

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Кит О.И., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю., Снежко А.В., Сагакянц А.Б., Аль-Хадж Н.К.М., Аверкин М.А., Златник Е.Ю., Ситковская А.О.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: mifodiy111@yandex.ru

Среди всех злокачественных опухолей колоректальный рак занимает третье место в мире по частоте и является одной из наиболее частых причин онкологической смертности. Основным методом лечения рака прямой кишки является хирургический, который часто дополняется лучевой и химиотерапией. Предоперационная лучевая терапия при злокачественных опухолях прямой кишки имеет ряд преимуществ. Во-первых, это снижение вероятности интраоперационной диссеминации. Во-вторых, большая чувствительность опухоли к облучению до операции. В-третьих, возможность увеличить число сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств на прямой кишке. Важно, что при предоперационной лучевой терапии радиоактивное излучение не повреждает анастомоз. Таким образом, проведение предоперационной лучевой терапии с химиотерапией стало стандартом лечения рака прямой кишки в странах Европы и России, поскольку оно продемонстрировало более высокие показатели эффективности и меньшую токсичность, чем послеоперационная. Применение антиангиогенных агентов (цитокинов) потенцирует эффекты ионизирующего излучения и уменьшает вероятность появления рецидива опухоли. Степень регресса опухоли после проведенного лечения можно оценить не только на тканевом и клеточном уровне, но и на молекулярном, в частности по изменениям ДНК в опухолевых клетках.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, неoadъювантное лечение, иммунотерапия, молекулярно-биологические маркеры.

COMBINED TREATMENT OF RECTAL CANCER, WITH USING PREOPERATIVE RADIATION THERAPY

Kit O.I., Kolesnikov E.N., Maksimov A.U., Snezhko A.V., Sagakyants A.B., Al-Haj N.K.M., Averkin M.A., Zlatnik E.Yu., Sitkovskaya A.O.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: mifodiy111@yandex.ru

Among all malignant tumors colorectal cancer ranks third in the world in frequency and is one of the most frequent causes of cancer mortality. The main method of treatment of rectal cancer is surgery, which is often supplemented by radiation and chemotherapy. Preoperative radiotherapy in malignant tumors of the rectum has a number of advantages. First, it reduces the likelihood of intraoperative dissemination. Secondly, there is a greater sensitivity of the tumor to radiation before surgery. Thirdly, the possibility to increase the number of sphincteric surgical interventions in the rectum. It is important that during preoperative radiation therapy, the radiation does not damage the anastomosis. Thus, preoperative radiotherapy with chemotherapy has become the standard treatment for rectal cancer in Europe and Russia, as it has demonstrated higher performance and lower toxicity than postoperative. The use of antiangiogenic agents (cytokines) potentiates the effects of ionizing radiation and reduces the likelihood of recurrence of the tumor. The degree of tumor regression after treatment can be evaluated not only at the tissue and cellular level, but also at the molecular level, in particular by changes in DNA in tumor cells.

Keywords: rectal cancer, radiation therapy, neoadjuvant treatment, immunotherapy, molecular biological markers

В настоящее время колоректальный рак является одной из ведущих патологий в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире [1-3]. Среди всех злокачественных опухолей колоректальный рак занимает третье место в мире по частоте. В 2015 г. в России был выявлен 589 341 случай злокачественных

новообразований, из которых 270 046 у пациентов мужского пола и 319 335 – у женского. В сравнении с 2014 г. прирост данного показателя составил 4,0%. Распространенность рака прямой кишки в России с 2005 по 2015 г. увеличилась с 70,5 до 101,8. При этом, по статистическим данным, летальность больных раком прямой кишки с 2005 по 2015 г. снизилась с 31,7 до 23,8%. Однако показатель запущенности (в поздних стадиях III, IV) при диагностике новообразований визуальных локализаций один из самых высоких при раке прямой кишки – 46,8% [4].

Основным методом лечения рака прямой кишки является хирургический, который может дополняться химиотерапевтическим и лучевым методом. В большинстве промышленно развитых стран при раке прямой кишки хирургическое вмешательство в качестве самостоятельного вида радикального лечения используется чаще, а именно в 54,7% наблюдений. Комбинированный или комплексный метод лечения используется реже, в 41,3% случаев [4-6].

Значительная положительная динамика результатов лечения больных колоректальным раком в последние десятилетия связана, прежде всего, с усовершенствованием методов хирургического лечения, разработкой и широким применением при выполнении оперативных вмешательств радикального объёма принципиальной хирургической техники тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), а также активным внедрением использования лучевой и химиотерапии в качестве дополнения к операции. В 1982 году Heald и соавт. продемонстрировали лучший онкологический результат, используя ТМЭ, что привело к локальным показателям рецидива ниже 5-10%, в настоящее время эта методика стала стандартным хирургическим подходом для лечения рака прямой кишки [7; 8].

На современном этапе при раке прямой кишки в клинической практике достаточно широко применяют различные способы и варианты лучевой терапии, как предоперационные, так и послеоперационные схемы лечения. В целом применение лучевой терапии позволяет в 2 раза уменьшить число местных рецидивов рака прямой кишки после хирургического вмешательства. Частота таковых рецидивов, без проведения радиотерапии, составляет 15-30%. По сообщениям многих авторов, проведение хирургического вмешательства радикального объёма после проведения предоперационного курса лучевой терапии способствует уменьшению частоты местных рецидивов и увеличению количества сфинктеросохраняющих операций [9]. Проведение предоперационной лучевой терапии в сочетании с химиотерапией стало стандартом лечения рака прямой кишки в странах Европы и в России, поскольку в исследованиях такие схемы лечения продемонстрировали высокие

показатели эффективности и менее выраженные проявления токсичности в сравнении со схемами, предусматривающими послеоперационное облучение. Неoadьювантное лучевое лечение позволило в 2 раза сократить частоту рецидивов в течение 5 лет наблюдения при раке прямой кишки, с 10,9 до 5,6%, а также увеличить число сфинктеросохраняющих операций [3; 10-12]. Адьювантная терапия при раке толстой кишки более сфокусирована на воздействии на отдаленные метастазы, в связи с тем что данное заболевание характеризуется более низкими показателями местного рецидива. Напротив, неoadьювантная терапия рака прямой кишки стадии II или стадии III часто включает в себя местное лечение, поскольку риск рецидива в данном случае является относительно высоким. Этот риск связан с непосредственной близостью прямой кишки к тазовым структурам и органам, отсутствием серозной оболочки, окружающей прямую кишку, что делает весьма вероятным распространение злокачественного процесса на соседние органы, а также техническими трудностями, связанными с ограниченными возможностями получения широкого хирургического поля при резекционных вмешательствах [13].

В сравнении с послеоперационной, предоперационная лучевая терапия при злокачественных опухолях прямой кишки имеет ряд преимуществ. Во-первых, после воздействия облучения отмечается выраженная девитализация клеток опухоли, которая значительно снижает вероятность их интраоперационной диссеминации. Во-вторых, до оперативного лечения клетки опухоли более оксигенированы и более чувствительны к облучению, чем после операции, так как выполнение последней неизбежно связано с пересечением крупных кровеносных сосудов, участвующих в том числе и в кровоснабжении непосредственно опухоли. В-третьих, достижение регрессии размеров опухоли, в том числе и за счёт уменьшения выраженности воспалительных изменений в прямой кишке и параректальной жировой клетчатке, позволяет увеличить техническую возможность выполнения сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств на прямой кишке. Немаловажно, что проведение предоперационной лучевой терапии исключает лучевое повреждение тонкой кишки, которая часто фиксируется в малом тазу после оперативного вмешательства. Наконец, при проведении неoadьювантной лучевой терапии воздействию облучения не подвергаются фрагменты кишечной трубки, участвующие в формировании межкишечного соустья, поскольку облученная ткань подвергается резекции, в то время как в случае использования схем послеоперационной лучевой терапии в зону воздействия неизбежно попадает анастомоз [14-16].

Большое число рандомизированных европейских исследований доказало клиническую эффективность предоперационной лучевой терапии в лечении рака прямой

кишки. Так, в исследовании EORTC частота местных рецидивов при применении предоперационной лучевой терапии составила 14%, в случае ее отсутствия – 28% ($p=0,003$). В Стокгольмском исследовании SRCSG, помимо снижения частоты рецидивов на 14% ($p<0,001$), выявлено увеличение безрецидивной выживаемости на 10% при применении предоперационной лучевой терапии (Stockholm Rectal Cancer Study Group, 1990). Кроме этого, в шведском исследовании SRCT продемонстрировано увеличение общей выживаемости больных на 10% [17]. Таким образом, проведенный метаанализ рандомизированных исследований по изучению предоперационной лучевой терапии в лечении РПК доказал снижение частоты рецидивов и увеличении 5-летней выживаемости [16].

Лучевая терапия является стандартом комбинированного лечения рака прямой кишки. Существует два вида лучевой терапии: пред- и послеоперационная. Наибольшее признание и распространение получило использование лучевой терапии перед хирургическим вмешательством [1]. В США в период времени с 2004 по 2011 г. доля больных, которые получали неoadъювантную лучевую терапию, увеличилась с 57 до 75%, а в доле больных с послеоперационной лучевой терапией наблюдалось снижение с 39 до 18% [18].

В настоящее время нет четкого стандарта неoadъювантного лечения. За последние два десятилетия европейскими учеными преимущественно предоперационная лучевая терапия для рака прямой кишки стадии II и III исследовалась чаще всего как короткий курс с высокой дозой на фракцию. В США при колоректальном раке начиная со II стадии заболевания чаще применяют предоперационную радиохимиотерапию. Данная терапия проводится в течение 5-6 недель, а операция выполняется через 6-10 недель после завершения лучевой терапии. Сочетание предоперационной лучевой терапии с введением 5-фторурацила и лейковорина (5-ФУ-ЛВ) часто приводит к резкому уменьшению размера опухоли. Доказано, что после предоперационной терапии у 50-60% пациентов снижается размер опухоли, при этом у 10-30% пациентов наблюдается полный патологический ответ [19-24].

Одним из нерешенных вопросов относительно предоперационной лучевой терапии рака прямой кишки является время осуществления операции. Хирург сталкивается с дилеммой: выбирать немедленную радикальную хирургическую операцию и прерывать возможный продолжающийся некроз и дальнейшую частичную регрессию опухоли или ожидать возможность полной регрессии опухоли и нехирургического лечения, но с риском значительно отсрочить необходимую радикальную операцию. Поэтому оценка результатов лечения пациентов с помощью отсроченной хирургической терапии имеет основополагающее значение для определения безопасности и потенциальных

положительных или отрицательных сторон этой стратегии лечения. В исследовании Lyon было показано оптимальное время для интервала между лучевой терапией и операцией (6-8 недель с конца предоперационного лучевой терапии). Для планирования резекции на более коротком или более длительном интервале после облучения могут существовать объективные причины. Большая опухоль, показывающая хороший ответ при оценке после лучевой терапии, может быть причиной отсрочки резекции, тогда как прогрессирующее заболевание требует своевременного хирургического вмешательства [25]. В целом для пациентов, получавших предоперационную лучевую терапию, большинство хирургов рекомендуют интервал от 5 до 12 недель после завершения полной дозы (45-50 Гр) до хирургической резекции, чтобы позволить пациенту оправиться после облучения [13]. Результаты исследований в фундаментальной онкологии, полученные в последние годы, дают возможность оценивать степень регресса опухоли не только на тканевом и клеточном уровне, но и на молекулярном, в том числе и по изменениям ДНК в опухолевых клетках [3].

Для исследования функционального состояния различных клеток используют метод ДНК-цитометрии, в основе которого лежит применение флуоресцентных ДНК-зондов. После проведения анализа с использованием данной методики мы получаем гистограммы, характеризующие распределение клеток по содержанию ДНК (плоидность), помимо этого, предоставляются сведения о доле клеток в различных фазах митотического цикла.

Измерение содержания ДНК проводят с использованием флуоресцентного красителя, который при связывании с ДНК демонстрирует его точное количество в той или иной клетке.

Содержание ДНК опухоли выражается в виде индекса ДНК (DI), который определяется как отношение между содержанием ДНК в опухолевых и нормальных диплоидных клетках.

Полученные результаты исследования содержания ДНК в опухолевых и нормальных диплоидных клетках показали, что лучевая терапия ингибирует злокачественный потенциал опухоли прямой кишки, что демонстрируется увеличением частоты опухолей с индексом ДНК до 1,5 в 1,2 раза, уменьшением частоты опухолей с индексом ДНК выше 1,5 на 10%, снижением доли опухолевых клеток в S-фазе клеточного цикла с $9,98 \pm 1,6$ до $6,4 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$), уменьшением пролиферативного индекса опухоли в 1,6 раза [3].

Клинический опыт показывает, что опухоль прямой кишки проявляет радиочувствительность не во всех случаях, что, несомненно, является ограничением в применении данного метода [3]. Описана значимость экспрессии апоптотических и антиапоптотических факторов p53, bcl-2, Вах, CD34. В работе Katsumata и соавт. (2003) было

показано, что апоптоз опухолевых клеток при колоректальном раке значительно ингибируется p21 и bcl-2, а Вах способствует его индукции [26].

Иммуногистохимическое исследование у пациентов с колоректальной аденокарциномой показало, что наличие экспрессии Вах свидетельствует о плохом прогнозе и высоком риске локального рецидива. Ядерное накопление p53 связано с лучшим локальным контролем после лучевой терапии [27].

Исследование CD34 в колоректальных аденомах и карциномах показало значительно более высокую экспрессию в основной группе при карциномах. Также, сравнивая колоректальные аденомы основной группы с неизменной тканью толстой кишки контрольной группы, обнаружили разницу в окрашивании данным антигеном: в первом случае экспрессия была выражена сильнее, чем в нормальной ткани. Экспрессия CD34 показала значительную корреляцию в аденомах с тяжелой дисплазией и аденомами большого размера (≥ 1 см). Это было достоверно связано с лимфоваскулярной инвазией и участием лимфатических узлов в колоректальной карциноме. Таким образом, количественная оценка среднего CD34 при колоректальной карциноме отражает степень опухолевого поражения и может прогнозировать участие лимфатических узлов и лимфо-сосудистую инвазию, в связи с чем может применяться как полезный дополнительный прогностический фактор [28].

Обнаружено, что лучевая терапия может быть использована для управления системной терапией [29]. Облучение может индуцировать экспрессию определенных генов, которые не участвуют в клеточном ответе на облучение, что в свою очередь может использоваться для усиления противоопухолевого ответа на иные виды лечения, такие как иммунотерапия, генная терапия или молекулярная целевая терапия. Вследствие этого лучевая терапия приводит к увеличенной экспрессии множества поверхностных рецепторов на различных клетках, в том числе экспрессии на измененных опухолевых клетках молекул главного комплекса гистосовместимости и опухолевых антигенов, на чем основан синергизм лучевой терапии с иммунотерапией.

Многочисленные исследования на опухолевых моделях показали, что применение антиангиогенных агентов потенцирует эффекты ионизирующего излучения, несмотря на некоторые противоречия общепринятому мнению о роли гипоксии как основного фактора радиорезистентности опухоли. Доказано, что к важным регуляторным факторам, контролирующим процессы ангиогенеза в опухоли, относятся в том числе и различные комплексы белковых молекул, относящихся к цитокинам.

Известно о роли некоторых цитокинов в развитии как химио-, так и радиорезистентности и позитивном эффекте использования иммуномодуляторов, влияющих на их продукцию при лучевой терапии онкологических заболеваний [30-32].

В настоящее время в комплексе с лучевой терапией для комбинированного лечения рака прямой кишки широкое применение нашли различные цитокиновые препараты. Рождественским Л.М. с соавт. (2015) показано на экспериментальной модели, что ингибирование экспрессии p53 с помощью цитокинового иммуномодулятора беталейкина дает возможность рассматривать его как один из радиомодификаторов [6; 33-35].

Существует опыт применения нового отечественного цитокинового препарата «Суперлимфа» для использования в комплексном лечении эпителиитов с положительным клиническим результатом [36]. В данное время этот препарат производится в лекарственной форме в виде суппозиторий, он может быть эффективным и при неoadъювантной лучевой терапии рака прямой кишки.

Таким образом, для решения задач, способствующих повышению эффективности лечения рака прямой кишки в плане использования лучевой терапии, обязательно нужно учитывать многочисленные механизмы, которые оказывают влияние на выживаемость клеток опухоли после облучения: регулирование репараций радиационных повреждений и клеточной гибели, влияние на клеточный митотический цикл и процессы клеточного обмена, в том числе энергетического, подавление опухолевого ангиогенеза.

Обследование больных на наличие у них перечисленных ранее пролиферативных, апоптотических показателей и факторов неоангиогенеза, а также изучение ряда данных иммунологического исследования способствовало бы проведению предварительного отбора больных для проведения лучевой терапии как в предоперационном, так и в послеоперационном режимах, а также уточнения механизмов радиорезистентности при раке прямой кишки [13].

Таким образом, применение в лечении рака прямой кишки предоперационного лучевого лечения в комбинации с химиотерапевтическим, в последующем дополненным адъювантным лечением цитокиновыми препаратами, может уменьшить вероятность развития рецидива злокачественного процесса.

Список литературы

1. Кит О.И. Проблема колоректального рака XXI века: достижения и перспективы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23. – №

3. – С. 65-71.
2. Колесников В.Е. Анализ иммунного статуса больных колоректальным раком после различных вариантов оперативного вмешательства / О.И. Кит [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 6 [Электронный ресурс]. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25733> (дата обращения: 20.04.2018).
3. Кит О.И. Клинико-морфологические эффекты предоперационной лучевой терапии крупным фракционированием дозы при раке прямой кишки / О.И. Кит [и др.] // Тюменский медицинский журнал. - 2016. - Т. 18. - № 2. - С. 39-44.
4. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Старинский В.В., Петрова Г.В. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. - 236 с.
5. Применение моноклональных антител-блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака с хирургическим удалением метастазов и без него / О.И. Кит [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2016. – № 21 (1-2). – С. 66-71.
6. Молекулярно-морфологические эффекты предоперационной лучевой терапии крупным фракционированием дозы при раке прямой кишки / О.И. Кит [и др.] // Молекулярная медицина. – 2017. - Т. 15, № 2. - С. 39-43.
7. Лапароскопические комбинированные оперативные вмешательства при метастатическом колоректальном раке / О.И. Кит [и др.] // Колопроктология. – 2015. – № 4 (54). – С. 19-23.
8. Gevorgyan Y., Kit O., Soldatkina N. et al. Possibilities of minimal invasive technologies combined with target therapy management of hepatic metastases of colorectal cancer. ASCO – 2014. e14620.
9. Сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки (результаты рандомизированного исследования) / Ю.А. Барсуков [и др.] // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 105-113.
10. Сравнительная характеристика ЦОК у больных колоректальным раком в зависимости от выбора оперативного вмешательства / О.И. Кит [и др.] // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. - 2016. - № 122. - С. 1065-1075.
11. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I. Detal. The TME trial after a median follow-up of 6 years increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma // Ann. Surg. – 2007. – 246. - P. 693.

12. Radu C., Berglund A., Pahlman L., Glimelius B. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer – a retrospective study // *Radiother. Oncol.* – 2008. – Vol. 87. – P. 343-349.
13. Кye B.-H., Cho H.-M. Overview of Radiation Therapy for Treating Rectal Cancer // *Annals of Coloproctology.* – 2014. – 30 (4). - P. 165-174. doi:10.3393/ac.2014.30.4.165.
14. Аджлуни М. Роль лучевой терапии как дополнительного метода лечения рака прямой кишки // *Международный медицинский журнал.* - 2002. - № 5. - С. 25–26.
15. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (обзор литературы) / В.В. Дворниченко [и др.] // *Сибирский онкологический журнал.* - 2009. - № 1 (31). - С. 72–75.
16. Camma C., Giunta M., Fiorica F. et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis // *JAMA.* – 2000. – 284. - P. 1008–1015.
17. Swedish Rectal Cancer Trial: improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – 336. - P. 980–987.
18. Abrams M.J. The Emerging Non-operative Management of Non-metastatic Rectal Cancer: A population Analysis / M.J. The Emerging Non-operative Management of Non-metastatic Rectal Cancer: A Population Analysis / M.J. Abrams, P.P. Koffer, K.L. Leonard et al. // *Anticancer Res.* – 2016. - Vol. 36. - N4-P. 1699-1702.
19. Bujko K., Rutkowski A., Chang G.J. et al. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – 19. – P. 801–808.
20. Park I.J., You Y.N., Agarwal A. et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer // *J. Clin Oncol.* – 2012. – 30. - P. 1770–1776.
21. Peeters K.C., van de Velde C.J., Leer J.W. et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients: a Dutch colorectal cancer group study // *J Clin Oncol.* – 2005. - 23. - P. 6199–6206.
22. Pollack J., Holm T., Cedermark B. et al. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function // *Dis Colon Rectum.* – 2006. – 49. - P. 345–352.
23. Silberfein E.J., Kattepogu K.M., Hu C.Y. et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – 17. - P. 2863–2869.
24. Smith K.D., Tan D., Das P. et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation // *Ann. Surg.* – 2010. – 251. - P. 261–264.

25. Sloothaak D.A., Geijsen D.E., van Leersum N.J. et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer // *Br J Surg.* – 2013. – 100. - P. 933–939.
26. Katsumata K., Sumi T., Tomioka H. et al. Induction of apoptosis by p53, bax, bcl-2, and p21 expressed in colorectal cancer // *Int J Clin Oncol.* – 2003. – 8 (6). - P. 352-356.
27. Giatromanolaki A., Sivridis E., Stathopoulos G.P. et al. Bax protein expression in colorectal cancer: association with p53, bcl-2 and patterns of relapse // *Anticancer Research.* – 2001. – 21 (1A). - P. 253-259.
28. Ban J. Qasim, Hussam H. Ali and Alaa G. Hussein. Immunohistochemical Expression of PCNA and CD34 in Colorectal Adenomas and Carcinomas Using Specified Automated Cellular Image Analysis System: A Clinicopathologic Study // *Saudi J Gastroenterol.* - 2012. - № 18 (4). - P. 268–276.
29. Гладилина И.А. Радиосенсибилизация лучевой терапии злокачественных новообразований // *Эффективная фармакотерапия.* - 2011. - № 22. - С. 46-53.
30. Патофизиологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки / А.А. Антушевич [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* - 2013. - № 3 (43). - С. 32-37.
31. Centurione L., Aiello F.B. DNA Repair and Cytokines: TGF- β , IL-6, and Thrombopoietin as Different Biomarkers of Radioresistance // *Frontiers in Oncology.* – 2016. – 6. - 175. doi:10.3389/fonc.2016.00175.
32. Di Maggio F.M., Minafra L., Forte G.I. et al. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment // *Journal of Inflammation (London, England).* - 2015. - 12, 14. doi:10.1186/s12950-015-0058-3.
33. Воробьева Н.Ю. Интерлейкин-1В способен снижать проявления отдаленных последствий пролонгированного воздействия низкоинтенсивного гамма-излучения // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* - 2015. - Т. 160, № 10. - С. 474-477.
34. Иммунотерапия колоректального рака: современное состояние и перспективы (обзор) / О.И. Кит [и др.] // *Современные технологии в медицине.* - 2017. - Т. 9, № 3. - С. 138-150.
35. Поиск противолучевых препаратов на модели пролонгированного облучения мышей с низкой мощностью дозы и оценка их влияния на экспрессию генов белков теплового шока / Л.М. Рождественский [и др.] // *Радиационная биология. Радиоэкология.* - 2015. - Т. 55, № 4. - С. 420.

36. Влияние малых доз ионизирующего излучения на отдельные показатели антиокислительной системы защиты и иммунный статус больных раком шейки матки / Е.М. Франциянц [и др.] // Вопросы онкологии. - 2002. - № 6. - С. 731.