

В. Милашене,
Г. Прасміцкене,
А. Бурнецік,
В. Норкене

Інститут онкології
Вільнюського університету,
Литва

Корекція імунної й антиоксидантної систем організму при променевої терапії хворих на рак прямої кишки III стадії

Correction of the immune and antioxidant systems
in patients with stage III rectal cancer during
radiation therapy

Цель работы: Изучение возможности коррекции иммунной и антиоксидантной систем организма при лучевой терапии (ЛТ) больных раком прямой кишки (РПК) III стадии биомодуляторами натурального происхождения.

Материалы и методы: Обследовали 35 пациентов с гистологически подтвержденным РПК III стадии. Облучение проводили стандартными фракциями по 2 Гр 5 дней в неделю, суммарная доза — 46–50 Гр. Во время ЛТ 15 больных не употребляли мед и цветочную пыльцу, 20 — получали в рационе питания данные продукты. Определение показателей иммунной и антиоксидантной систем больных в ходе лучевого лечения проводилось четыре раза: 1-е — перед началом ЛТ; 2-е — через 7 суток после ее начала; 3-е — 14 суток спустя после начала лечения и 4-е — после окончания ЛТ.

Результаты: Проведенные исследования клеточного иммунитета показали, что иммунный статус больных при проведении ЛТ характеризовался достоверно пониженным содержанием лейкоцитов, процентного и абсолютного количества лимфоцитов, CD_3^+ и CD_4^+ клеток уже после 7 дней лечения. Уменьшилось лишь абсолютное количество CD_8^+ , CD_{20}^+ , CD_{16}^+ клеток. Снизилась и активность CD_3^+ клеток на стимуляцию фитогемагглютинином. Концентрация продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (МДА) в ходе лучевой терапии возросла, в то время как активность антиоксидантного фермента каталазы (КАТ) почти не изменилась.

В нашем исследовании больные РПК второй группы на протяжении ЛТ в рационе питания употребляли цветочную пыльцу и мед. У этих пациентов большинство исследованных нами показателей клеточного иммунитета статистически достоверно не изменились. Наблюдалась лишь тенденция уменьшения абсолютного количества лимфоцитов, CD_3^+ , CD_4^+ клеток.

Следует отметить, что концентрация МДА у тех больных, которые во время ЛТ употребляли продукты пчеловодства, стала меньше.

Выводы: При ЛТ продукты пчеловодства оказывают положительное модуляционное воздействие на показатели клеточного иммунитета больных РПК. У последних ЛТ вызывает увеличение концентрации продукта ПОЛ — МДА в сыворотке крови. Рацион питания больных РПК во время ЛТ целесообразно дополнять цветочной пыльцой в сочетании с медом.

Ключевые слова: лучевая терапия, иммунная и антиоксидантная системы, рак прямой кишки, мед и пыльца.

Objective: To evaluate the impact of honey and pollen on the immune and antioxidant systems in patients with stage III rectal cancer during radiation therapy.

Material and Methods: This study involved 35 patients with histologically confirmed stage III colorectal cancer. Twenty patients used honey and pollen during radiation therapy (RT), 15 patients did not use bee products. In order to investigate RT-induced attenuation of cell immune response, total leucocyte, lymphocyte, count CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , CD_{20} subsets and lymphoblast transformation induced by phytohemagglutinin (PHA) were measured in vitro. Percentage count of CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , CD_{20} lymphocyte subpopulations were investigated using immunofluorescence method.

The level of lipid peroxidation product, malonic dialdehyde (MDA), and activity of antioxidant protection enzyme, catalase (CAT), were studied in patients with rectal cancer. MDA concentration was determined with tiobarbituric acid test using spectrophotometry. CAT activity was evaluated according to formation of colour complex of hydrogen peroxide with ammonium molybdate.

Venous blood of cancer patients was tested 2 days before radiation therapy (analysis 1), 7 days after beginning of radiotherapy (analysis 2) and 14 days after beginning of radiotherapy (analysis 3) and after the end of radiotherapy (analysis 4).

Results: The immune response was impaired in patients with malignancy, and radiation therapy could exacerbate cancer induced attenuation of immune response. The findings of our investigations showed that during radiation therapy the amount of leucocytes significantly decreased (by 22 %). Percentage and absolute number of total lymphocytes decreased by 24 % and 40 %, respectively. The amount of lymphocytes subsets CD_3^+ decreased by 14 %, 44 % and CD_4^+ — by 12 %, 60 %, respectively, in the peripheral blood after 7 days of radiation therapy. Not only the lymphocyte count but also the in vitro lymphocyte stimulation response to mitogen PHA decreased by 25 %.

Lipid peroxidation (MDA) was observed to be higher in the blood serum of patients during RT. The changes of catalase activity were insignificant. However, RT did not change significantly the number of lymphocytes and its subsets in the peripheral blood of the patients who used honey and pollen. Lipid peroxide level (MDA) decreased in the blood serum of colorectal cancer patients applying honey and pollen during RT in comparison with MDA level obtained in patients treated only by RT.

Conclusion: Using honey and pollen positive by influences the immune and antioxidant systems of the patients with stage III rectal cancer during radiation therapy.

Key words: radiation therapy, immune and antioxidant systems, rectal cancer, honey and pollen.

За різних патологій, зокрема й онкологічних захворювань, ушкоджуються біологічні системи організму. У хворих на рак часто спостері-

гається придушення функцій імунної системи [1], що супроводжується зменшенням проліферації Т-лімфоцитів [2], зміною передачі

міжклітинних сигналів молекулами цих клітин [3], зменшенням співвідношення імунорегуляторних клітин (CD_4^+ / CD_8^+) [4], а також дефіцитом продукції цитокінів [5].

У онкологічних хворих спостерігають і порушення антиоксидантної системи, зумовлені інтенсифікацією процесу вільнорадикального окиснення ліпідів. Порушення балансу між утворенням і видаленням перекисів ліпідів призводить до їх надлишкового накопичування, тобто до розвитку оксидантного стресу [6].

Відповідно до даних літератури, порушення імунної й антиоксидантної систем корелюють з прогресуванням раку та зменшенням виживаності [7, 8]. З іншого боку, специфічне лікування (радіо-, хемотерапія) раку ще більше обтяжує порушення захисних систем організму, які вже існують. Таким чином, при специфічному лікуванні раку необхідно коригувати діяльність як імунної, так і антиоксидантної систем організму хворого. З цією метою застосовують біомодулятори [9, 10]. Останнім часом особливу увагу науковців привертають різні продукти натурального походження, зокрема мед і пилок квітів. Біологічно активні властивості останнього зумовлені збалансованим складом таких речовин: каротиноїдів, ефірів, жирних кислот, стероїдів, вітамінів А, В, D, E, F, С, РР та амінокислот. Однак варто зауважити, що згадувані продукти бджолярства не дуже популярні в онкології і дані щодо їх використання майже відсутні. Тому метою нашої роботи стало вивчення можливості коригування імунної й антиоксидантної систем організму у хворих на рак прямої кишки (РПК) III стадії при променевої терапії (ПТ) біомодуляторами натурального походження.

Методика дослідження

У дослідження включили 35 пацієнтів віком 45–65 років з гістологічно підтвердженим діагнозом рак прямої кишки (РПК) III стадії. На початку післяопераційної ПТ рівень еритроцитів становив $3,5 \times 10^9$ /л, гемоглобін — більше 110 г/л і тромбоцитів — більше 180×10^9 /л. Під час проведення ПТ 15 хворих не вживали мед і пилок квітів (I група), 20 — споживали дані продукти (II група). До відповідних груп пацієнтів відбирали за номерами історій хвороби: з їх парними номерами — у групу II, з непарними — в групу I.

Пилок квітів хворі отримували двічі на день по 7 г, мед — тричі по 20 г. Хемічний склад і відповідність вимогам стандартів даних продуктів контролювала лабораторія Центру харчування Литви. Показники імунної

й антиоксидантної систем хворих у процесі ПТ оцінювали 4 рази: 1-й — перед початком ПТ; 2-й — за 7 днів після початку лікування; 3-й — через 14 днів від початку ПТ; 4-й — по її завершенні.

Зазвичай ПТ починали за 3–4 тижні після операції. Опромінювання виконували стандартними фракціями по 2 Гр 5 днів на тиждень, сумарна осередкова доза — 45–50 Гр. У клінічний об'єм опромінювання мезоректуму включали післяопераційне ложе та регіонарні лімфатичні вузли. Променевий вплив здійснювали лінійним прискорювачем Saturne-43 випромінюванням з енергією 25 МеВ, застосовуючи конформну техніку опромінювання трьома полями з клинами та багатополюстковою діафрагмою.

Показники клітинного імунітету.

Кількість лейкоцитів, гранулоцитів, лімфоцитів підраховували на апараті CELL-DYN 1700, основні субпопуляції лімфоцитів: CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{20}^+ , CD_{16}^+ , визначали методом непрямої імуофлуоресценції за допомогою моноклональних антитіл (Becton Dickinson, GmbH Germany) до диференційованих антигенів лімфоцитів. Функціональну активність лімфоцитів визначали з відповіді на стимуляцію фітогемаглютиніном (показник реакції бласттрансформації лімфоцитів — РБЛ).

Показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи.

Пероксидаційний стан хворих оцінювали за концентрацією продукту ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові, а стан антиоксидантної системи — за активністю ензиму каталази (КАТ). Концентрацію МДА встановлювали спектрометрично тестом з тіобарбітуровою кислотою [11], а активність КАТ — за утворенням комплексу перекису водню з амонію молібдатом [12].

Статистичний аналіз.

Отримані щодо імунної та антиоксидантної систем показники обробляли за допомогою статистичного програмного пакета SAS. Відмінності між середніми величинами в дослідженнях оцінювали за допомогою парної моделі t-тесту. Порівнювали результати, отримані у 1-му дослідженні, з даними 2, 3, 4-го досліджень (1–2; 1–3; 1–4). При статистичній обробці показників антиоксидантної системи порівнювали й середні величини I і II груп хворих. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження клітинного імунітету (табл. 1) показали, що при виконанні ПТ у 1-ї групи хворих на 22 % вірогідно зменшилася кількість лейкоцитів і відсотковий вміст загального пулу лімфоцитів — на 24 % та абсолютний — на 40 %. Вже після 7 днів лікування знизився й відсотковий вміст клітин CD_3^+ (на 14 %), і абсолютний (на 44 %), і клітин CD_4^+ (на 12 та 60 % відповідно) (2-ге дослідження). Що ж стосується клітин CD_8^+ , CD_{20}^+ , CD_{16}^+ , то зросла тільки їх абсолютна кількість. Відсоткова величина цих показників під час лікування не змінилася. В процесі 2-го дослідження вірогідно зменшився (на 25 %) і показник активності клітин CD_3^+ (РБЛ) (див. табл. 1). Таким чином,

Показники клітинного імунітету при ПТ хворих на РПК (група I)
The parameter of cellular immunity at radiation therapy of the patients with rectal cancer (group 1)

Показник	Дослідження*				р			
	1-ше	2-ге	3-тє	4-те	1-2	1-3	1-4	
Загальна кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /л	7,20 ± 0,54	5,60 ± 0,47	4,30 ± 0,30	4,50 ± 0,41	0,003	0,004	0,009	
Гранулоцити	%	63,0 ± 3,3	70,0 ± 2,5	71,0 ± 3,5	69,0 ± 4,5	0,02	0,06	0,06
	10 ⁹ /л	4,60 ± 0,50	3,90 ± 0,52	3,0 ± 0,9	4,0 ± 0,7	0,2	0,1	0,1
Лімфоцити	%	29,0 ± 2,7	22,0 ± 2,5	14,0 ± 1,8	17,0 ± 1,9	0,006	0,001	0,002
	10 ⁹ /л	2,0 ± 0,23	1,20 ± 0,11	0,60 ± 0,09	0,80 ± 0,13	0,001	0,001	0,001
CD ₃ ⁺ клітини	%	57,0 ± 1,4	49,0 ± 1,0	48,0 ± 1,2	47,0 ± 2,6	0,001	0,001	0,001
	10 ⁹ /л	1,10 ± 0,14	0,60 ± 0,06	0,30 ± 0,07	0,40 ± 0,11	0,003	0,002	0,002
CD ₄ ⁺ клітини	%	26,0 ± 1,7	23,0 ± 1,2	21,0 ± 1,4	19,0 ± 2,5	0,01	0,04	0,05
	10 ⁹ /л	0,50 ± 0,05	0,20 ± 0,02	0,10 ± 0,03	0,20 ± 0,05	0,003	0,001	0,01
CD ₈ ⁺ клітини	%	28,0 ± 1,0	27,0 ± 1,2	29,0 ± 0,8	28,0 ± 1,1	0,1	0,6	0,8
	10 ⁹ /л	0,60 ± 0,08	0,30 ± 0,04	0,20 ± 0,04	0,20 ± 0,06	0,002	0,01	0,02
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺		0,90 ± 0,08	0,90 ± 0,08	0,70 ± 0,05	0,70 ± 0,07	0,8	0,1	0,1
CD ₂₀ ⁺ клітини	10 ⁹ /л	14,0 ± 0,8	15,0 ± 0,7	16,0 ± 1,4	12,0 ± 2,7	0,4	0,3	0,3
	%	0,30 ± 0,05	0,20 ± 0,01	0,10 ± 0,02	0,10 ± 0,04	0,03	0,03	0,03
CD ₁₆ ⁺ клітини	10 ⁹ /л	23,0 ± 1,3	24,0 ± 1,5	26,0 ± 1,7	21,0 ± 4,6	0,5	0,3	0,7
	%	0,40 ± 0,05	0,30 ± 0,03	0,20 ± 0,03	0,20 ± 0,08	0,03	0,02	0,02
РБЛ, %		36,0 ± 3,1	27,0 ± 1,6	26,0 ± 2,6	23,0 ± 3,6	0,03	0,02	0,03

Примітка. Тут і далі: * — 1-ше дослідження проведено перед променевим лікуванням; 2-ге — за 5–7 днів після ПТ; 3-тє — після 14 днів променевого лікування; 4-те — по завершенні курсу ПТ.

при впливі ПТ на організм погіршується більшість показників клітинного імунітету хворих на РПК. Про таке явище згадується і в літературі [13].

Останнім часом широко використовують термін «оксидативний стрес», механізми якого зумовлюються змінами реакцій вільних радикалів.

Гіперпродукція останніх та ослаблення захисних систем організму призводять до ушкодження всіх компонентів клітини: білків, ліпідів, білків нуклеїнових кислот, вуглеводів; унаслідок цього зазнають серйозних розладів клітинний метаболізм і структури [14–16]. У табл. 2 наведено дані про зміни перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи хворих на РПК перед ПТ і в процесі лікування. Концентрація продукту ПОЛ — МДА в процесі ПТ збільшувалася, тоді як активність КАТ залишалася майже незмінною. В літературі наводяться вельми суперечливі дані щодо змін активності КАТ в онкологічних хворих після ПТ. На думку деяких дослідників [16, 17],

Таблиця 2

Зміни концентрації продукту ПОЛ — МДА й активності КАТ у сироватці крові хворих на РПК у процесі променевої терапії (група I)
The changes of concentration of MDA (a product of lipid peroxidation) and catalase activity in the blood serum of rectal cancer patients at radiation therapy (group 1)

Показник	Дослідження *	Середня величина та її стандартна похибка	р
МДА, нмоль/мл	1	10,6 ± 3,7	0,05
	2	13,0 ± 4,5	
	1	10,9 ± 4,0	0,10
	3	14,2 ± 6,0	
	1	9,8 ± 3,2	0,20
	4	13,3 ± 4,6	
КАТ, нмоль/л/хв	1	23,5 ± 5,0	> 0,05
	2	23,0 ± 4,7	
	1	23,2 ± 3,8	> 0,05
	3	23,4 ± 6,3	
	1	23,2 ± 4,6	0,08
	4	27,1 ± 5,7	

при підвищенні концентрації МДА активність КАТ знижується, однак, як вважають інші автори [18, 19], із збільшенням концентрації МДА зростає й активність КАТ. Напевно, такі відмінності зумовлені загальним станом хворого та ступенем поширеності пухлинного процесу.

Таким чином, при впливі ПТ на організм хворих на РПК погіршуються показники як імунної, так і антиоксидантної систем організму через те, що в процесі лікування деякою мірою ушкоджуються й нормальні клітини. Тому корекція зазначених систем при ПТ становить актуальну й важливу проблему.

З цією метою застосовують різні фармакологічні імуномодулятори [20], зокрема натуральні лікарські рослини. Їх використання надзвичайно доцільне, бо присутні в таких рослинах біологічні речовини за структурою близькі до організму людини і тому краще засвоюються пацієнтами.

В нашому дослідженні група хворих на РПК (група II) в процесі ПТ отримувала в раціоні харчування пилки квітів і мед. Як показано в табл. 3, у них при ПТ статистично вірогідно не змінилися більшість досліджених нами показ-

ників клітинного імунітету. Спостерігалася лише тенденція до зменшення абсолютної кількості лімфоцитів клітин CD_3^+ , CD_4^+ .

У табл. 4 подано порівнювальні дані про зміни концентрації продукту ПОЛ — МДА й активності КАТ у сироватці крові хворих групи I, які в процесі ПТ не отримували продуктів бджолярства, і пацієнтів групи II, що їх споживали. Слід зауважити, що в останніх дещо зменшувалася концентрація МДА.

Таким чином, досвід доводить, що споживання в процесі ПТ пилки квітів і меду зменшує токсичний вплив лікування на імунну й антиоксидантну системи хворого. За даними літератури, неадекватне застосування імуномодуляторів може сприяти прискоренню пухлинного росту [21], тому важливо підібрати адекватне лікування.

Невідповідна стимуляція параметрів імунної системи хворого може призвести до небажаних явищ. Спостережуваний нами ефект впливу пилки квітів у поєднанні з медом на показники клітинного імунітету ПОЛ можна визначити як позитивну дію даних продуктів на антиоксидантну систему хворих на РПК при ПТ.

Таблиця 3

Показники клітинного імунітету хворих на РПК, які в процесі ПТ вживали мед і пилки квітів (II група)
The parameter of cellular immunity in patients with rectal cancer who used honey and pollen during RT (group 2)

Показник	Дослідження*				p			
	1-ше	2-ге	3-тє	4-те	1-2	1-3	1-4	
Загальна кількість лейкоцитів, $10^9/л$	$6,10 \pm 0,52$	$5,60 \pm 0,60$	$4,3 \pm 0,9$	$4,8 \pm 0,6$	0,25	0,07	0,30	
Гранулоцити	%	$59,0 \pm 3,1$	$61,0 \pm 2,4$	$63,0 \pm 2,8$	$63,0 \pm 2,7$	0,4	0,2	0,2
	$10^9/л$	$3,60 \pm 0,56$	$3,40 \pm 0,30$	$2,80 \pm 0,30$	$3,0 \pm 0,30$	0,34	0,23	0,23
Лімфоцити	%	$29,0 \pm 2,3$	$27,0 \pm 1,9$	$24,0 \pm 2,3$	$21,0 \pm 6,1$	0,18	0,16	0,25
	$10^9/л$	$1,70 \pm 0,16$	$1,50 \pm 0,15$	$1,10 \pm 0,17$	$1,0 \pm 0,23$	0,06	0,06	0,08
CD_3^+ клітини	%	$59,0 \pm 1,3$	$60,0 \pm 1,7$	$56,0 \pm 2,9$	$57,0 \pm 4,2$	0,49	0,44	0,40
	$10^9/л$	$1,0 \pm 0,10$	$0,90 \pm 0,10$	$0,70 \pm 0,10$	$0,60 \pm 0,20$	0,06	0,07	0,12
CD_4^+ клітини	%	$31,0 \pm 1,8$	$29,0 \pm 1,1$	$28,0 \pm 2,1$	$26,0 \pm 3,5$	0,21	0,74	0,19
	$10^9/л$	$0,50 \pm 0,06$	$0,40 \pm 0,05$	$0,30 \pm 0,09$	$0,30 \pm 0,09$	0,08	0,09	0,09
CD_8^+ клітини	%	$27,0 \pm 1,0$	$29,0 \pm 1,2$	$27,0 \pm 1,2$	$27,0 \pm 3,6$	0,26	0,62	0,75
	$10^9/л$	$0,50 \pm 0,06$	$0,50 \pm 0,05$	$0,30 \pm 0,10$	$0,30 \pm 0,10$	0,12	0,10	0,23
CD_4^+/CD_8^+		$1,10 \pm 0,10$	$1,0 \pm 0,10$	$1,10 \pm 0,12$	$1,10 \pm 0,12$	0,20	0,75	0,23
CD_{20}^+ клітини	%	$13,0 \pm 0,9$	$15,0 \pm 1,1$	$14,0 \pm 1,2$	$12,0 \pm 2,5$	0,26	0,87	0,73
	$10^9/л$	$0,20 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$	0,93	0,09	0,08
CD_{16}^+ клітини	%	$24,0 \pm 1,0$	$24,0 \pm 1,2$	$21,0 \pm 1,7$	$18,0 \pm 4,0$	0,7	0,13	0,1
	$10^9/л$	$0,40 \pm 0,15$	$0,30 \pm 0,10$	$0,30 \pm 0,10$	$0,30 \pm 0,10$	0,1	0,1	0,1
РБЛ, %		$34,0 \pm 2,4$	$30,0 \pm 1,7$	$31,0 \pm 1,5$	$33,0 \pm 1,5$	0,1	0,2	0,1

Таблиця 4

Порівняльні показники концентрації МДА й активності КАТ у сироватці крові хворих на РПК, які в процесі ПТ отримували продукти бджолярства (група II) та які їх не вживали (група I)
Comparison of MDA concentration and CAT activity in the blood serum of patients with rectal cancer who used bee products (group 2) and did not use them (group 1) during RT

Показник	Група	Дослідження *	Середня величина та її стандартна похибка	p
МДА, нмоль/мл	I	1	10,6 ± 3,7	> 0,05
	II		11,2 ± 5,3	
	I	2	13,0 ± 4,5	> 0,05
	II		10,8 ± 4,7	
	I	3	14,2 ± 6,0	0,06
	II		8,6 ± 3,8	
	I	4	13,3 ± 4,6	0,05
	II		5,2 ± 1,9	
КАТ, нмоль/л/хв	I	1	23,5 ± 5,0	> 0,05
	II		26,0 ± 14,8	
	I	2	23,0 ± 4,8	> 0,05
	II		22,4 ± 10,8	
	I	3	23,4 ± 6,3	> 0,05
	II		22,2 ± 11,9	
	I	4	27,1 ± 5,7	0,009
	II		11,9 ± 2,3	

ВИСНОВКИ

1. Встановлено позитивний модуляційний вплив продуктів бджолярства на показники клітинного імунітету при ПТ хворих на РПК.

2. Променева терапія викликає збільшення концентрації продукту ПОЛ — МДА в сироватці крові хворих на РПК, що не отримували продукти бджолярства, порівняно з групою пацієнтів, які в процесі ПТ їх споживали.

3. Раціон харчування хворих на РПК під час ПТ доцільно доповнювати пиломком квітів у поєднанні з медом.

Література

- Kiessling R., Wasserman K., Horiguchi S. et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 1999. — Vol. 48. — P. 353–362.
- Kiessling R., Kono K., Petersson M., Wasserman K. // *Springer Semin. Immunopathol.* — 1996. — Vol. 18. — P. 227–242.
- Bukowski R.M., Rayman P., Uzzo R. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 1996. — Vol. 4. — P. 2337–2347.
- Marnett L.J. // *Carcinogenesis.* — 2000. — Vol. 21, № 3. — P. 361–370.

- Heriot A.G., Marriott J.B., Cookson S. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 82. — P. 1009–1012.
- Oberley T.D. // *Am. J. of Pathol.* — 2002. — Vol. 160. — P. 403–408.
- Kuss I., Saito T., Johnson J.T., Whiteside T.L. // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 5. — P. 329–334.
- Reichert T.E., Day R., Wagner E.M., Whiteside T.L. // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 5344–5347.
- Wei H.B., Wang J.F., Chen G.H. // *Ai. Zheng.* — 2003. — Vol. 22, № 2. — P. 202–205.
- Li X., Hill K.E., Burk R.F., May J.M. // *FEBS Lett.* — 2001. — Vol. 508. — P. 489–492.
- Конюхова С.Г., Дубикайтис А.Ю., Шабуневич Л.В. и др. // *Бюл. експерим. биол. и мед.* — 1989. — № 5. — С. 557–559.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // *Лаб. дело.* — 1988. — № 1. — С. 16–19.
- Santin A.D., Bellone S., Palmieri M. et al. // *J. Radiol. Oncol. Phys.* — 2002. — Vol. 1–54, № 5. — P. 1345–1355.
- Mates M. // *Toxicol.* — 2001. — Vol. 163, № 2–3. — P. 219.
- Miyamoto Y., Koh Y.H., Park Y.S. et al. // *Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 384. — P. 567–574.
- Punnonen R., Ahotupa M., Asiashi K. et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 120. — P. 375–377.
- Didziapetriene J., Narbutiene G., Sukeliene D. et al. // *Medicina.* — 2000. — Vol. 36. — P. 865–871.
- Bolzan A.D., Bianchi M.S., Bianchi N.O. // *The Cancer J.* — 1993. — Vol. 6. — P. 142–146.
- Hristozov D., Gadjeva V., Vlaykova T., Dmitrov G. // *Arch. Physiol. Biochem.* — 2001. — Vol. 4. — P. 3331–3336.
- Malmberg K.J., Lenkei R., Petersson M. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1772–1778.
- Кадагидзе З.Г. *Иммунотерапия в онкологии: Матер. V Рос. онкол. конф.* — М., 2001. — С. 20–24.

Надходження до редакції 22.04.2004.

Прийнято 04.10.2004.

Адреса для листування:
Арвідас Бурнецькіс,
Інститут онкології Вільнюського університету Литви,
Сантараškю, 1, Вільнюс, 2040, Литва