

ПАРАДИГМА ИММУНОТЕРАПИИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

И.Н. Михайлова, К.С. Титов, Л.В. Демидов

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Циторедуктивная хирургия и химиотерапия считаются главными в терапии онкогинекологических заболеваний, однако смертность при метастатическом раке остается высокой. Иммуноterapia представляет альтернативный и рациональный подход в лечении онкогинекологических заболеваний. Иммунотерапевтические препараты широко представлены различными видами вакцин, лимфокинактивированных клеток, цитокинов, моноклональных антител. Клинические исследования доказывают перспективность этого направления.

Ключевые слова: онкогинекология, противоопухолевый иммунитет, иммуноterapia.

IMMUNOTHERAPY PARADIGM IN GYNECOLOGIC ONCOLOGY

I.N. Mikhailova, K.S. Titov, L.V. Demidov

Federal State Budget Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

Cytoreductive surgery and chemotherapy are the main methods of treatment in the therapy of cancer, however mortality rate from metastatic cancer remains high. Immunotherapy appears to be an alternative and rational approach in the treatment of oncologic diseases. Immunotherapeutic agents are widely available and include different types of vaccines, lymphokine-activated cells, cytokines, monoclonal antibodies. Clinical studies proves this trend to be prospective.

Key words: gynecologic oncology, anti-tumor immunity, immunotherapy.

Иммуноterapia состоит из активной иммунотерапии — в виде вакцин; пассивной — с использованием антител; адаптивной — с применением лимфокинактивированных клеток; цитомодуляторной, подразумевающей регуляцию HLA и опухолевых антигенов с помощью цитокинов.

Активная иммуноterapia, включающая применение цельноклеточных вакцин с использованием различных компонентов (антигенов), геномодифицированных вакцин, — перспективный метод лечения злокачественных опухолей. Вакциноterapia — это метод, основанный на использовании антигена или комплекса антигенов для модуляции иммунного ответа [1].

Первые сообщения о противоопухолевой вакцине были опубликованы более ста лет назад William Coley [2], американским хирургом, который использовал экстракт синегнойной палочки для стимуляции противоопухолевого иммунного ответа. Принцип вакцинотерапии основан на индукции противоопухолевого иммунитета после введения в организм опухолевого антигена. Центральным событием в про-

цессе Т-клеточной иммунной реакции против опухолевых клеток является стимуляция распознавания Т-клеточными рецепторами антигенных детерминант, избирательно экспрессированных на опухолевых клетках [3].

Вакцины усиливают иммуногенность опухоли более эффективно, чем цитокины, имеют низкую токсичность. После применения вакцин остается иммунологическая память, которая может предупреждать рецидив. Одним из подходов к конструированию противоопухолевых вакцин является их изготовление из чистых антигенов. В клинических исследованиях изучали вакцины, приготовленные из ганглиозидов (GM2, GD2), рекомбинантных белков, иммуногенных пептидов, углеводов муцина или антиидиотипических моноклональных антител. Основные преимущества этого подхода в том, что очищенные вакцины легче характеризовать, воспроизводить, контролировать, регистрировать.

Перспективна разработка генно-инженерных противоопухолевых вакцин. Этот метод называют генотерапией рака — способом лечения, при

котором функционирующий ген вводится в соматические клетки больного с целью исправления врожденных генетических нарушений или для придания клеткам новых биологических качеств, которые позволяют добиться благоприятного терапевтического эффекта. Агент, который используется в качестве молекулярного носителя одного гена или комплекса генов и служит для переноса в реципиентные клетки, называется вектором и представляет собой фрагмент ДНК или РНК, или те же молекулы, включенные в липосомы или вирусный вектор.

Клинические протоколы по генотерапии онкологических заболеваний можно разделить на три группы. Первая включает трансфекцию генов в иммунокомпетентные клетки, вторая — в стволовые клетки и третья — в опухолевые клетки. Трансфекция генов в лимфоциты осуществляется для использования этих клеток в качестве переносчиков генов потенциальных противоопухолевых агентов. Стволовые клетки трансфицировали геном множественной лекарственной устойчивости (MDR1) с целью сделать их резистентными к высокодозной химиотерапии, однако выраженного терапевтического эффекта не получено. Более перспективным представляется направление, при котором ген трансфицируется в опухолевые клетки. С этой целью используются гены фактора некроза опухоли, интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерферона-гамма, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), антигенов гистосовместимости.

В нашей стране разработаны генно-инженерные вакцины на основе генов цитокинов, стимулирующих иммунный ответ: tag-7 и ГМ-КСФ [4], дендритные вакцины [5], с последующими клиническими исследованиями на базах РОНЦ им. Н.Н. Блохина и НИИ онкологии им Н.Н. Петрова [6; 7]. В гинекологической практике также встречаются клинические исследования по иммунотерапии дендритными вакцинами [8]. Одно из них касается проведения второй фазы III/IV стадии рака яичников, с фенотипом HLA-A2 и гиперэкспрессией белка p53 у 21 пациента [9]. Одна группа получала пептид дикого типа p53:264–272 совместно с Montanide ISA-51 и ГМ-КСФ п/к, а другая группа — в/в зрелые дендритные клетки, пульсированные этим же пептидом и стимули-

рованные лигандом CD40. Оба метода вакцинации стимулировали специфический иммунный ответ, но значительной разницы в этих группах по медианам общей выживаемости и времени до прогрессирования не выявлено, что, возможно, связано с небольшим числом принявших участие пациентов.

Исследование, касающееся II фазы клинических исследований WT1-пептидной вакцинации онкогинекологических пациентов, было проведено в Osaka University Hospital в 2004–2010. В него включили 42 пациента с диагнозами: рак яичников, рак шейки матки, саркома матки. WT1 (Wilms) ген, впервые идентифицированный при опухоли Вильмса (почки), далее при гематологических и других новообразованиях, рассматривался как очень перспективный антиген для противоопухолевой иммунотерапии, так как он может индуцировать специфический пептидный ответ у пациентов с онкогинекологическими заболеваниями, которые ранее были резистентны к химиотерапии. Исследование показало, что общая выживаемость была значительно выше у пациентов с позитивной WT1-пептидно-специфической реакцией гиперчувствительности замедленного типа по сравнению с негативной [10].

Вакциноterapia раковоэмбриональным антигеном глипиканом-3 (GPC3) при раке яичников у пациентов, резистентных к химиотерапии, привела к длительной стабилизации заболевания. Учитывая, что GPC3 экспрессирован на 40% клетках рака яичников, он представляет собой хорошую иммунотерапевтическую мишень [11].

В другом клиническом исследовании I/II фазы ответ пациентов, больных раком яичников, оценен для вакцинации дендритными клетками, нагруженными Her2/neu, hTERT и PADRE пептидами. Вакциноterapia проводилась на фоне низких доз в/в циклофосфида или без него, но, к сожалению, статистический анализ оказался недостоверным в связи с небольшим количеством участников [12].

Рандомизированное исследование дендритной вакцины (CVac, Prima BioMed, Sydney, Australia) с muc1 (клеточная поверхность ассоциирована с mucin 1) для 63 пациентов с эпителиальным раком яичников показало значительное увеличение общей выживаемости у пациентов,

получавших вакцинотерапию [13]. Оптимистические данные в 2012 г. инициировали рандомизированное исследование II/III фазы, плацебоконтролируемое CANVAS (CANcer Vaccine), включающее 1 000 пациентов из Australia, USA, Europe, and Asia [14]. Оценка результатов будет произведена в 2015 г.

Вакцинотерапия дендритными клетками при саркоме матки — актуальный способ лечения, так как эта патология имеет ограниченные возможности терапии. Но, учитывая выраженную иммуносупрессию, вызванную опухолью, использование только одного метода вакцинотерапии считается недостаточным [15].

Большинству исследований необходима идентификация опухолевых антигенов, соответствующих раку яичника для индукции клинического ответа. Одно из препятствий — иммуносупрессивные механизмы опухолевого окружения. Применение дополнительных методов лечения должно способствовать успехам вакцинотерапии [16].

Другое направление иммунотерапии представлено моноклональными антителами (МКА). Антитела — это белки группы глобулинов (иммуноглобулины, Ig), вырабатываемые В-лимфоцитами в ответ на попадание в организм человека чужеродных для него веществ (антигенов). Фармацевтические препараты IgG могут иметь разнообразное клиническое применение, но возможности такого применения долгое время сдерживались технической сложностью получения чистых препаратов МКА, селективно направленных против того или иного антигена. Прорыв в этой области произошел после того, как в 1975 г. немецкие ученые Kohler и Milstein предложили принципиально новую, так называемую гибридную технологию, заключающуюся в получении специальной культуры гибридных клеток-продуцентов антител.

Эта технология включает слияние лимфоцитов мышей, иммунизированных определенным антигеном, и клеток мышью миеломы с последующим отбором и клонированием гибридных клеток, продуцирующих антитела к исходному антигену. Поскольку все клетки-продуценты являются потомками (клоном) одной отобранной клетки, получаемые таким способом антитела называются моноклональными (МКА). По сравнению с классическими

цитостатиками, препараты на основе МКА имеют ряд преимуществ, главное из которых — относительно селективное воздействие на опухолевые клетки. Это позволяет избежать таких характерных для цитостатиков побочных эффектов, как поражение клеток нормальных быстроделющихся тканей — костного мозга, эпителия кишечника и т.д., что значительно снижает токсичность лечения.

Иммунотерапия моноклональными антителами рака яичников набирает обороты. Наиболее перспективными считаются препараты: **Catumaxomab** (anti-EpCAM × anti-CD3), **Abagovomab**, **Oregovomab** (anti-CA125), **Daclizumab** (anti-CD25), **Ipilimumab** (anti-CTLA-4)

Молекула адгезии клеток эпителия человека (EpCAM) представляет собой I тип трансмембранного гликопротеина и часто экспрессирована на клетках рака яичников, желудка, предстательной железы и рака молочных желез [17; 18; 19]. На нормальном эпителии яичников EpCAM практически не определяется [20], но при серозном раке яичников (68%), эндометрии (82%) и т.д. отмечается высокая экспрессия EpCAM, коррелирующая с низкой общей выживаемостью [18]. **Catumaxomab** (Removab) представляет собой биспецифическое моноклональное антитело, полученное в 2009 г. в Европе для интраперитонеального лечения пациентов с асцитами. **Catumaxomab** имеет два различных места связывания антигенов: для человеческого EpCAM (тяжелая и легкие цепи крысиного IgG2b антитела) и для человеческого CD3 (тяжелая и легкие цепи мышинового IgG2a). Содержит функциональные Fc области, активирующие рецепторы на макрофагах, дендритных клетках и NK клетках для иммунологической эффекторной функции. Проведенное клиническое исследование **Catumaxomab** I/II фазы у 23 пациентов показало, что препарат может вызывать значительное устойчивое уменьшение асцита при раке яичников [21].

Клиническое исследование, проведенное с антителом **Abagovomab** Ib/II фазы у 119 пациентов с CA125-позитивным раком яичников, показало, что у 68,1% пациентов, развивших гуморальный ответ, общая выживаемость (23,4 мес.) была выше по сравнению с неразвившими ответ (4 мес.) ($P < 0,0001$).

Abagovomab (ACA-126) — мышиное IgG1k моноклональное антитело с идиотипической имитацией CA125. Препарат представляет собой анти-идиотипическую вакцину против рака яичников. Клиническое исследование иммунотерапии мышинными антителами **Oregovomab** (B43,13, OvRex), специфичными для CA125 у 44 пациентов III/IV стадии рака яичников, выявило увеличение медианы выживаемости у пациентов с наличием гуморального ответа против не имевших его (22,6 мес., 7,2 мес. соответственно). Авторы предполагают, что антитела определяют терапевтическую активность иммунного комплекса с CA125, увеличивая процессинг и презентацию антигена, стимулируя гуморальный и клеточный иммунные ответы [22].

Регуляторные Т-клетки (T-reg) являются субпопуляцией Т-клеток, регулируя иммунную супрессию и развитие аутоиммунной реакции. Они ингибируют пролиферацию и продукцию цитокинов, цитотоксическую активность Th1 Т-клеток, CD8+ Т-клеток, NK-клеток посредством секреции иммуносупрессивных факторов. Регуляторные Т-клетки также подавляют иммунную активацию снижением регуляции ко-стимулирующих молекул, необходимых для Т-клеточной активации или дендритных клеток.

В ранних исследованиях сообщается, что регуляторные Т-клетки были представлены CD4+ и CD25+ клетками [23]. Маркером регуляторных Т-клеток считается транскрипционный фактор — foxp3. CD25 не являются специфическим маркером регуляторных Т-клеток, так как его также экспрессируют активированные эффекторные Т-клетки. В одном из исследований сообщено, что злокачественные асциты нелеченных больных раком яичников имеют значительное количество CD4+ CD25+ CD3+ Т-клеток, в то время как эти клетки редко встречаются в неопухолевых асцитах. При III–IV (FIGO) стадии рака яичников было показано повышенное содержание CD4+ CD25+, чем при I–II стадиях [24]. Наибольшая инфильтрация опухоли регуляторными Т-клетками коррелирует с низкой выживаемостью, что предполагает способствование регуляторных Т-клеток опухолевой прогрессии [25, 26].

Таким образом, стратегии, направленные на блокирование или удаление этих клеток,

перспективны в лечении онкопатологии. Клинические исследования препарата **Daclizumab** (Zenarax), представляющего гуманизированное IgG1 моноклональное антитело, специфическое для CD25, находятся в стадии оценки, однако аналогичное по действию моноклональное антитело **Ontak** (Denileukin Diftitox) для таргетной терапии CD25 уже показало положительные результаты.

Ipilimumab (MDX-CTLA-4, Yervoy) — полностью гуманизированное антитело IgG1, которое связывает и блокирует активность CTLA-4. Недавно получено одобрение FDA при использовании **Ipilimumab** при метастатической меланоме. Хотя большинство исследований по этому препарату касается меланомы, несколько исследований проведены и при раке яичников, например, I/II фаза IV стадии рака яичников у 11 пациентов, получавших ранее химиотерапию или вакцину GVAX (аутологичные, облученные клетки, трансфицированные ГМ-КСФ). Значительный эффект выявлен у одного пациента с выраженным снижением уровня CA125 и регрессией метастазов печени, мезентериальных л/у. У большинства пациентов уменьшились боль и асцит, что коррелировало со стабилизацией CA125. Таким образом, проведенные клинические исследования подтверждают перспективность терапии моноклональными антителами [27].

Цитомодуляторная и адоптивная иммунологические парадигмы могут быть как самостоятельными единицами, так и гармонично дополнять друг друга. Цитомодуляторная направленность представлена цитокинами, представляющими биологически активные вещества пептидной природы, регулируемыми широкий спектр процессов в организме.

Основные функции цитокинов:

- регуляция гемопоэза, иммунного ответа и воспалительных процессов;
- участие в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе, эмбриогенезе.

Продукция цитокинов определяет развитие ряда заболеваний, в связи с чем встает вопрос об их использовании или применении антагонистов к ним в терапевтических целях. Цитокины играют важную роль в развитии злокачественных заболеваний и перспективны для использования в комплексном лечении опухолей [28].

Адоптивная клеточная терапия — одна из форм пассивной иммунизации больного путем переноса клеток с противоопухолевыми свойствами, т.е. использование наиболее активных эффекторных клеток [29]. Исследование, касающееся терапии ИЛ-2 у 31 пациента с диагнозом рака яичников, выявило наличие объективного ответа до 20% [30]. Введение ИЛ-2 способствует пролиферации CD4+FOXP3+ регуляторных T-Cell (T-reg) клеток; при этом предполагается саморегуляция Treg пролиферации, негативно детерминируя их распространение. Поэтому после прекращения ИЛ-2 количество T-reg клеток эффективно снижается у пациентов, у которых есть клинический ответ, по сравнению с не ответившими. Это исследование подтверждает эффективность ИЛ-2 терапии у онкологических пациентов.

В работе по лечению опухолевого асцита рака яичников рассматриваются варианты терапии как цитокиновой — интерлейкином-2, так и с участием адоптивной терапии, аллогенными (донорскими) лимфокинактированными киллерами (ЛАК). Опухолевые асциты наиболее часто сопровождают течение рака яичников, являются жизнеугрожающими осложнениями опухолевого процесса, нередко

рецидивируя после лекарственного противоопухолевого лечения. Системная и внутривнутрибрюшинная химиотерапия не всегда вызывает длительные ремиссии, а также сопровождается выраженными побочными эффектами. Внутривнутрибрюшинная иммунотерапия опухолевых (мета-статических) асцитов интерлейкином-2 (ИЛ-2) в комбинации с аллогенными (донорскими) лимфокинактированными киллерами (ЛАК) и ИЛ-2 в монорежиме характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью у больных раком яичников. Объективный эффект лечения составил 80,1% и 82,6% соответственно. Предложенный вид биотерапии может рассматриваться как один из этапов комбинированного лечения этой категории больных, имеет хорошую переносимость, улучшает продолжительность и качество их жизни [31].

Немногочисленные работы, касающиеся иммунотерапии онкогинекологических заболеваний, не всегда статистически значимы из-за небольшого числа пациентов. Однако в ряде исследований находится подтверждение эффективной иммунологической терапии онкогинекологии, представляя данное направление как перспективное.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Restifo N., Szabolc M.* / Cancer vaccines // *Cancer: Principles @ Practice of Oncology*, 5th ed. Eds. V. DeVita, S. Helmann, S. Rosenberg. — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. — 1997. — Chapter 61. — P. 3023–3043.
2. *Coley W.B.* / The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: With a report of ten original cases // *Am J. Med. Sci.* — 1893. — 105: 487–51.
3. *Greten T.F., Jaffee E.M.* / Cancer vaccines // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. № 3. — P. 1047–1060.
4. *Киселев С.Л., Ларин С.С., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П.* / Ген tag7 и генотерапия рака // *Генетика.* — 2000. — Т. 36. № 11. — С. 1431–1435.
5. *Чакадуа Г.З., Заботина Т.Н.* и др. Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения // *Российский биотерапевтический журнал.* — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 56–59.
6. *Михайлова И.Н., Демидов Л.В., Барышников А.Ю., Бурова О.С., Морозова Л.Ф.* и др. Клинические испытания аутологичной вакцины на основе опухолевых клеток, модифицированных геном tag-7. // *Сибирский онкологический журнал.* — 2005. — № 1 (13). — С. 23–27.
7. *Балдуева И.А.* Разработка, обоснование и оценка современной биотерапии у больных солидными опухолями: Дис. докт. мед. наук: дата защиты 16.12.08. // Санкт-Петербург, 2008. — 275 с.
8. *Stiff P.J., Czerlanis C., Drakes M.L.* / Dendritic cell immunotherapy in ovarian cancer // *Expert Review of Anticancer Therapy.* — 2013. — 13(January (1)). — P. 43–53.
9. *Rahma O.E., Ashtar E., Czystowska M., et al.* / A gynecologic oncology group phase II trial of two p53 peptide vaccine approaches: subcutaneous injection and intravenous pulsed dendritic cells in high recurrence risk ovarian cancer patients. // *Cancer Immunology. Immunotherapy.* — 2012. — 61(March (3)). — P. 373–84.

10. Takashi Miyatake, Yutaka Ueda, Akiko Morimoto, Takayuki Enomoto, Sumiyuki Nishida, Toshiaki Shirakata et al. / WT1 peptide immunotherapy for gynecologic malignancies resistant to conventional therapies: a phase II trial // *J Cancer Res Clin Oncol*. — 2013. — 139. — P. 457–463.
11. Suzuki S., Shibata K., Kikkawa F., Nakatsura T. / Significant clinical response of progressive recurrent ovarian clear cell carcinoma to glypican-3-derived peptide vaccine therapy: Two case reports. // *Hum Vaccin Immunother*. — 2014. — Feb 1. — 10(2). — P. 338–43.
12. Chu C.S., Boyer J., Schullery D.S., et al. / Phase I/II randomized trial of dendritic cell vaccination with or without cyclophosphamide for consolidation therapy of advanced ovarian cancer in first or second remission. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. — 2012. — 61(May (5)). — P. 629–41.
13. Goh JSEG, Gray H. / Clinical study of autologous dendritic cell therapy targeting mucin 1 for treatment of ovarian cancer patients in first remission. // In: *European cancer congress*. — 2013.
14. Berek J.S., Goh J.C., Gray H.J., Fiorica J., Mason J.R. / A study of autologous dendritic cell therapy targeting mucin-1 for treatment of patients with epithelial ovarian cancer in first remission. // In: *ASCO meeting abstracts*. — 2012. — P. TPS5113.
15. Coosemans A., Tuybaerts S., Vanderstraeten A., Vergote I., Amant F., Van Gool S.W. / Dendritic cell immunotherapy in uterine cancer // *Hum Vaccin Immunother*. — 2014. — Apr 30. — 10(7). [Epub ahead of print].
16. Morse M.A., Hobeika A.C., Osada T. et al. / Depletion of human regulatory T cells specifically enhances antigen-specific immune responses to cancer vaccines // *Blood*. — 2008. — 112(August (3)). — P. 610–8.
17. Spizzo G., Went P., Dirnhofner S. et al. / High Ep-CAM expression is associated with poor prognosis in node-positive breast cancer. // *Breast Cancer Res Treat*. — 2004. — 86. — P. 207–213.
18. Spizzo G., Went P., Dirnhofner S. et al. / Overexpression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) is an independent prognostic marker for reduced survival of patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol Oncol*. — 2006. — 103. — P. 483–488.
19. Went P., Vasei M., Bubendorf L. et al. / Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target Ep-CAM in colon, stomach, prostate and lung cancers. // *Br J Cancer*. — 2006. — 94. — P. 128–135.
20. Heinzelmann-Schwarz V.A., Gardiner-Garden M., Henshall S.M. et al. / Overexpression of the cell adhesion molecules DDR1, claudin 3, and Ep-CAM in metaplastic ovarian epithelium and ovarian cancer // *Clin Cancer Res*. — 2004. — 10. P. 4427–4436.
21. Burges A., Wimberger P., Kumper C. et al. / Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: a phase I/II study. // *Clin Cancer Res* 2007. — 13. — P. 3899–3905.
22. Mobus V.J., Baum R.P., Bolle M. et al. / Immune responses to murine monoclonal antibody-B43.13 correlate with prolonged survival of women with recurrent ovarian cancer. // *Am J Obstet Gynecol*. — 2003. — 189. — C. 28–36.
23. Woo E.Y., Chu C.S., Goletz T.J. et al. / Regulatory CD4(+)/CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. // *Cancer Res*. 2001. — 61. — P. 4766–4772.
24. Barnett B., Kryczek I., Cheng P. et al. Regulatory T cells in ovarian cancer: biology and therapeutic potential. // *Am J Reprod Immunol*. — 2005. — 54. — P. 369–377.
25. Barnett J.C., Bean S.M., Whitaker R.S. et al. Ovarian cancer tumor infiltrating T-regulatory (T(reg)) cells are associated with a metastatic phenotype. // *Gynecol Oncol*. — 2010. — 116. — P. 556–562.
26. Sato E., Olson S.H., Ahn J. et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2005. — 102. — P. 18538–18543.
27. Tse B.W.C., Collins A., Oehler M.K., Zippelius A., Heinzelmann-Schwarz V.A. / Antibody-based immunotherapy for ovarian cancer: where are we at? // *Annals of Oncology*. — Vol. 25. — Issue 2. — P. 322–331.
28. Кадагидзе З.Г. / Цитокины // *Практическая онкология*. — Т. 4. — № 3 — 2003. — С. 131–139.
29. Шубина И.Ж., Чикилева И.О., Михайлова И.Н. и др. / Активированные натуральные киллеры в клеточной иммунотерапии // *Российский иммунологический журнал*. — 2012. — Т. 6 (15), № 1. — С. 71–79.
30. Shuang Wei, Ilona Kryczek, Robert P. Edwards, Linhua Zou et al. / Interleukin-2 Administration Alters the CD4⁺OXF3⁺ T-Cell Pool and Tumor Trafficking in Patients with Ovarian Carcinoma. // *Cancer Res* — 2007. — August. 1 67. — P. 7487–7494.
31. Тумов К.С., Киселевский М.В., Демидов Л.В., Сельчук В.Ю. и др. Внутривнутрибрюшинная биотерапия с использованием интерлейкина-2 и донорских ЛАК-клеток при метастатических асцитсах у больных раком яичников // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2011. — № 2. — С. 51–54.