



## УРОВЕНЬ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНОЙ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

И. А. Горошинская, А. П. Меньшенина<sup>✉</sup>, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева,  
Т. И. Моисеенко, Е. В. Вереникина, Л. А. Немашкалова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ [anna.menshenina.00@mail.ru](mailto:anna.menshenina.00@mail.ru)

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить уровень альбумина и эндогенной интоксикации у больных местно-распространенным раком шейки матки на фоне проведения иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной.

**Материал и методы.** В исследование были включены 27 больных распространенным раком шейки матки (РШМ), распределенных на 3 группы: 1) больные, получавшие дендритно-клеточную вакцину (ДКВ) на фоне первичного химио-лучевого лечения; 2) больные с прогрессированием заболевания, которым ДКВ вводили на фоне второй линии химиотерапии; 3) генерализованные больные с противопоказаниями для химио-лучевого лечения получали только ДКВ. В качестве группы сравнения исследовали показатели у 20 здоровых женщин. Во всех группах изучены: уровень молекул средней массы (МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub>), общая и эффективная концентрации альбумина (ОКА и ЭКА), индекс токсичности (ИТ), характеризующий сорбционную способность альбумина, и коэффициент интоксикации (КИ), отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов.

**Результаты.** Исходное увеличение МСМ наблюдалось у всех больных. Уровень МСМ<sub>254</sub> был наиболее высоким в группе больных с прогрессированием заболевания. До начала лечения у первичных больных и больных с прогрессирующими формами РШМ ИТ был повышен в 1,7 и 2,2 раз, а после ПХТ (без ДКВ) увеличение достигло 2,6 и 3,8 раз. В 3 группе ИТ был повышен в 4 раза, а КИ – в 2,5 раза и был выше, чем в 1 группе на 81 %. У первичных больных ИТ после 6 и 7 ДКВ не отличался от доноров здоровых женщин, а КИ повышался на этапах лечения, что было связано с накоплением МСМ<sub>254</sub> из-за распада опухолевых масс именно у этих больных, и нормализовался после 7 ДКВ. У больных во 2 и 3 группах КИ снижался практически после каждого сеанса ДКВ. При этом проведение 4 и более ДКВ способствовало восстановлению функциональной активности альбумина и нормализации содержания МСМ.

**Заключение.** Введение ДКВ (не менее 7–8 сеансов) больным РШМ на фоне противоопухолевого лечения или в моно-режиме приводит к снижению уровня эндотоксикоза и восстановлению детоксикационной способности альбумина.

### Ключевые слова:

рак шейки матки, дендритно-клеточная вакцина, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, индекс токсичности, коэффициент интоксикации

### Для корреспонденции:

Меньшенина Анна Петровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: [anna.menshenina.00@mail.ru](mailto:anna.menshenina.00@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>

SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Scopus Author ID: 57191983118

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Горошинская И. А., Меньшенина А. П., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Немашкалова Л. А. Уровень эндотоксикоза при иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной больных распространенным раком шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2022; 9 (2): 34–49. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-3>

Статья поступила в редакцию 29.07.2021; одобрена после рецензирования 29.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Горошинская И. А., Меньшенина А. П., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Немашкалова Л. А., 2022

## ENDOTOXEMIA IN IMMUNOTHERAPY WITH DENDRITIC CELL VACCINE IN PATIENTS WITH ADVANCED CERVICAL CANCER

I. A. Goroshinskaya, A. P. Menshenina✉, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, T. I. Moiseenko, E. V. Verenikina, L. A. Nemashkalova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ [anna.menshenina.00@mail.ru](mailto:anna.menshenina.00@mail.ru)

### Abstract

**Purpose of the study.** Assessment of albumin and endogenous intoxication levels in patients with locally advanced cervical cancer receiving immunotherapy with dendritic cell vaccine.

**Materials and methods.** The study included 27 patients with advanced cervical cancer (CC) divided into 3 groups: 1) patients receiving dendritic cell vaccine (DCV) during primary chemoradiation treatment; 2) patients with the disease progression receiving DCV during second-line chemotherapy; 3) patients with advanced disease with contraindications for chemo-radiation treatment receiving DCV only. The comparison group included 20 healthy women. All groups were tested for levels of medium-weight molecules ( $MWM_{254}$  and  $MWM_{280}$ ), total and effective concentrations of albumin (TCA and ECA), toxicity index (TI) characterizing the sorption capacity of albumin, and the coefficient of intoxication (CI) reflecting the balance between the accumulation and binding of toxic ligands.

**Results.** Initial elevation of MWM was observed in all patients. Levels of  $MWM_{254}$  were the highest in patients with progression. TI in patients with primary and progressive CC was increased before the treatment by 1.7 and 2.2 times, and after CT (without DCV) – by 2.6 and 3.8 times. In group 3, TI was increased by 4 times, and CI by 2.5 times, being 81 % higher than in group 1. In primary patients, TI after 6 and 7 DCVs was similar to the normal values, and CI was increased during the treatment because of the accumulation of  $MWM_{254}$  due to disintegration of tumor masses in these patients, and then it was normalized after 7 DCVs. CI in patients of groups 2 and 3 decreased after each DCV session. 4 and more DCVs restored the functional activity of albumin and normalized the MWM content.

**Conclusion.** Administration of DCV (at least 7–8 sessions) in CC patients receiving anticancer treatment or as monotherapy decreases endotoxemia and restores detoxification capacity of albumin.

### Keywords:

cervical cancer, dendritic cell vaccine, endogenous intoxication, medium-weight molecules, toxicity index, coefficient of intoxication

### For correspondence:

Anna P. Menshenina – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the department of tumors of reproductive organs National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: [anna.menshenina.00@mail.ru](mailto:anna.menshenina.00@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>

SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Scopus Author ID: 57191983118

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Goroshinskaya I. A., Menshenina A. P., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Moiseenko T. I., Verenikina E. V., Nemashkalova L. A. Endotoxemia in immunotherapy with dendritic cell vaccine in patients with advanced cervical cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 34–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-3>

The article was submitted 29.07.2021; approved after reviewing 29.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

По данным Международного агентства по изучению рака, в 2020 г. впервые зарегистрированы 604 000 случая рака шейки матки (РШМ), а 342 000 больных умерли от этого заболевания [1]. В России стандартизированный показатель заболеваемости раком шейки матки в 2019 г. составил 15,4 на 100 тысяч населения, что соответствует 17 221 случаю [2]. В течение последнего десятилетия отмечен рост заболеваемости раком шейки матки в возрастной группе 20–40 лет практически вдвое (41,2 % среди всех возрастных групп) [3; 4]. По оценкам экспертов, при таких тенденциях к 2029–2033 гг., число новых случаев РШМ в России может достигать 22 100, а число смертей от этого заболевания – 10 500 [5].

В течение многих лет лечение злокачественных опухолей фокусировалось на самостоятельном или комбинированном воздействии хирургии, химиотерапии и лучевой терапии. Однако по мере углубления знаний о возможностях иммунной системы в борьбе против рака начали развиваться методы лечения, использующие систему иммунитета против злокачественных опухолей. В настоящее время иммунотерапия является одним из наиболее перспективных направлений в лечении злокачественных новообразований. Прогрессирующая опухоль вызывает серьезные изменения в иммунном ответе, с которыми самостоятельно организм больного не справляется, и включение иммуномодуляторов в комплекс лечения онкологических больных является оправданным. В современной онкологии значительно расширилась роль иммунологии, которая предоставляет новые методы диагностики, мониторинга и лечения рака, а также коррекции осложнений стандартного лечения. В основе новой стратегии лечения рака заложен принцип «комплементарной онкотерапии», который подразумевает взаимоусиливающее лечебное действие существующих традиционных и иммунологических методов лечения с учетом этиопатогенетической значимости каждого метода [6; 7].

Дендритные клетки (ДК) – специфические антиген-презентирующие клетки, которые функционируют как связующее звено между врожденными и адаптивными факторами иммунной системы. Обычно в организме ДК представлены в относительно небольшом количестве, преобладают в лимфоузлах, поскольку их главная функция – презентация антигенов Т-лимфоцитам [8].

Дендритно-клеточная вакцина – это дендритные клетки, выращенные в культуре мононуклеаров периферической крови больного со стимуляцией их созревания, нагруженные антигенами *ex vivo*, полученный клеточный продукт вводится пациенту [9].

Особым видом противоопухолевых вакцин являются вакцины на основе дендритных клеток. На сегодняшний день в онкологических центрах мира

созданы более 60 дендритноклеточных вакцин против рака, большинство из которых проходят доклинические или клинические испытания [10]. В России получено разрешение Минздрава на использование дендритно-клеточной вакцины на основе раково-тестикулярных антигенов для лечения метастатического рака молочной железы и сарком мягких тканей, а также вакцины на основе дендритных клеток, активированных опухолью *in vivo* при меланоме [11]. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) ведутся активные исследования по разработке и применению дендритно-клеточных вакцин для иммунотерапии меланомы кожи, колоректального рака, рака яичников, рака почки, рака молочной железы, рака легкого, герминогенных опухолей, уротелиального рака, саркомы мягких тканей и остеогенной саркомы, гормонрезистентного рака простаты, рака желудка, поджелудочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи [12]. В ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону) (при поддержке гранта «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунологии в персонализированном лечении больных при злокачественных опухолях гениталий» МК-4427.2014.7) разработана и применена в лечении больных местно-распространенными и генерализованными формами рака шейки матки дендритно-клеточная вакцина из мононуклеарных клеток с антигенной нагрузкой лизатом культуры HeLa [13].

Клиническая эффективность разработанного метода лечения может быть связана в значительной мере с биохимическими изменениями, выявляемыми в крови пациентов в динамике проводимой терапии. При использовании любого нового варианта терапевтического воздействия важным является определение уровня эндогенной интоксикации и состояния основного белка плазмы крови альбумина, осуществляющего связывание и транспортировку биологически активных веществ и токсических соединений, попадающих в кровь.

Проблема эндотоксикоза имеет особое значение при онкопатологии, поскольку противоопухолевое лечение может усугублять существующую хроническую опухолевую интоксикацию, тем самым создавая порочный круг в организме онкологического больного. Известно, что у большинства больных течение онкологического заболевания сопровождается формированием эндотоксического синдрома, при этом проведение хирургического вмешательства, а также химиолучевого лечения способствует прогрессированию эндотоксикоза [14]. В исследованиях, ранее проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, показано усиление эндотоксикоза и изме-

нение функциональной активности альбумина при многих локализациях злокачественного процесса, а также некоторые пути нормализации выявленных нарушений [15; 16].

**Цель исследования:** оценить уровень альбумина и эндогенной интоксикации у больных местно-распространенным раком шейки матки на фоне проведения иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Динамика биохимических показателей плазмы крови при проведении специфической иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной (ДКВ) была изучена у 27 больных местно-распространенным РШМ, распределенных на 3 группы.

В группе с впервые установленным диагнозом РШМ, получавших специфическую иммунотерапию ДКВ в составе первичного противоопухолевого лечения, включавшего многокурсовую неоадъювантную химиотерапию (НАПХТ), изменения биохимических показателей изучены у 12 больных. В данной группе схема лечения была следующей: 1 курс НАПХТ → через 7 дней вводили ДКВ № 1 (5 млн. дендритных клеток) → через 7 дней ДКВ № 2 (10 млн. дендритных клеток) → через 7 дней повторяли НАПХТ с ДКВ в указанном интервальном режиме. После проведения 3 курсов НАПХТ в сочетании с шестью циклами ДКВ проводили сочетанно-лучевую терапию или радикальную операцию, после которой повторяли 3 курса адъювантной химиотерапии (АПХТ) и 6 циклов ДКВ (в аналогичном режиме).

В группе с прогрессирующими формами РШМ после стандартных вариантов лечения пациенткам проводили паллиативную ХТ второй и последующих линий в сочетании с ДКВ, динамика биохимических показателей изучена у 10 больных. Схема лечения в данной группе следующая: 1 курс ПХТ второй или последующих линий → через 7 дней вводили ДКВ № 1 (5 млн. дендритных клеток) → через 7 дней ДКВ № 2 (10 млн. дендритных клеток) → через 7 дней повторяли ПХТ с ДКВ в указанном интервальном режиме. Проводили 6 курсов ПХТ в сочетании с 12 циклами ДКВ.

Помимо вышеуказанных больных, составивших две основные группы, введение ДКВ с паллиативной целью было проведено 5 больным РШМ с множественными отдаленными метастазами и противопоказаниями для проведения химио-лучевого лечения в виду общего состояния. Эти больные 1 раз в неделю получали только специфическую иммунотерапию с чередованием доз в 5 млн. и 10 млн. дендритных клеток.

В нашем исследовании терапию ДКВ больные получали с 2014 г. по июнь 2016 г. Вступивший в силу закон от 23.06.2016 г. ФЗ № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» не позволил продолжать наши исследования по изучению ДКВ в практической онкологии.

На внедрение нового вида лечения получено разрешение этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 13/2 от 08.04.2014 г). Все больные, участвовавшие в исследовании, были уведомлены о новизне апробируемой методики, подписывали письменное согласие на новый вид лечения, были информированы о возможности прекратить терапию в случае развития нежелательных явлений, возникавших в процессе лечения, или по любым иным причинам.

В качестве группы сравнения исследовали биохимические показатели у 20 женщин без онкопатологии, сопоставимых по возрасту с обследованными больными (группа здоровых доноров).

Для оценки уровня эндогенной интоксикации были изучены следующие показатели: уровень молекул средней массы ( $MCM_{254}$  и  $MCM_{280}$ ), отражающий накопление токсических лигандов, и для суждения о детоксикационном потенциале крови – уровень общей и эффективной концентрации альбумина (соответственно ОКА и ЭКА). Степень сорбции токсических лигандов (резервную связывающую способность альбумина) оценивали по отношению ЭКА/ОКА  $\times 100\%$ , что соответствует отношению свободных связей пула молекул альбумина к общему количеству его связей. Рассчитывали также коэффициент интоксикации, отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов по формуле  $KI = (MCM_{254}/ЭКА) \times 1000$ , и индекс токсичности ИТ =  $ОКА/ЭКА - 1$ , характеризующий функциональное состояние альбумина (сорбционную способность), зависящее от конформационных изменений молекулы, и в значительной степени отражающий вклад недостаточности функций печени в развитие эндогенной интоксикации [17].

Клинический эффект лечения оценивали по шкале RECIST 1.1.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку в абсолютном большинстве случаев распределение было близко к нормальному, в таблицах данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартиля: Ме

(Q25; Q75). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  и имеющими тенденцию к статистической значимости при  $0,05 < p < 0,1$ . При сравнении нескольких групп по одному количественному признаку показателей проводили попарные сравнения между группами, при этом для исключения эффекта множественных сравнений для проверки значимости различий использовали FDR-контроль [18; 19].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе вакцинотерапии наблюдались значительные изменения показателей эндогенной интоксикации во всех трех группах больных.

В таблице 1 представлены данные первичных больных РШМ, характеризующие способность альбумина связывать находящиеся в крови токсические продукты.

Исходный уровень общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА и ЭКА) и связывающая способность альбумина (ССА) не отличались от показателей у условно здоровых женщин, однако индекс токсичности (ИТ) свидетельствовал о наличии у больных эндотоксикоза – его увеличение составляло 66 % ( $p = 0,012$ ). При этом у первичных больных РШМ зафиксировано накопление в крови токсических лигандов (МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub>), содержание которых было увеличено на 28 % ( $p < 0,002$ ) и 36 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). Еще более выраженные изменения функциональных свойств альбумина имели место после проведения больным ПХТ. Наблюдалось снижение ОКА на 17 % относительно здоровых женщин и на 18 % относительно исходных данных больных ( $p < 0,002$ ). ЭКА была снижена на 32 % ( $p = 0,000002$ ) относительно здоровых и на 30 % ( $p = 0,00004$ ) относительно фона, ССА – на 18 % ( $p = 0,002$ ) и 14 % ( $p = 0,046$ ), ИТ вырос на 163 % ( $p = 0,000008$ ) и на 58 % ( $p = 0,025$ ) соответственно, содержание МСМ<sub>254</sub> было увеличено на 24 % ( $p = 0,018$ ) относительно здоровых. При этом коэффициент интоксикации (КИ), являющийся наиболее комплексным показателем, отражающим как функциональное состояние альбумина, так и накопление продуктов эндогенной интоксикации, у первичных больных до начала лечения был увеличен в 1,4 раза ( $p = 0,002$ ), а после ПХТ – в 1,9 раза ( $p = 0,00007$ ).

После двукратного введения вакцины ОКА оставалась сниженной (на 20–21 %,  $p < 0,00002$  относительно здоровых женщин и фона до лечения). Отмечалось незначительное улучшение показателей связывающих свойств альбумина: ЭКА была снижена лишь на 28 %, ССА – на 12 %, ИТ увеличен в 2,2 раза относительно здоровых ( $p \leq 0,02$ ). Однако, концентрация МСМ была увеличена – на 46 % и 38 % ( $p \leq 0,000004$ ), что

обусловило повышенный КИ в 2,3 раза ( $p < 0,0001$ ) относительно здоровых и в 1,7 раз ( $p < 0,01$ ) относительно фона. Перед и после третьего введения ДКВ наблюдалось восстановление ОКА, что, хотя уровень ЭКА был выше, чем после ПХТ, приводило к снижению ССА на 16–23 % ( $p \leq 0,05$ ) относительно фона и увеличению ИТ в 2–2,3 раза ( $p \leq 0,05$ ) относительно фона и в 3,4–3,7 раз ( $p < 0,01$ ) относительно здоровых женщин. При этом после третьего введения ДКВ наблюдалась тенденция к снижению МСМ<sub>254</sub>, уровень которых оказался на 38 % ниже, чем до этого введения, что обусловило снижение КИ на 39 %.

Выраженная нормализация всех изученных показателей, отражающих процессы, связанные с эндотоксикозом, имела место, начиная с 4-го введения ДКВ. ЭКА была снижена на 14 %, ИТ увеличен в 2 раза ( $p < 0,02$ ) только относительно здоровых. Наблюдалось снижение содержания МСМ относительно исходных данных на 23–26 % ( $p < 0,02$ ) до уровня здоровых женщин, увеличение КИ составило 21 % ( $p = 0,045$ ).

При этом важно, что проведение следующего курса ПХТ после 4 введения вакцины не привело к существенному изменению уровня МСМ. Снижение связывающей способности альбумина на 19 % и увеличение ИТ на 79 % ( $p < 0,01$ ) относительно значений до химиотерапии предположительно было обусловлено успешным связыванием альбумином продуктов опухолевой дегенерации, поскольку МСМ<sub>254</sub> были увеличены только на 19 %, а КИ – на 25 % ( $p < 0,05$ ).

После 5 введения ДКВ ССА значимо не отличалась от здоровых, а после 6 и 7 ДКВ превосходила исходный уровень на 15–17 %. ИТ был увеличен на 50 % ( $p = 0,047$ ) только после 5ДКВ. Двукратное увеличение КИ после 5 введения ДКВ было обусловлено повышенным содержанием М254 (на 70 %), по-видимому, вследствие интенсивного распада опухоли в результате химиотерапии, предшествующей или проводимой параллельно с вакцинотерапией. После 6 ДКВ увеличение КИ составляло лишь 61 %, а после 7 ДКВ не было значимым.

Для больных с рецидивными формами РШМ показатели эндогенной интоксикации на разных этапах лечения, включавшего вакцинотерапию, представлены в таблицах 3 и 4.

Существенных изменений ОКА в группе больных с прогрессирующими формами РШМ не выявлено, лишь после 3 ДКВ наблюдалось снижение на 9–13 % ( $p \leq 0,05$ ) относительно показателя у здоровых женщин и до начала лечения. Снижение ЭКА наблюдалось на всех этапах вакцинотерапии на 11–22 % ( $p \leq 0,02$ ) относительно здоровых женщин, в то время как максимальное снижение выявлено после ПХТ, проведенной до начала вакцинотерапии – на 24 % ( $p = 0,001$ ), а после комплексного лечения, включав-

**Таблица 1. Функциональное состояние молекулы альбумина в крови первичных больных раком шейки матки в динамике вакцинотерапии**  
**Table 1. Functional state of the albumin molecule in the blood of primary patients with cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy**

| Этапы исследования / Study stages                            | Общая концентрация альбумина, г/л / Total albumin concentration, g/l            | Эффективная концентрация альбумина, г/л / Efficient albumin concentration, g/l   | Связывающая способность альбумина, % / Albumin binding capacity, %              | Индекс токсичности ИТ / Toxicity index TI                                          |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75)<br>n = 20                   | 44,9 ± 0,94<br>46,1 (42,8; 48,3)                                                | 35,99 ± 1,22<br>36,7 (32,6; 40,1)                                                | 81,99 ± 2,64<br>82,2 (74,9; 88,7)                                               | 0,194 ± 0,021<br>0,206 (0,13; 0,25)                                                |
| До лечения / Before the treatment Me (Q25; Q75)<br>n = 12    | 45,08 ± 1,13<br>45,7 (40,3; 49,0)                                               | 34,8 ± 1,52<br>34,35 (32,6; 34,8)                                                | 77,66 ± 3,54<br>80,95 (70,4; 86,3)                                              | 0,322 ± 0,046<br>0,292 (0,185; 0,42)<br>p = 0,011903                               |
| После ПХТ / After PCT Me (Q25; Q75)<br>n = 12                | 37,18 ± 2,03<br>37,3 (31,95; 42,3)<br>p = 0,000531<br>p <sub>1</sub> = 0,001729 | 24,54 ± 0,39<br>24,65 (23,65; 25,5)<br>p = 0,000002<br>p <sub>1</sub> = 0,000041 | 67,06 ± 2,88<br>65,38 (60,5; 74,5)<br>p = 0,002276<br>p <sub>1</sub> = 0,046274 | 0,51 ± 0,064<br>0,53 (0,343; 0,656)<br>p = 0,000008<br>p <sub>1</sub> = 0,024689   |
| После ПХТ+2ДКВ / After PCT+2DCV<br>n = 12                    | 35,84 ± 1,23<br>35,9 (33,1; 40,3)<br>p = 0,000002<br>p <sub>1</sub> = 0,000015  | 25,83 ± 1,34<br>27,55 (25,8; 28,6)<br>p = 0,000008<br>p <sub>1</sub> = 0,000214  | 71,97 ± 3,07<br>71,42 (64,8; 79,7)<br>p = 0,020541                              | 0,418 ± 0,062<br>0,401 (0,255; 0,543)<br>p = 0,000952                              |
| Перед 3ДКВ / Before 3 DCV<br>n = 12                          | 43,8 ± 1,29<br>43,4 (43,4; 45,5)                                                | 28,06 ± 1,94<br>28,0 (27,5; 28,3)<br>p = 0,001236<br>p <sub>1</sub> = 0,011780   | 65,1 ± 5,29<br>64,78 (60,7; 74,6)<br>p = 0,003834<br>p <sub>1</sub> = 0,055747  | 0,655 ± 0,167<br>0,545 (0,341; 0,647)<br>p = 0,002692<br>p <sub>1</sub> = 0,050283 |
| После 3 ДКВ / After 3 DCV<br>n = 12                          | 45,1 ± 1,23<br>46,3 (44,7; 46,8)                                                | 27,45 ± 2,25<br>26,8 (21,1; 30,8)<br>p = 0,001219<br>p <sub>1</sub> = 0,011528   | 59,86 ± 5,7<br>56,5 (47,9; 71,8)<br>p = 0,000490<br>p <sub>1</sub> = 0,011677   | 0,726 ± 0,127<br>0,67 (0,521; 0,882)<br>p = 0,000041<br>p <sub>1</sub> = 0,004349  |
| После 4 ДКВ / After 4 DCV<br>n = 12                          | 41,51 ± 0,78<br>42,2 (40,4; 43,03)<br>p = 0,018643<br>p <sub>1</sub> = 0,016426 | 30,84 ± 1,5<br>31,03 (29,9; 32,64)<br>p = 0,012616<br>p <sub>1</sub> = 0,077587  | 74,49 ± 3,66<br>74,82 (71,6; 81,5)<br>p = 0,099484                              | 0,385 ± 0,08<br>0,337 (0,227; 0,397)<br>p = 0,017684                               |
| После комплексного лечения / After complex therapy<br>n = 12 | 47,82 ± 2,16<br>50,25 (41,8; 54,6)                                              | 28,5 ± 1,27<br>28,88 (26,5; 31,3)<br>p = 0,000299<br>p <sub>1</sub> = 0,004335   | 60,15 ± 2,37<br>59,6 (53,4; 63,6)<br>p = 0,000003<br>p <sub>1</sub> = 0,000462  | 0,69 ± 0,063<br>0,678 (0,574; 0,873)<br>p = 0,000000<br>p <sub>1</sub> = 0,000104  |
| После 5 ДКВ / After 5 DCV<br>n = 12                          | 41,3 ± 2,12<br>42,8 (34,9; 46,2)<br>p = 0,094052                                | 32,43 ± 2,54<br>35,4 (24,5; 37,4)                                                | 78,07 ± 3,17<br>76,6 (70,2; 87,4)                                               | 0,291 ± 0,051<br>0,305 (0,144; 0,424)<br>p = 0,046564                              |
| После 6 ДКВ / After 6 DCV<br>n = 12                          | 38,2 ± 1,91<br>38,2 (34,9; 41,5)<br>p = 0,007612<br>p <sub>1</sub> = 0,008576   | 31,65 ± 4,13<br>31,65 (24,5; 38,8)                                               | 81,84 ± 6,72<br>81,84 (70,2; 93,5)<br>p <sub>1</sub> = 0,035923                 | 0,187 ± 0,068<br>0,187 (0,07; 0,305)                                               |
| После 7 ДКВ / After 7 DCV<br>n = 12                          | 45,4 ± 1,1<br>45,25 (44,8; 45,7)                                                | 40,28 ± 1,25<br>41,15 (37,1; 42,8)<br>p = 0,065706<br>p <sub>1</sub> = 0,033146  | 88,47 ± 3,18<br>90,62 (86,4; 93,7)<br>p <sub>1</sub> = 0,068172                 | 0,131 ± 0,032<br>0,113 (0,068; 0,208)<br>p <sub>1</sub> = 0,014619                 |

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p<sub>1</sub> – по сравнению с показателями до лечения.Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p<sub>1</sub> – compared with the indicators before treatment.

шего ПХТ на фоне ДКВ, ЭКА значимо не отличалась от нормы. Изменения данного показателя относительно фонового значения отмечены только до 4 ДКВ и не превышали уровня тенденции. ССА была

снижена при вакцинотерапии на 11–21 % ( $p < 0,05$ ) относительно здоровых, а после ПХТ до начала специфической иммунотерапии снижение достигало 28 %. ИТ был увеличен на всех сроках наблюдения

**Таблица 2. Содержание молекул средней массы в крови первичных больных раком шейки матки в динамике вакцинотерапии**

**Table 2. The content of medium-weight molecules in the blood of primary patients with cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy**

| Этапы исследования / Study stages                           | Молекулы средней массы 254 нм, у.е. / Medium – weight molecules 254 nm, cu  | Молекулы средней массы 280 нм, у.е. / Medium – weight molecules 280 nm, cu | К 280/254 / К 280/254                                                       | Коэффициент интоксикации КИ / IC intoxication coefficient                  |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75) $n = 20$                   | 0,220 ± 0,006<br>0,225 (0,197; 0,24)                                        | 0,242 ± 0,008<br>0,24 (0,212; 0,272)                                       | 1,105 ± 0,027<br>1,106 (1,031; 1,204)                                       | 5,951 ± 0,314<br>5,49 (5,02; 6,47)                                         |
| До лечения / Before the treatment Me (Q25; Q75) $n = 12$    | 0,281 ± 0,0212<br>0,303 (0,225; 0,307)<br>$p = 0,001826$                    | 0,329 ± 0,026<br>0,345 (0,296; 0,385)<br>$p = 0,000436$                    | 1,166 ± 0,018<br>1,149 (1,124; 1,204)                                       | 8,194 ± 0,642<br>8,5 (6,76; 9,42)<br>$p = 0,002230$                        |
| После ПХТ / After PCT Me (Q25; Q75) $n = 12$                | 0,272 ± 0,031<br>0,264 (0,192; 0,357)<br>$p = 0,017558$                     | 0,254 ± 0,044<br>0,244 (0,14; 0,372)                                       | 0,885 ± 0,059<br>0,889 (0,728; 1,042)<br>$p = 0,000634$<br>$p_1 = 0,000047$ | 11,245 ± 1,43<br>11,1 (7,505; 14,9)<br>$p = 0,000071$<br>$p_1 = 0,042589$  |
| После ПХТ + 2 ДКВ / After PCT + 2DCV $n = 12$               | 0,322 ± 0,019<br>0,325 (0,253; 0,356)<br>$p = 0,000000$                     | 0,335 ± 0,017<br>0,355 (0,288; 0,384)<br>$p = 0,000004$                    | 1,047 ± 0,028<br>1,046 (0,96; 1,138)<br>$p_1 = 0,001780$                    | 13,724 ± 1,832<br>11,78 (9,47; 13,7)<br>$p = 0,000056$<br>$p_1 = 0,009332$ |
| Перед 3 ДКВ / Before 3 DCV $n = 12$                         | 0,411 ± 0,039<br>0,501 (0,262; 0,502)<br>$p = 0,000000$<br>$p_1 = 0,007018$ | 0,296 ± 0,049<br>0,297 (0,277; 0,305)<br>$p = 0,000161$                    | 0,771 ± 0,09<br>0,609 (0,608; 1,05)<br>$p = 0,000062$<br>$p_1 = 0,000135$   | 18,275 ± 1,35<br>16,95 (15,6; 19,55)<br>$p = 0,000000$<br>$p_1 = 0,000001$ |
| После 3 ДКВ / After 3 DCV $n = 12$                          | 0,256 ± 0,012<br>0,252 (0,225; 0,275)<br>$p = 0,004526$                     | 0,315 ± 0,019<br>0,287 (0,266; 0,36)<br>$p = 0,000207$<br>$p_1 = 0,098091$ | 1,177 ± 0,053<br>1,285 (1,092; 1,294)<br>$p_1 = 0,020902$                   | 11,158 ± 0,98<br>12,1 (9,0; 13,3)<br>$p = 0,000006$<br>$p_1 = 0,019068$    |
| После 4 ДКВ / After 4 DCV $n = 12$                          | 0,208 ± 0,009<br>0,199 (0,192; 0,21)<br>$p_1 = 0,005764$                    | 0,253 ± 0,013<br>0,26 (0,217; 0,297)<br>$p_1 = 0,016274$                   | 1,221 ± 0,058<br>1,188 (1,048; 1,435)<br>$p = 0,045549$<br>$p_1 = 0,073984$ | 7,178 ± 0,529<br>7,17 (5,41; 9,1)<br>$p = 0,045185$                        |
| После комплексного лечения / After complex therapy $n = 12$ | 0,248 ± 0,01<br>0,249 (0,236; 0,271)<br>$p = 0,015590$<br>$p_1 = 0,073366$  | 0,269 ± 0,014<br>0,263 (0,227; 0,29)<br>$p = 0,081342$<br>$p_1 = 0,054435$ | 1,086 ± 0,037<br>1,065 (1,0; 1,162)<br>$p_1 = 0,065266$                     | 8,951 ± 0,564<br>8,45 (7,75; 10,87)<br>$p = 0,000039$                      |
| После 5 ДКВ / After 5 DCV $n = 12$                          | 0,411 ± 0,028<br>0,411 (0,334; 0,489)<br>$p = 0,000000$<br>$p_1 = 0,002935$ | 0,332 ± 0,041<br>0,33 (0,221; 0,444)<br>$p = 0,001634$                     | 0,847 ± 0,154<br>0,675 (0,538; 1,329)<br>$p = 0,010083$<br>$p_1 = 0,009867$ | 12,8 ± 0,57<br>13,6 (11,0; 13,8)<br>$p = 0,000000$<br>$p_1 = 0,000294$     |
| После 6 ДКВ / After 6 DCV $n = 12$                          | 0,222 ± 0,004<br>0,219 (0,216; 0,228)<br>$p_1 = 0,058595$                   | 0,28 ± 0,003<br>0,28 (0,228; 0,332)<br>$p_1 = 0,025595$                    | 1,256 ± 0,117<br>1,235 (1,056; 1,456)<br>$p = 0,066546$                     | 9,6 ± 2,309<br>9,6 (5,6; 13,6)<br>$p = 0,008420$                           |
| После 7 ДКВ / After 7 DCV $n = 12$                          | 0,25 ± 0,019<br>0,273 (0,207; 0,276)<br>$p = 0,058410$                      | 0,278 ± 0,015<br>0,29 (0,261; 0,306)<br>$p = 0,049339$                     | 1,126 ± 0,04<br>1,109 (1,026; 1,224)                                        | 7,053 ± 0,39<br>6,93 (6,4; 7,705)                                          |

Примечание: статистическая значимость различий:  $p$  – по сравнению с группой здоровых,  $p_1$  – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences:  $p$  – compared with the group of healthy,  $p_1$  – compared with the indicators before treatment.

( $p = 0,000000–0,007$ ). У больных с прогрессирующими формами РШМ до начала данного этапа лечения увеличение составило 2,2 раза, после ПХТ достигло 3,8 раз. В процессе вакцинотерапии степень увеличения ИТ относительно здоровых снижалась с 2,9 раз после 2ДКВ до 2,2–2,4 раз после 3 и 4 ДКВ. После комплексного лечения, проводимого на фоне вакцинотерапии, ИТ был повышен в 2 раза ( $p = 0,0003$ ).

Высоко значимое повышение содержания молекул средней массы у больных с прогрессирующими формами РШМ было зафиксировано до начала лечения: МСМ<sub>254</sub> на 65 %, МСМ<sub>280</sub> на 32 % ( $p < 0,00002$ ) и сохранялось повышенным после ПХТ – на 60 % и 16 % соответственно (табл. 4). Снижение обеих фракций МСМ отмечалось уже после 2 ДКВ: соответственно на 26 %

и 19 % ( $p < 0,05$ ) относительно фоновых значений, при этом лишь МСМ<sub>254</sub> были выше нормы (на 22 %,  $p = 0,0003$ ). После 3 и 4 введения вакцины и после комплексного лечения содержание МСМ у больных не отличалось от здоровых женщин, и был значимо ниже уровня до начала лечения и после ПХТ. КИ у больных до начала лечения и после ПХТ превышал уровень у здоровых в 2,1 и 2,3 раза, после химиотерапии на фоне 2 ДКВ – в 1,6 раз, затем снова вырос до превышения в 2,3 раза, а после 3 ДКВ стал выше нормы лишь на 34 % ( $p = 0,0005$ ) и в дальнейшем наблюдалась полная нормализация показателя и он был ниже фона в 2–2,1 раза ( $p < 0,05$ ).

В группе генерализованных больных, у которых проведение химиотерапии не представлялось воз-

**Таблица 3. Функциональное состояние молекулы альбумина в крови больных с прогрессирующими формами РШМ в динамике вакцинотерапии**  
**Table 3. Functional state of the albumin molecule in the blood of patients with progressive forms of CC in the dynamics of vaccine therapy**

| Этапы исследования / Study stages                              | Общая концентрация альбумина, г/л / Total albumin concentration, g/l    | Эффективная концентрация альбумина, г/л / Efficient albumin concentration, g/l | Связывающая способность альбумина, % / Albumin binding capacity, %      | Индекс токсичности ИТ / Toxicity index TI                                   |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75)<br>$n = 20$                   | 44,9 ± 0,94<br>46,1 (42,8; 48,3)                                        | 35,99 ± 1,22<br>36,7 (32,6; 40,1)                                              | 81,99 ± 2,64<br>82,2 (74,9; 88,7)                                       | 0,194 ± 0,021<br>0,206 (0,13; 0,25)                                         |
| До лечения / Before the treatment Me (Q25; Q75)<br>$n = 10$    | 46,9 ± 1,34<br>47,85 (43,2; 49,7)                                       | 34,43 ± 2,84<br>36,5 (24,2; 41,6)                                              | 72,41 ± 4,37<br>74,8 (56,0; 87,0)<br>$p = 0,05734$                      | 0,432 ± 0,095<br>0,338 (0,149; 0,785)<br>$p = 0,007281$                     |
| После ПХТ / After PCT Me (Q25; Q75)<br>$n = 10$                | 45,77 ± 1,19<br>46,05 (43,2; 49,7)                                      | 27,2 ± 2,33<br>23,95 (21,8; 35,6)<br>$p = 0,001111$<br>$p_1 = 0,064849$        | 58,87 ± 3,81<br>55,1 (49,3; 74,3)<br>$p = 0,000027$<br>$p_1 = 0,049894$ | 0,734 ± 0,118<br>0,815 (0,331; 1,124)<br>$p = 0,000015$<br>$p_1 = 0,061575$ |
| После ПХТ + 2 ДКВ / After PCT + 2 DCV<br>$n = 10$              | 45,08 ± 3,00<br>43,25 (38,4; 55,8)                                      | 28,63 ± 1,48<br>27,7 (25,2; 32,9)<br>$p = 0,000931$<br>$p_1 = 0,087231$        | 64,48 ± 2,29<br>63,05 (60,2; 65,6)<br>$p = 0,000133$                    | 0,564 ± 0,031<br>0,571 (0,524; 0,627)<br>$p = 0,000000$                     |
| Перед 3 ДКВ / Before 3 DCV<br>$n = 10$                         | 42,69 ± 1,73<br>44,7 (37,4; 46,5)                                       | 28,2 ± 1,55<br>27,0 (25,2; 32,9)<br>$p = 0,000623$<br>$p_1 = 0,070468$         | 66,28 ± 2,83<br>67,65 (57,9; 74,2)<br>$p = 0,000733$                    | 0,535 ± 0,067<br>0,486 (0,348; 0,729)<br>$p = 0,000008$                     |
| После 3 ДКВ / After 3 DCV<br>$n = 10$                          | 40,87 ± 1,79<br>40,9 (36,2; 45,6)<br>$p = 0,035988$<br>$p_1 = 0,052698$ | 28,6 ± 0,54<br>28,6 (27,5; 29,7)<br>$p = 0,000155$<br>$p_1 = 0,059226$         | 71,08 ± 3,11<br>68,55 (62,7; 82,7)<br>$p = 0,015497$                    | 0,426 ± 0,045<br>0,485 (0,298; 0,5)<br>$p = 0,000026$                       |
| После 4 ДКВ / After 4 DCV<br>$n = 10$                          | 46,8 ± 0,58<br>46,8 (45,0; 48,6)                                        | 31,97 ± 0,51<br>31,98 (30,2; 33,7)<br>$p = 0,022740$                           | 68,32 ± 0,76<br>68,35 (67,1; 69,3)<br>$p = 0,000675$                    | 0,465 ± 0,017<br>0,463 (0,442; 0,49)<br>$p = 0,000000$                      |
| После комплексного лечения / After complex therapy<br>$n = 10$ | 47,4 ± 2,34<br>47,4 (40,5; 54,4)                                        | 34,0 ± 0,83<br>34,0 (32,0; 36,0)                                               | 72,74 ± 2,51<br>71,7 (65,2; 82,6)<br>$p = 0,027829$                     | 0,39 ± 0,047<br>0,394 (0,211; 0,534)<br>$p = 0,000297$                      |

Примечание: статистическая значимость различий:  $p$  – по сравнению с группой здоровых,  $p_1$  – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences:  $p$  – compared with the group of healthy,  $p_1$  – compared with the indicators before treatment.

можным, фоновые показатели функционального состояния альбумина были существенно хуже, чем в выше описанных группах (первичные и рецидивные больные). Только у этих больных наряду с резким снижением ЭКА (на 41 %,  $p < 0,00002$ ), наблюдалось снижение ОКА на 15 % ( $p < 0,01$ ), падение ССА достигало 32 % ( $p < 0,00005$ ), ИТ был увеличен в 4,1 раза. Уже после проведения 2 и 3 сеансов ДКВ повысились эффективная концентрация и связывающая способность альбумина. ССА превысила исходную на 34–37 % ( $p \leq 0,005$ ) и значимо не отличалась от уровня у здоровых женщин, а ИТ был увеличен только на 69–78 % ( $p < 0,05$ ). После 5 сеанса ДКВ ОКА была снижена в меньшей степени, чем изначально и при первых трех сеансах вакцинотерапии (ниже нормы лишь на

8,6 %,  $p = 0,063$ ), а после 6 и 7 сеансов ДКВ значимых отличий от здоровых женщин не наблюдалось. ЭКА после 5–7 сеансов была увеличена относительно фона на 58–69 % ( $p < 0,002$ ) и не отличалась от нормы до конца исследования. ССА превышала исходное значение на 43–55 % ( $p < 0,001$ ), а ИТ снизился в 2,9–5,1 раз ( $p \leq 0,0003$ ) и значимо не отличался от нормы (табл. 5).

Содержание МСМ<sub>254</sub> было выше, чем у здоровых женщин на 26–48 % ( $p < 0,01$ ) и лишь после 6 ДКВ наблюдалась его нормализация. Содержание МСМ<sub>280</sub> превышало норму лишь после 3 ДКВ и затем нормализовалось. КИ постепенно снижался относительно исходного уровня с нормализацией после 6 ДКВ (табл. 6).

Сравнительный анализ изученных показателей эндогенной интоксикации в трех группах больных

**Таблица 4. Содержание молекул средней массы в крови больных с прогрессирующими формами РШМ в динамике вакцинотерапии**  
**Table 4. The content of medium-weight molecules in the blood of patients with progressive forms of CC in the dynamics of vaccine therapy**

| Этапы исследования /<br>Study stages                                 | Молекулы средней<br>массы 254 нм, у.е. /<br>Medium – weight<br>molecules 254 nm, cu. | Молекулы средней<br>массы 280 нм, у.е. /<br>Medium – weight<br>molecules 280 nm,<br>cu. | К 280/254 /<br>К 280/254                               | Коэффициент<br>интоксикации КИ /<br>IC intoxication<br>coefficient |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Здоровые / Healthy<br>Me (Q25; Q75)<br>$n = 20$                      | 0,220 ± 0,006<br>0,225 (0,197; 0,24)                                                 | 0,242 ± 0,008<br>0,24 (0,212; 0,272)                                                    | 1,105 ± 0,027<br>1,106 (1,031; 1,20)                   | 5,951 ± 0,314<br>5,49 (5,02; 6,47)                                 |
| До лечения /<br>Before the treatment<br>Me (Q25; Q75)<br>$n = 10$    | 0,363 ± 0,042<br>0,328 (0,257; 0,517)<br>$p = 0,000026$                              | 0,319 ± 0,014<br>0,319 (0,294; 0,345)<br>$p = 0,000020$                                 | 0,963 ± 0,086<br>1,15 (0,607; 1,168)<br>$p = 0,052475$ | 12,451 ± 2,623<br>8,56 (5,66; 23,35)<br>$p = 0,004710$             |
| После ПХТ /<br>After PCT Me (Q25; Q75)<br>$n = 10$                   | 0,352 ± 0,045<br>0,328 (0,222; 0,517)<br>$p = 0,000212$                              | 0,281 ± 0,029<br>0,307 (0,178; 0,345)<br>$p = 0,097843$                                 | 0,846 ± 0,081<br>0,75 (0,607; 1,156)<br>$p = 0,000602$ | 13,807 ± 2,311<br>9,225 (8,67; 23,35)<br>$p = 0,000278$            |
| После ПХТ + 2 ДКВ /<br>After PCT + 2 DCV<br>$n = 10$                 | 0,269 ± 0,012<br>0,268 (0,243; 0,292)<br>$p = 0,000293$<br>$p_1 = 0,043782$          | 0,257 ± 0,011<br>0,258 (0,234; 0,272)<br>$p_1 = 0,002562$                               | 0,956 ± 0,004<br>0,961 (0,94; 0,966)<br>$p = 0,000937$ | 9,68 ± 0,722<br>9,643 (7,315; 11,88)<br>$p = 0,000015$             |
| Перед 3ДКВ /<br>Before 3 DCV<br>$n = 10$                             | 0,362 ± 0,041<br>0,314 (0,267; 0,516)<br>$p = 0,000026$                              | 0,270 ± 0,01<br>0,269 (0,258; 0,291)<br>$p = 0,051449$<br>$p_1 = 0,011332$              | 0,811 ± 0,065<br>0,96 (0,548; 0,964)<br>$p = 0,000026$ | 13,536 ± 1,923<br>12,41 (7,315; 20,97)<br>$p = 0,000056$           |
| После 3 ДКВ /<br>After 3 DCV<br>$n = 10$                             | 0,229 ± 0,007<br>0,229 (0,215; 0,243)<br>$p_1 = 0,005046$                            | 0,256 ± 0,025<br>0,235 (0,199; 0,339)<br>$p_1 = 0,042839$                               | 1,112 ± 0,094<br>0,979 (0,852; 1,47)                   | 7,987 ± 0,126<br>8,015 (7,68; 8,29)<br>$p = 0,000049$              |
| После 4 ДКВ /<br>After 4 DCV<br>$n = 10$                             | 0,204 ± 0,007<br>0,208 (0,188; 0,213)<br>$p_1 = 0,001398$                            | 0,218 ± 0,014<br>0,212 (0,181; 0,246)<br>$p_1 = 0,000067$                               | 1,07 ± 0,056<br>1,091 (0,86; 1,241)                    | 6,368 ± 0,152<br>6,363 (6,26; 6,67)<br>$p_1 = 0,032602$            |
| После комплексного<br>лечения /<br>After complex therapy<br>$n = 10$ | 0,204 ± 0,012<br>0,206 (0,184; 0,232)<br>$p_1 = 0,001666$                            | 0,228 ± 0,017<br>0,219 (0,183; 0,271)<br>$p_1 = 0,000571$                               | 1,133 ± 0,068<br>1,256 (0,852; 1,30)                   | 5,956 ± 0,234<br>6,248 (5,45; 6,44)<br>$p_1 = 0,023933$            |

Примечание: статистическая значимость различий:  $p$  – по сравнению с группой здоровых,  $p_1$  – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences:  $p$  – compared with the group of healthy,  $p_1$  – compared with the indicators before treatment.

местно-распространенными, генерализованными и прогрессирующими формами рака шейки матки показал, что изначальное увеличение содержания продуктов эндотоксикоза – МСМ – наблюдалось у всех больных. Уровень более информативных низкомолекулярных МСМ<sub>254</sub> был наиболее высоким в группе больных РШМ с прогрессирующими формами – на 29 % и 26 % выше, чем в группах первичных больных РШМ и генерализованных больных, не подлежащих специальному противоопухолевому лечению. Для генерализованных больных с противопоказаниями для проведения химио-лучевого лечения было характерно статистически значимое превалирование низкомолекулярной фракции, о чем свидетельствовало снижение коэффициента 280/254 относительно здоровых женщин на 11–26 % ( $p < 0,05$ ), сохранявшееся на протяжении всех сеансов вакцинотерапии. В то время как у первичных больных с местно-распространенными формами РШМ и у больных с прогрессирующими формами РШМ после ЗДКВ наблюдалась нормализация

данного коэффициента, указывающая на восстановление более низкого содержания МСМ<sub>254</sub> по сравнению с МСМ<sub>280</sub>, характерного для здоровых женщин. Что касается функционального состояния альбумина, у первичных больных с местно-распространенными РШМ до начала лечения значимого снижения ССА не выявлено, а у больных с прогрессирующими формами РШМ наблюдалась лишь тенденция к его снижению, чему соответствовало не очень выраженное повышение ИТ – в 1,7 и 2,2 раз соответственно. Более существенное увеличение ИТ, соответственно в 2,6 и 3,8 раз, наблюдали у первичных больных РШМ и у больных с прогрессирующими формами РШМ после ПХТ (без сопроводительной вакцинотерапии). В то время как для генерализованных больных с противопоказаниями для проведения стандартного противоопухолевого лечения было характерно изначальное падение ССА и более чем 4-кратное повышение ИТ. Наиболее высокий изначальный уровень ИТ был характерен для тяжелых больных с противопоказаниями для

**Таблица 5. Функциональное состояние молекулы альбумина в крови генерализованных больных РШМ, не подлежащих специальному противоопухолевому лечению, в динамике вакцинотерапии**  
**Table 5. Functional state of the albumin molecule in the blood of generalized CC patients who are not subject to special antitumor treatment in the dynamics of vaccine therapy**

| Этапы исследования / Study stages                             | Общая концентрация альбумина, г/л / Total albumin concentration, g/l | Эффективная концентрация альбумина, г/л / Efficient albumin concentration, g/l | Связывающая способность альбумина, % / Albumin binding capacity, % | Индекс токсичности ИТ / Toxicity index TI                                   |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75)<br>$n = 20$                  | 44,9 ± 0,94<br>46,1 (42,8; 48,3)                                     | 35,99 ± 1,22<br>36,7 (32,6; 40,1)                                              | 81,99 ± 2,64<br>82,2 (74,9; 88,7)                                  | 0,194 ± 0,021<br>0,206 (0,13; 0,25)                                         |
| До лечения / Before the treatment<br>Me (Q25; Q75)<br>$n = 5$ | 38,0 ± 3,18<br>45,7 (40,8; 49,4)<br>$p = 0,009076$                   | 21,4 ± 2,628<br>21,4 (16,3; 26,5)<br>$p = 0,000015$                            | 55,86 ± 1,35<br>56,3 (52,8; 58,7)<br>$p = 0,000042$                | 0,794 ± 0,044<br>0,776 (0,702; 0,896)<br>$p = 0,000000$                     |
| После 2 ДКВ / After 2 DCV<br>$n = 5$                          | 35,62 ± 3,77<br>35,6 (27,2; 43,9)<br>$p = 0,001627$                  | 26,2 ± 1,73<br>26,2 (22,4; 28,9)<br>$p = 0,000736$<br>$p_1 = 0,015598$         | 74,9 ± 3,32<br>73,6 (70,8; 82,3)<br>$p_1 = 0,000718$               | 0,346 ± 0,06<br>0,359 (0,214; 0,412)<br>$p = 0,006440$<br>$p_1 = 0,000314$  |
| После 3 ДКВ / After 3 DCV<br>$n = 5$                          | 35,58 ± 3,39<br>35,6 (28,0; 42,9)<br>$p = 0,001038$                  | 26,94 ± 2,29<br>26,94 (28,85; 28,74)<br>$p = 0,002175$                         | 76,59 ± 5,28<br>75,67 (67,86; 77,3)<br>$p_1 = 0,005207$            | 0,328 ± 0,083<br>0,321 (0,294; 0,474)<br>$p = 0,032537$<br>$p_1 = 0,001076$ |
| После 5 ДКВ / After 5 DCV<br>$n = 5$                          | 41,02 ± 1,09<br>41,0 (38,6; 43,2)<br>$p = 0,062544$                  | 33,8 ± 1,13<br>33,8 (31,3; 35,7)<br>$p_1 = 0,001243$                           | 82,35 ± 1,97<br>82,4 (81,7; 85,4)<br>$p_1 = 0,000004$              | 0,215 ± 0,012<br>0,224 (0,213; 0,233)<br>$p_1 = 0,000001$                   |
| После 6 ДКВ / After 6 DCV<br>$n = 5$                          | 41,88 ± 0,67<br>41,9 (40,4; 42,9)<br>$p = 0,001107$                  | 36,24 ± 0,32<br>36,0 (35,8; 36,4)<br>$p_1 = 0,000200$                          | 86,74 ± 1,42<br>87,9 (85,9; 88,1)<br>$p_1 = 0,000000$              | 0,156 ± 0,019<br>0,147 (0,135; 0,164)<br>$p_1 = 0,000001$                   |
| После 7 ДКВ / After 7 DCV<br>$n = 5$                          | 43,62 ± 0,19<br>43,8 (43,6; 43,9)                                    | 34,7 ± 1,85<br>34,7 (31,3; 38,5)<br>$p_1 = 0,001926$                           | 79,6 ± 4,48<br>79,6 (71,3; 87,9)<br>$p_1 = 0,000965$               | 0,272 ± 0,072<br>0,256 (0,138; 0,403)<br>$p_1 = 0,000264$                   |

Примечание: статистическая значимость различий:  $p$  – по сравнению с группой здоровых,  $p_1$  – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences:  $p$  – compared with the group of healthy,  $p_1$  – compared with the indicators before treatment.

специального противоопухолевого лечения – выше, чем в группе первичных больных РШМ и больных с рецидивными формами РШМ на 81 % ( $p = 0,0086$ ) и 19 % ( $p > 0,1$ ) соответственно. Однако у первичных больных РШМ наблюдали резкое увеличение КИ после некоторых сеансов ДКВ, обусловленное выраженным повышением МСМ<sub>254</sub>, которое, предположительно, связано с синдромом лизиса опухоли в процессе ПХТ, что может происходить именно у больных без предшествующего специального лечения. У больных с прогрессирующими формами и у генерализованных больных с противопоказаниями для химио-лучевого лечения имело место снижение КИ практически после каждого сеанса вакцинотерапии.

Полученные лабораторные изменения соответствовали динамике клинических результатов лечения больных. Максимально выраженный ответ на лечение достигнут в группе больных с первично установленным диагнозом местно-распространенного рака шейки матки. Введение ДКВ на фоне первой линии цитостатической терапии позволило в 33 %

наблюдений (4 больных) добиться полной регрессии опухоли, у большинства больных – 6 пациенток (50 %) полученный объективный ответ опухоли на лечение расценен как частичная регрессия. В группе с прогрессирующими формами в 60 % наблюдений отмечена стабилизация опухолевого процесса, в 20 % – частичная регрессия, в 20 % – прогрессирование заболевания. Больные с противопоказаниями для специального лечения (химиотерапии или лучевой терапии) получили самое большое количество введений ДКВ (по сравнению с остальными группами). Все больные этой группы пережили 12 мес. с момента начала лечения в фазе стабилизации опухолевого процесса. При этом необходимо отметить, что больные с прогрессирующими формами рака шейки матки и больные с противопоказаниями для специального лечения, отмечали значительное улучшение качества жизни: повышение активности, купирование болевого синдрома. Исходно крайне тяжелые больные в процессе лечения стали себя обслуживать самостоятельно, смогли выполнять легкую работу по дому.

**Таблица 6. Содержание молекул средней массы в крови генерализованных больных РШМ, не подлежащих специальному противоопухолевому лечению, в динамике вакцинотерапии**

**Table 6. The content of medium-weight molecules in the blood of generalized CC patients who are not subject to special antitumor treatment in the dynamics of vaccine therapy**

| Этапы исследования / Study stages                       | Молекулы средней массы 254 нм, у.е. / Medium – weight molecules 254 nm, cu. | Молекулы средней массы 280 нм, у.е. / Medium – weight molecules 280 nm, cu. | К 280/254 / K 280/254                                                   | Коэффициент интоксикации КИ / IC intoxication coefficient                  |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Здоровые / Healthy Me (Q25; Q75) $n = 20$               | 0,220 ± 0,006<br>0,225 (0,197; 0,24)                                        | 0,242 ± 0,008<br>0,24 (0,212; 0,272)                                        | 1,105 ± 0,027<br>1,106 (1,031; 1,204)                                   | 5,951 ± 0,314<br>5,49 (5,02; 6,47)                                         |
| До лечения / Before the treatment Me (Q25; Q75) $n = 5$ | 0,289 ± 0,033<br>0,289 (0,215; 0,364)<br>$p = 0,001535$                     | 0,275 ± 0,018<br>0,275 (0,5235; 0,315)                                      | 0,974 ± 0,051<br>0,952 (0,865; 1,093)<br>$p = 0,044609$                 | 14,862 ± 3,192<br>13,5 (8,11; 22,3)<br>$p = 0,000075$                      |
| После 2 ДКВ / After 2 DCV $n = 5$                       | 0,278 ± 0,028<br>0,278 (0,219; 0,34)<br>$p = 0,003395$                      | 0,267 ± 0,018<br>0,267 (0,228; 0,308)                                       | 0,974 ± 0,032<br>0,96 (0,906; 1,041)<br>$p = 0,037311$                  | 11,062 ± 1,795<br>10,61 (7,3; 15,18)<br>$p = 0,000182$                     |
| После 3 ДКВ / After 3 DCV $n = 5$                       | 0,342 ± 0,043<br>0,342 (0,254; 0,438)<br>$p = 0,000016$                     | 0,324 ± 0,03<br>0,324 (0,263; 0,391)<br>$p = 0,000887$                      | 0,964 ± 0,034<br>0,947 (0,893; 1,035)<br>$p = 0,025918$                 | 13,605 ± 2,834<br>12,69 (8,32; 16,31)<br>$p = 0,000126$                    |
| После 5 ДКВ / After 5 DCV $n = 5$                       | 0,325 ± 0,009<br>0,325 (0,324; 0,342)<br>$p = 0,000000$                     | 0,273 ± 0,005<br>0,273 (0,269; 0,283)<br>$p = 0,085326$                     | 0,84 ± 0,01<br>0,83 (0,827; 0,84)<br>$p = 0,000111$<br>$p_1 = 0,033729$ | 9,691 ± 0,551<br>9,615 (8,78; 10,92)<br>$p = 0,000013$                     |
| После 6 ДКВ / After 6 DCV $n = 5$                       | 0,24 ± 0,011<br>0,24 (0,215; 0,257)                                         | 0,231 ± 0,007<br>0,231 (0,216; 0,239)<br>$p_1 = 0,048774$                   | 0,964 ± 0,018<br>0,963 (0,93; 1,005)<br>$p = 0,023652$                  | 6,618 ± 0,285<br>6,67 (6,04; 7,18)<br>$p_1 = 0,033012$                     |
| После 7 ДКВ / After 7 DCV $n = 5$                       | 0,273 ± 0,01<br>0,272 (0,254; 0,296)<br>$p = 0,000577$                      | 0,268 ± 0,014<br>0,268 (0,245; 0,298)                                       | 0,98 ± 0,033<br>1,007 (0,909; 1,007)<br>$p = 0,046461$                  | 8,017 ± 0,688<br>7,176 (6,96; 9,457)<br>$p = 0,006522$<br>$p_1 = 0,069371$ |

Примечание: статистическая значимость различий:  $p$  – по сравнению с группой здоровых,  $p_1$  – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences:  $p$  – compared with the group of healthy,  $p_1$  – compared with the indicators before treatment.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие синдрома эндогенной интоксикации у больных РШМ, особенно выраженное при рецидивных формах заболевания, было также показано ранее на другом контингенте пациентов [20]. В опытах *in vitro* установлено, что инкубация плазмы крови больных с химиопрепаратами – цисплатином и циклофосфаном, взятыми в количестве, соотносимом с терапевтической дозой, при рецидивирующем РШМ привела к более чем двукратному увеличению коэффициента интоксикации, обусловленному как резким снижением связывающей способности альбумина, так и увеличением уровня МСМ [21]. Можно думать, что химиопрепараты вследствие их взаимодействия со связывающими центрами молекулы альбумина вызывают фрагментации белковых молекул с накоплением токсических продуктов их деградации.

Большинство исследований, посвященных изучению ДКВ, касаются, в основном, клинической эффективности лечения и иммунологических реакций организма в ответ на проводимую специфическую иммунотерапию [22; 23]. В доступной нам литературе не найдены работы по изучению влияния дендритно-клеточной вакцины на показатели эндогенной интоксикации в крови онкологических больных.

Как показали результаты данной работы, проведение нескольких сеансов вакцинотерапии способствовало восстановлению функциональной активности альбумина и нормализации содержания МСМ. При этом важно, что проведение последующих курсов ПХТ на фоне вакцинотерапии не приводило к существенному изменению уровня МСМ и показателей функционального состояния альбумина. Чем можно объяснить влияние ДКВ на снижение уровня эндотоксикоза в крови больных? Вероятнее всего, имеет место опосредованная регуляция гомеостаза за счет биологических эффектов дендритных клеток (ДК). Известно, что ДК умеют распознавать различные «сигналы», такие как молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном, попавшим в организм извне (pathogen associated molecular patterns, PAMPs), либо с эндогенными патологическими продуктами (damage associated molecular patterns, DAMPs), с помощью специализированных рецепторов распознавания паттернов (PRRs) [24].

Распознавание антигенов дендритными клетками опосредует фагоцитарную обработку антигенов для их последующей презентации, что приводит к повышению экспрессии костимулирующих молекул и продукции цитокинов, что в итоге подготавливает наивные Т-клетки для активации адаптивного иммунитета.

При онкологических заболеваниях достаточно часто наблюдается снижение или полное отсутствие иммунного ответа на опухолевые клетки, за счёт накопления незрелых ДК. Некоторые подмножества незрелых ДК не могут обеспечить Т-клетки соответствующими ко-стимулирующими и цитокиновыми сигналами и могут индуцировать толерантность путем прекращения пролиферации или анергии антиген-специфических CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов или путем генерации регуляторных Т-клеток, которые предотвращают иммунный ответ, вырабатывая IL-10 и TGF-β 4. Например, в работе Ghiringhelli и др. [25] было показано, что во время опухолевой прогрессии в дренирующих лимфатических узлах наблюдаются подмножества миелоидных незрелых ДК, которые избирательно способствуют пролиферации Т регуляторных клеток за счёт экспрессии фактора TGF-β. Это показывает, что опухолевые клетки могут преобразовывать «классические» незрелые ДК в регуляторные ДК, секретирующие TGF-β и стимулирующие пролиферацию Т регуляторных клеток. Важно отметить, что культивируемые незрелые ДК, полученные из костного мозга, не могут обладать иммуносупрессивной способностью, но при получении различных факторов в микроокружении опухоли они могут подавлять врожденный и адаптивный иммунитет с помощью различных механизмов.

Кроме того, различные подмножества зрелых ДК могут обладать иммуносупрессирующими или толерогенными свойствами из-за влияния микроокружения опухоли [26].

Полученные из моноцитов ДК способны презентировать различные антигены, как молекулы класса МНС I, так и молекулы класса МНС II. При инъекции в организм человека ДК, полученные из моноцитов крови, могут способствовать развитию первичных CD4+ и CD8+ Т-клеток и индуцировать увеличение количества антиген-специфических цитотоксических Т-клеток, что может привести к регрессу метастатических очагов и соответственно улучшить показатели выживаемости в целом [27].

У пациентов с почечной карциномой полученные до операции ДК, произошедшие из моноцитов, индуцировали сниженную пролиферацию аллогенных Т-клеток и повышенную пролиферацию регуляторных Т-клеток по сравнению с клетками, полученными у здоровых доноров. Через три месяца после операции ДК, полученные из моноцитов, у этих пациентов проявляли функциональные свойства, схожие с функциональными свойствами клеток здоровых людей (контрольной группы), что позволяет предположить, что наличие опухоли было причиной видоизменений функций данной популяции ДК у пациентов [28].

Регресс опухоли у пациентов за счёт комбинированной терапии может приводить к снижению влияния микроокружения опухолей на процесс созревания ДК и распознавание опухолевых антигенов, что в свою очередь способствует своевременной презентации антигенов другим иммунным клеткам. При этом восстановление нормальной антиген-презентирующей функции ДК способствует и лучшему распознаванию PAMP и DAMP, которое необходимо для поддержания гомеостаза и выведения организмом токсичных продуктов за счёт адекватного иммунного ответа.

Результаты работы по изучению влияния аутологичной ДКВ в лечении больных раком яичника [22] подтверждают полученные нами данные о наличии значимых изменений в гомеостазе онкологических больных после неоднократной вакцинации, а также согласуются с опубликованными нами ранее результатами влияния не менее 6–8 циклов ДКВ на иммунный статус больных раком шейки матки [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения вакцинотерапии (при оптимальном количестве сеансов) во всех группах больных местно-распространенными, генерализованными, первично-неизлеченными и рецидивными формами рака шейки матки, а также в группе тяжелых больных с противопоказаниями для проведения стандартного противоопухолевого лечения, отмечено снижение уровня эндотоксикоза с полной или частичной нормализацией показателей, свидетельствующих о восстановлении детоксикационной способности альбумина, и уменьшением в крови количества эндотоксинов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что показатели, характеризующие способность альбумина контролировать уровень эндотоксикоза, могут использоваться в качестве прогностических маркеров эффективности противоопухолевого лечения с включением иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной.

## Список источников

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
3. Кит О. И., Попова Н. Н., Шихлярова А. И., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П. и др. Развитие посткастрационного синдрома и корригирующее действие ксенона в экспоненциальном дозовом режиме у пациенток молодого возраста с онкопатологией репродуктивных органов. *Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(3):6–17. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>
4. Пак Р. В. Эпидемиологические особенности рака шейки матки в мире. *Вестник Казахского национального медицинского университета.* 2019;(1):678–680.
5. Barchuk A, Bepalov A, Huhtala H, Chimed T, Laricheva I, Belyaev A, et al. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013. *Cancer Epidemiol.* 2018 Aug;55:73–80. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.05.008>
6. Камышов С. В. Современная иммунофармакотерапия в комплексном лечении рака шейки матки. *Вестник науки и образования.* 2018;2(6(42)):57–62. <https://doi.org/10.20861/2312-8089-2018-42-006>
7. De Felice F, Marchetti C, Palaia I, Musio D, Muzii L, Tombolini V, et al. Immunotherapy of Ovarian Cancer: The Role of Checkpoint Inhibitors. *J Immunol Res.* 2015;2015:191832. <https://doi.org/10.1155/2015/191832>
8. Pulendran B. The varieties of immunological experience: of pathogens, stress, and dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:563–606. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075049>
9. Волков Н. М. Клеточные методы иммунотерапии. *Практическая онкология.* 2016;17(2):90–98.
10. Global Dendritic Cell Cancer Vaccine Market Dosage Price and Clinical Trials Outlook 2024. Global: Kuick Research, 2018, 255 p.
11. Семиглазов В. Ф., Целуйко А. И., Балдуева И. А., Нехаева Т. Л., Артемьева А. С., Кудайбергенова А. Г. и др. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей. *Медицинский Совет.* 2021;(4):248–257. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>
12. Балдуева И. А., Нехаева Т. Л., Проценко С. А., Новик А. В., Данилова А. Б., Авдонкина Н. А. и др. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2020, 128 с.
13. Водолажский Д. И., Меньшенина А. П., Двадненко К. В., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бахтин А. В. и др. Опыт конструирования дендритно-клеточной вакцины для лечения рака шейки матки. *Фундаментальные исследования.* 2015;(1-4):716–720.
14. Педдер В. В., Набока М. В., Косёнок В. К., Герунова Л. К., Бойко Т. В., Симонова И. А. и др. О возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных с применением комплекса физических и физико-химических факторов. *Омский научный вестник.* 2012;(1(108)):120–125.

15. Неродо Г. А., Горошинская И. А., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Шалашная Е. В., Ушакова Н. Д. и др. Возможности коррекции эндогенной интоксикации в процессе химиотерапии у онкогинекологических больных. Российский онкологический журнал. 2017;22(1):25–31. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-25-31>
16. Горошинская И. А., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., Шалашная Е. В., Качесова П. С. и др. Оценка эндогенной интоксикации и показателей свободнорадикального окисления у больных раком молочной железы и раком Педжета. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2018;(1(197)):112–123. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2018-1-112-123>
17. Матвеев С. Б., Спиридонова Т. Г., Клычникова Е. В., Николаева Н. Ю., Смирнова С. В., Голиков П. П. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме. Клиническая лабораторная диагностика. 2003;10:3–5.
18. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological). 1995;57(1):289–300.
19. Korn EL, Troendle JF, McShane LM, Simon R. Controlling the number of false discoveries: application to high-dimensional genomic data. Journal of Statistical Planning and Inference. 2004;124(2):379–398. [https://doi.org/10.1016/S0378-3758\(03\)00211-8](https://doi.org/10.1016/S0378-3758(03)00211-8)
20. Горошинская И. А., Нескубина И. В., Неродо Г. А., Меньшенина А. П., Гуськова Е. А., Качесова П. С. и др. Уровень эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(5):279–282.
21. Шалашная Е. В., Горошинская И. А., Неродо Г. А., Гуськова Е. А., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах *in vitro*. Сибирский онкологический журнал. 2008;(2):50–54.
22. Храновская Н. Н., Гриневич Ю. А., Потебня Г. П., Воробьева Л. И., Свинцкий В. С., Цип П. И. и др. Влияние дендритноклеточной аутовакцины на эффективность лечения больных раком яичника. Вопросы онкологии. 2012;58(6):781–786.
23. Нехаева Т. Л. Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологических дендритных клеток [диссертация]. СПб: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2014, 24 с.
24. Durai V, Murphy KM. Functions of Murine Dendritic Cells. Immunity. 2016 Oct 18;45(4):719–736. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.010>
25. Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, Parcellier A, Schmitt E, Solary E, et al. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. J Exp Med. 2005 Oct 3;202(7):919–929. <https://doi.org/10.1084/jem.20050463>
26. Ma Y, Shurin GV, Peiyuan Z, Shurin M R Dendritic cells in the cancer microenvironment. Journal of Cancer. 2013;4(1):36–44. <https://doi.org/10.7150/jca.5046>
27. Patente TA, Pinho MP, Oliveira AA, Evangelista GCM, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2018;9:3176. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03176>
28. Clavijo-Salomon MA, Ramos RN, Crippa A, Pizzo CR, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Monocyte-derived dendritic cells reflect the immune functional status of a chromophobe renal cell carcinoma patient: could it be a general phenomenon? Cancer Immunol Immunother. 2015 Feb;64(2):161–171. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1625-9>
29. Меньшенина А. П., Златник Е. Ю., Моисеенко Т. И., Франциянц Е. М., Новикова И. А., Вереникина Е. В. и др. Иммунный статус больных раком шейки матки при лечении с применением дендритно-клеточной вакцинации. Современные проблемы науки и образования. 2018;14(4):118–123. <https://doi.org/10.17513/spno.28349>

## References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.).
3. Kit OI, Popova NN, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Moiseenko TI, Menshenina AP, et al. Development of postcastration syndrome and corrective effect of xenon in exponential dose regimen in young patients with gynecological cancers. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(3):6–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>
4. Pak RV. Epidemiological features of cervical cancer in the world. Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2019;(1):678–680. (In Russ.).
5. Barchuk A, Bepalov A, Huhtala H, Chimed T, Laricheva I, Belyaev A, et al. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013. Cancer Epidemiol. 2018 Aug;55:73–80. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.05.008>
6. Kamyshev SV. Modern immunopharmacotherapy in the complex treatment of cervical cancer. Bulletin of Science and Education. 2018;2(6(42)):57–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.20861/2312-8089-2018-42-006>

7. De Felice F, Marchetti C, Palaia I, Musio D, Muzii L, Tombolini V, et al. Immunotherapy of Ovarian Cancer: The Role of Checkpoint Inhibitors. *J Immunol Res.* 2015;2015:191832. <https://doi.org/10.1155/2015/191832>
8. Pulendran B. The varieties of immunological experience: of pathogens, stress, and dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:563–606. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075049>
9. Volkov NM. Cell-based anticancer immunotherapy methods. *Practical Oncology.* 2016;17(2):90–98. (In Russ.).
10. Global Dendritic Cell Cancer Vaccine Market Dosage Price and Clinical Trials Outlook 2024. Global: Quirk Research, 2018, 255 p.
11. Semiglazov VF, Tseluiko AI, Baldueva IA, Nekhaeva TL, Artemyeva AS, Kudaybergenova AG, et al. Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors. *Medical Council.* 2021;(4):248–257. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>
12. Baldueva IA, Nekhaeva TL, Protsenko SA, Novik AV, Danilova AB, Avdonkina NA, et al. Dendritic cell vaccines in immunotherapy of patients with solid tumors: a textbook for doctors and students in the system of higher and additional professional education. St. Petersburg: NMIC of Oncology named after N. N. Petrov, 2020, 128 p.
13. Vodolazhsky DI, Menshenina AP, Dvadenko KV, Novikova IA, Zlatnik EYu, Bakhtin AV, et al. Experience of dendritic cell vaccine design for cervical cancer treatment. *Fundamental Research.* 2015;(1-4):716–720.
14. Pedder VV, Naboka MV, Kosenok VK, Gerunova LK, Boyko TV, Simonova IA, et al. Possibilities of endogenous intoxication syndrome correction in oncologic patients applying physical and chemical factors. *Omsk Scientific Bulletin.* 2012;(1(108)):120–125. (In Russ.).
15. Nerodo GA, Goroshinskaya IA, Neskubina IV, Nemashkalova LA, Shalashnaya EV, Ushakova ND, et al. Possibilities of the correction of endogenous intoxication during chemotherapy in gynecological cancer patients. *Russian Journal of Oncology.* 2017;22(1):25–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-25-31>
16. Goroshinskaya IA, Neskubina IV, Surikova EI, Nemashkalova LA, Shalashnaya EV, Kachesova PS, et al. Assessment of endogenous intoxication and indicators of free radical oxidation in patients with breast cancer and Paget's cancer. *News of higher educational institutions. The North Caucasus region. Series: Natural Sciences.* 2018;(1(197)):112–123. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.23683/0321-3005-2018-1-112-123>
17. Matveev SB, Spiridonova TG, Klychnikova EV, Nikolaeva NYu, Smirnova SV, Golikov PP. The evaluation criteria for endogenous intoxication in burn trauma. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2003;10:3–5. (In Russ.).
18. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1995;57(1):289–300.
19. Korn EL, Troendle JF, McShane LM, Simon R. Controlling the number of false discoveries: application to high-dimensional genomic data. *Journal of Statistical Planning and Inference.* 2004;124(2):379–398. [https://doi.org/10.1016/S0378-3758\(03\)00211-8](https://doi.org/10.1016/S0378-3758(03)00211-8)
20. Goroshinskaya IA, Neskubina IV, Nerodo GA, Menshenina AP, Guskova EA, Kachesova PS, et al. The level of endogenous intoxication in oncologic gynecologic patients. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2016;61(5):279–282. (In Russ.).
21. Shalashnaya E. V., Goroshinskaya I. A., Nerodo G. A., Guskova E. A., Surikova E. I., Nemashkalova L. A. Study of the influence of chemotherapy drugs on the level of endogenous intoxication, intensity of free radical oxidation and membrane apparatus of blood cells of patients with cervical cancer recurrence *in vitro*. *Siberian Journal of Oncology.* 2008;(2):50–54. (In Russ.).
22. Khranovskaya NN, Grinevich YA, Potebnya GP, Vorobieva LI, Svintsitskiy VS, Tsip NP, et al. Impact of dendrine-cell autovaccine on the efficacy of primary treatment for patients with ovarian cancer. *Problems in Oncology.* 2012;58(6):781–786. (In Russ.).
23. Nekhaeva TL. Optimization of technology and standardization of antitumor vaccines based on autologous dendritic cells [dissertation]. St. Petersburg: N. N. Petrov Research Center of Oncology, 2014, 24 p. (In Russ.).
24. Durai V, Murphy KM. Functions of Murine Dendritic Cells. *Immunity.* 2016 Oct 18;45(4):719–736.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.010>
25. Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, Parcellier A, Schmitt E, Solary E, et al. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. *J Exp Med.* 2005 Oct 3;202(7):919–929.  
<https://doi.org/10.1084/jem.20050463>
26. Ma Y, Shurin GV, Peiyuan Z, Shurin MR. Dendritic cells in the cancer microenvironment. *Journal of Cancer.* 2013;4(1):36–44.  
<https://doi.org/10.7150/jca.5046>
27. Patente TA, Pinho MP, Oliveira AA, Evangelista GCM, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:3176. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03176>
28. Clavijo-Salomon MA, Ramos RN, Crippa A, Pizzo CR, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Monocyte-derived dendritic cells reflect the immune functional status of a chromophobe renal cell carcinoma patient: could it be a general phenomenon? *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Feb;64(2):161–171. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1625-9>
29. Menshenina AP, Zlatnik EY, Moiseenko TI, Frantsiyants EM, Novikova IA, Verenikina EV, et al. Immune status of cervical carcinoma patients undergoing treatment with dendritic vaccine. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;14(4):118–123. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17513/spno.28349>

**Информация об авторах:**

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Меньшенина Анна Петровна ✉ – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, ResearcherID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Вереникина Екатерина Владимировна – к.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

**Information about authors:**

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Anna P. Menshenina ✉ – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the department of tumors of reproductive organs National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, deputy general director for science National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, ResearcherID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800

Tatyana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the department of tumors of reproductive organs, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Ekaterina V. Verenikina – Cand. Sci. (Med.), head of department of oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Lyidmila A. Nemashkalova – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

**Вклад авторов:**

Горошинская И. А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных;

Меньшенина А. П. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, подготовка статьи;

Франциянц Е. М. – концепция и дизайн исследования;

Каплиева И. В. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала;

Моисеенко Т. И. – научное редактирование;

Вереникина Е. В. – научное редактирование;

Немашкалова Л. А. – техническое редактирование, сбор данных.

**Authors contribution:**

Goroshinskaya I. A. – study concept and design, analysis and interpretation of the data;

Menshenina A. P. – obtaining, analysis and interpretation of data, manuscript writing and preparation;

Frantsiyants E. M. – study concept and design;

Kaplieva I. V. – obtaining, analysis and interpretation of data, material processing;

Moiseenko T. I. – scientific editing;

Verenikina E. V. – scientific editing;

Nemashkalova L. A. – technical editing, data collection.