцитів, макрофагів, НГ, фібробластів, ендотеліальних клітин тощо), що супроводжувалося стимуляцією хемотаксису НГ, субпопуляцій T-лімфоцитів і базофільних гранулоцитів. ІЛ-8 активує НГ до секреції ферментів лізосомами ("дихальний вибух") і дегрануляцію, підвищує спорідненість НГ до ендотеліальних клітин, індукує вихід лейкоцитів В4 (ЛТ-В4) з НГ, підвищує спорідненість моноцитів до клітин ендотелію. Це створює метаболічні умови для метастазування пухлин. Рівень ІЛ-4 і ІЛ-10 при обтураційній НТК у стадії компенсації значно підвищувався у сироватці крові хворих, що свідчило про активацію природних клітин—кілерів і T-лімфоцитів—хелперів 2 типу, що супроводжувалась активацією функції T-хелперів, збільшенням кількості B-лімфоцитів, тканинних базофілів і гемопоетичних клітин на тлі пригнічення продукції цитокінів, в тому числі T-лімфоцитами—хелперами 1 типу. Активація антизапальних (антибластомних) цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 здатна пригнічувати активність макрофагів, продукцію моноцитами і макрофагами прозапальних цитокінів на тлі збільшення проліферації B-лімфоцитів і секреції імуноглобулінів. Значне зменшення вмісту антибластомних цитокінів у сироватці крові за обтураційної НТК у стадії субкомпенсації свідчило про пригнічення активності T-хелперів і костимуляцію

антигенпрезентуючих В—лімфоцитів, інгібування диференціювання і проліферації В—лімфоцитів, гальмування механізмів переключення синтезу імуноглобулінів на антитіла класу IgG та IgE, пригнічення експресії молекул II класу головного комплексу гістосумісності, макрофагами (HLA—DR, HLA—DP, HLA—DQ, HLA—D) та їх фагоцитарної активності.

Таким чином, у хворих на КРР спостерігають порушення центральних механізмів реалізації імунних реакцій, що поєднане з пригніченням клітинного і гуморального ланцюгів імунної системи на тлі пригнічення загальної резистентності організму. У хворих за НТК у стадії компенсації спостерігають активацію прозапальних і протизапальних цитокінів — медіаторів

імунної системи, тоді як за НТК у стадії субкомпенсації та прогресуванні КРР — пригнічення антибластомних медіаторів на тлі значного збільшення вмісту пробластомних цитокінів, що може мати прогностичне значення для оптимізації патогенетично обґрунтованої терапії цих хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cancer statistics / R. T. Greenlee, T. Murray, S. Bolden, P. A. Wingo // *Cancer J. Clin.* — 2000. — Vol. 50. — P. 7 — 33.
2. Давыдов М. И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. — М., 2002. — 281 с.
3. Структурно—метаболические механизмы формирования нарушений клеточного и гуморального иммунитета под воздействием детергентов в связи с проблемой охраны водных экосистем / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, Н. Г. Щербань [и др.]. — Х., 2001. — 411 с.
4. Ткач С. В. Колоректальный рак, распространенность, основные формы риска и современные подходы к профилактике / С. М. Ткач, А. Ю. Йоффе // *Укр. терапевт. журн.* — 2005. — № 2. — С. 83 — 88.
5. Олейник С. Ф. Биология канцерогенеза / С. Ф. Олейник, М. В. Панчишин. — Львов: Вища шк., 1987. — 177 с.
6. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением // Б. А. Бердов, В. Ю. Скоропад, К. В. Пахоменко [и др.] // *Практ. онкология.* — 2001. — № 33. — С. 35 — 44.
7. Evans C. F. The effect of colorectal cancer upon host peripheral immune cell function / C. F. Evans // *Colorect. Dis.* — 2010. — Vol. 12, N 6. — P. 561 — 569.
8. Стентон Г. Медико—биологическая статистика; пер. с англ. / Г. Стентон. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

