

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕТОКСИКАЦИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера»

Резюме

Цель. Оценить эффективность детоксикации с использованием энтеросорбентов для коррекции системного воспалительного ответа при иммунореабилитации онкологических больных.

Материалы и методы. Обследовано 87 пациентов с метастатическими формами солидных опухолей различных локализаций. Пациенты были разделены на 2 группы: исследуемая группа (41 больной, который к стандартной терапии получал детоксикационную терапию с использованием энтеросорбентов) и группа сравнения (46 больных, получавших только стандартную терапию). Эффективность терапии данными препаратами оценивали через один месяц путем оценки клинико-иммунологических параметров. Оценку состояния клеточного иммунитета осуществляли методом проточной цитометрии.

Результаты. У всех обследованных пациентов до начала терапии были выявлены нарушения функции иммунной системы в виде недостаточности клеточно-эффекторного звена иммунитета. Состояние клеточного звена иммунитета характеризовалось увеличением количества переходной и неклассических субпопуляций моноцитов, повышением содержания Т-, В- и NKT-клеток, но при снижении NK-клеток. Также у больных наблюдалось повышение отношения между количеством Т-хелперов (CD3+CD4+) и числом цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+). При этом у всех больных были выявлены признаки хронического системного воспаления. После проведения детоксикационной терапии в рамках иммунореабилитационных мероприятий у обследованных наблюдалось восстановление клеточных субпопуляций до уровня контрольных значений. В группе сравнения после проведенной терапии отсутствовали выраженные изменения в количестве клеток в крови, что свидетельствовало об отсутствии полного купирования системного воспалительного ответа.

Заключение. У онкологических пациентов определяется хронический токсикоз с развитием системной воспалительной реакции, на фоне которого выявляются нарушения функции иммунной системы. Применение энтеросорбентов в комплексной иммунореабилитационной терапии обосновано и подтверждается купированием астеновегетативных и диспепсических синдромов, нормализации показателей иммунной системы, что позволяет рекомендовать детоксикационную терапию при проведении иммунореабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: онкологические больные, иммунореабилитация, детоксикационная терапия, иммунная система, энтеросорбенты.

Образец цитирования: Савченко А.А., Каспаров Э.В., Борисов С.А., Мастерова А.А., Борисов А.Г. Эффективность детоксикации для коррекции системного воспалительного ответа при иммунореабилитации онкологических больных // Цитокины и воспаление. – 2022. – Т. 19, № 1-4. – С. 61-68.

A.A. Savchenko, E.V. Kasparov, S.A. Borisov, A.A. Masterova, A.G. Borisov

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF DETOXIFICATION IN THE IMMUNOREHABILITATION OF CANCER PATIENTS

FGBNU Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», a separate subdivision of the «Research Institute of Medical Problems of the North».

Abstract

Purpose. Evaluation of the effectiveness of detoxification using enterosorbents in the immunorehabilitation of cancer patients.

Materials and methods. 87 patients with metastatic forms of solid tumors of various localizations with metastatic lesions were examined. The patients were divided into 2 groups: study group (41 patients who received detoxification therapy in addition to standard therapy) and comparison group (46 patients who received only standard therapy). The effectiveness of therapy with these drugs was evaluated after one month by assessing clinical and immunological parameters. The assessment of the state of cellular immunity was carried out by flow cytometry.

Results. Disturbances in the function of the immune system in the form of insufficiency of the cellular effector link of immunity were detected in all examined patients before the start of therapy. The state of the cellular link of immunity was

characterized by an increase in the number of transitional and non-classical subsets of monocytes, an increase in the content of T-, B- and NKT-cells, but with a decrease in NK-cells. An increase in the ratio between the number of T-helpers (CD3+CD4+) and the number of cytotoxic T-cells (CD3+CD8+) was observed in the examined patients. Restoration of cell subsets to the level of control values was found in the examined patients after detoxification therapy as part of immunorehabilitation measures. Significant changes in the number of cells in the blood were absent in the comparison group after the therapy which indicated the absence of a complete relief of the systemic inflammatory response.

Conclusion. Chronic toxicosis with the development of a systemic inflammatory reaction on the background of the immune system dysfunctions were found in cancer patients. The use of enterosorbents in complex immunorehabilitation therapy is substantiated and confirmed by the relief of asthenovegetative and dyspeptic syndromes, normalization of the immune system which makes it possible to recommend detoxification therapy during immunorehabilitation measures.

Keywords: cancer patients, immunorehabilitation, detoxification therapy, immune systems, enterosorbents.

Введение

Онкологические заболевания остаются серьезной социально-медицинской проблемой, что связано с ростом количества больных и смертностью от рака [1-3]. В последнее время основное внимание уделяется разработке новых методов лечения онкологических больных и ранней диагностике заболеваний. Однако необходимо отметить, что в результате хирургического вмешательства, химио- и лучевой терапии, а также собственно роста самой опухоли у больных развиваются функциональные, физические и психические нарушения, которые могут привести к снижению активности и качества жизни, формирования критических заболеваний на фоне хронического системного воспаления [4-6]. Для решения этой проблемы сформированы программы реабилитации онкологических больных. Основное внимание в них уделяется выявлению и лечению дефицита функциональных, физических, психологических и/или когнитивных нарушений [4]. Реабилитационные мероприятия иммунной системы не предусмотрены, хотя не вызывает сомнения, что в процессе лечения онкологических больных необходим контроль и коррекция иммунных нарушений. Это обусловлено тем, что течение онкологических заболеваний и их исход сопряжен с нарушениями функционирования иммунной системы и, прежде всего, с хроническим системным воспалением [7-9]. В связи с этим целесообразно проведение иммунореабилитационных мероприятий у больных с онкологической патологией на любом этапе развития опухолевого процесса. Иммунореабилитация – комплекс медицинских мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных в результате болезни нормальных физиологических функций иммунной системы [10, 11].

В отличие от традиционных классических реабилитационных мероприятий в основе восстановления иммунной системы, особенно на первых этапах после разрешения заболевания, лежит медикаментозная терапия. Учитывая, что одной из ведущих причин в формировании иммунных нарушений является хронический токсикоз, который возникает

за счет распада опухоли, стойкого системного воспаления, метаболического перепрограммирования как в микроокружении опухоли, так и на системном уровне, детоксикационная терапия обязательна при иммунореабилитации. Детоксикационная терапия показала свою клиническую эффективность при различных заболеваниях [12, 13]. Однако большинство исследований проведены в острый период заболевания с использованием инвазивных методов лечения, гораздо реже использовались энтеральные методы детоксикации, несмотря на то, что большая роль в формировании эндотоксикоза принадлежит измененной микрофлоре кишечника и/или токсическим продуктам метаболизма, находящимся в кишечнике [14-16]. Учитывая все это, представляет интерес разработка новых эффективных методов энтеросорбции при иммунореабилитации онкологических больных. В качестве таких препаратов предпочтение следует отдать отечественным лекарственным средствам: азоксимеру бромида (полиоксидоний) и коллоидному диоксиду кремния (полисорб МП). Азоксимера бромид обладает способностью адсорбировать токсины с последующей активацией макрофагов, которые обеспечивают утилизацию этих комплексов и имеющихся в межклеточном пространстве аларминов (DAMP). Кроме того, азоксимера бромид повышал активность NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов – основных клеток, обеспечивающих киллинг опухолевых клеток. Кремния диоксид коллоидный – неселективный полифункциональный энтеросорбент на основе высокодисперсного кремнезема, который обладает выраженными сорбционными и детоксикационными свойствами. В желудочно-кишечном тракте препарат связывает и выводит из организма эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы. Эта комбинация хорошо себя зарекомендовала при иммунореабилитации инфекционных больных [17, 18].

Целью исследования явилась оценка эффективности детоксикации с использованием энтеросорбентов для коррекции системного воспалительного ответа при иммунореабилитации онкологических больных.

Материалы и методы

Проведены обсервационные ретроспективные клинические исследования прошедших лечение в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского» и в дальнейшем находящихся под наблюдением в клинике НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. В исследование включено 87 пациентов (52 женщины и 35 мужчин, возраст от 50 до 70 лет) с метастатическими формами солидных опухолей различных локализаций с метастатическими поражениями (табл. 1). В качестве контрольной группы обследовано 78 практически здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

В соответствии с дизайном исследования обследованные пациенты были разделены на 2 группы: исследуемая группа – 41 больной, который к стандартной терапии получал детоксикационную терапию с использованием внутривенных инфузий тканевого детоксиканта полиоксидония по 6 мг три дня подряд, затем через день, всего 10 инъекций и энтеросорбента Полисорб МП в дозе 1-2 столовые ложки с горкой на 1 прием 3 раза/сут.; группа сравнения – 46 больных, получавших только стандартную терапию. Эффективность терапии данными препаратами оценивали через один месяц путем оценки клинко-иммунологических параметров.

Клиническая оценка функции иммунной системы проведена согласно ранее разработанным

рекомендациям [19]. Оценку состояния клеточного иммунитета осуществляли методом проточной цитометрии цельной периферической крови с использованием панелей для исследования фенотипа клеток иммунной системы: CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5/HLA-DR-PC7, CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5, CD62L-FITC/CD127-PE/CD3-ECD/CD25-PC5/CD4-PC7 и CD14-PE/CD45-ECD/HLA-DR-PC5/CD16-PC7. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [20]. Подготовку образцов периферической крови для анализа осуществляли по стандартной методике [21]. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersaLyse (Beckman Coulter, USA). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, USA) на базе Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. В каждой пробе анализировали не менее 50000 клеток.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Таблица 1

Характеристика пациентов, находившихся под наблюдением (абс./%)

Признаки	Контроль	Исследуемая группа	Группа сравнения
Число исследуемых	78	41	46
Мужчины	32/ 41,03	32	34
Женщины	46/ 58,97	68	66
Возраст	62 (53 – 71)	61 (50-70)	62 (52 – 72)
Коморбидность			
Болезни сердца	34/ 43,59	20/ 48,78	21/ 45,46
Сахарный диабет	18/ 23,08	9/ 21,95	9/ 19,57
Заболевание легких	20/ 25,64	16/ 39,02	15/ 32,61
Заболевание ЖКТ	14/ 17,95	12/ 29,27	11/ 23,91
Болезни печени	4/ 5,13	2/ 4,88	2/ 4,35
Болезни почек	2/ 2,56	1/ 2,44	1/ 2,17
Первичная локализация рака			
Колоректальный рак		14/ 34,15	12/ 26,09
Рак молочной железы		11/ 26,83	15/ 32,61
Рак легкого		7/ 17,07	10/ 21,74
Рак почки		4/ 9,76	5/ 10,87
Рак простаты		5/ 12,2	4/ 8,7

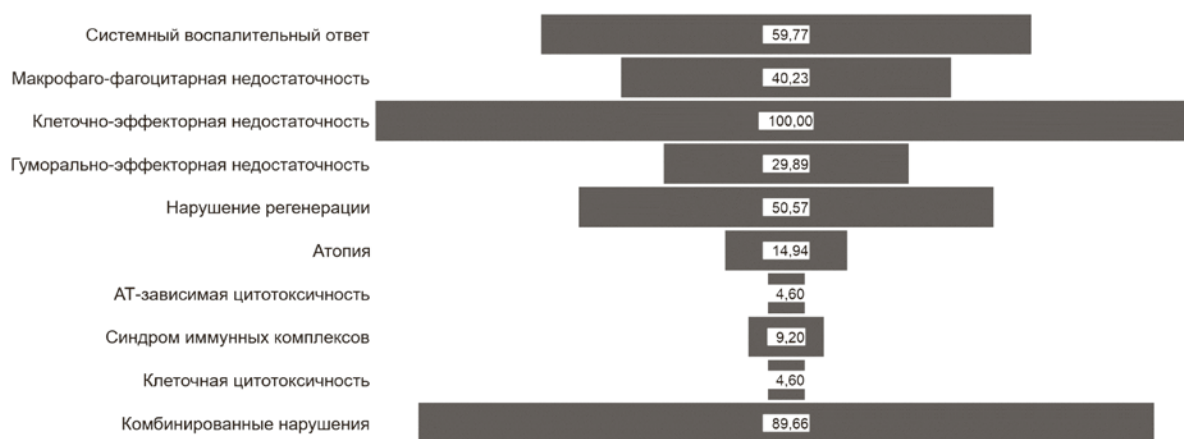


Рис. 1. Клинические проявления иммунных нарушений обследуемых больных

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 1 и 3 квартилей (C25-C75). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Достоверность различий показателей иммунной системы до и после лечения (зависимые выборки) определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что у всех обследованных пациентов были выявлены нарушения функции иммунной системы. Учитывая основное заболевание, исходно у всех пациентов диагностирована недостаточность клеточно-эффекторного звена иммунитета. Однако это не единственный синдром иммунных нарушений, чаще всего это комбинированное нарушение с проявлениями системного воспалительного ответа и

нарушениями процессов регенерации (рис. 1). Необходимо отметить, что все эти проявления иммунных нарушений протекают на фоне хронического токсикоза, который проявлялся различными клиническими симптомами. Практически у всех пациентов были слабость и утомляемость (100 %). На боли жаловались 70 из 87 человек (80,5 %), когнитивные дисфункции и нарушения сна были выявлены у половины пациентов, у каждого третьего из пациентов был неустойчивый стул, тахикардия, вздутие живота, одышка (рис. 2).

У онкологических больных наблюдаются и выраженные изменения в составе клеток иммунной системы (табл. 2). Несмотря на то, что общее количество лейкоцитов и гранулоцитов при сравнении у больных и лиц контрольной группы практически не отличались, другие показатели клеточного состава имели значительные различия. Число моноцитов у больных было повышено при снижении числа лимфоцитов. При более детальном исследовании популяции моноцитов обнаружено увеличение относительного количества переходной ($CD14^{hi}CD16^{+}$)

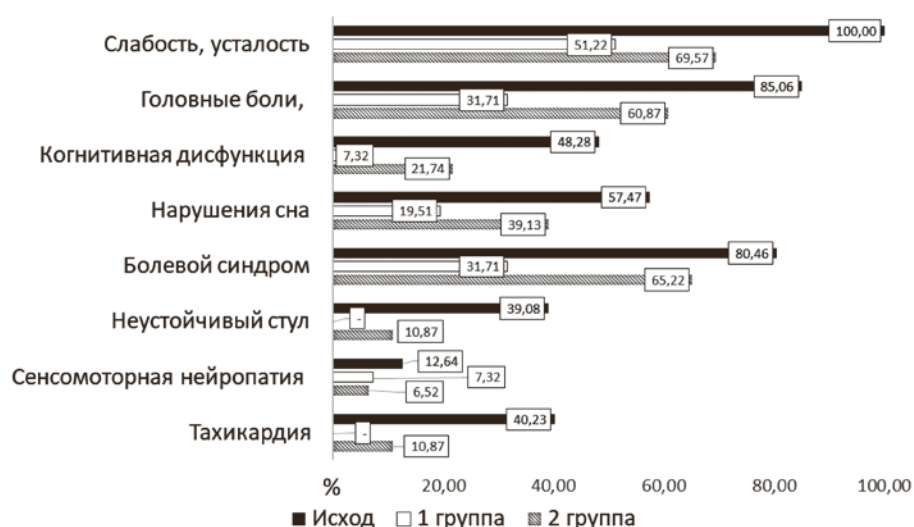


Рис. 2. Изменения клинических показателей, характеризующих хронический токсикоз

Иммунологические показатели исследуемых пациентов

Показатель	Контроль (n=78)	Больные (n=87)	p
Лейкоциты, 10 ⁶ /л	5,60 (4,50 - 7,08)	5,50 (4,78 - 7,76)	
Нейтрофилы, %	55,1 (47,0 - 63,0)	58,0 (49,0 - 65,1)	
Нейтрофилы, 10 ⁶ /л	3,11 (2,51 - 3,90)	3,18 (2,35 - 4,56)	
Базофилы, %	0,4 (0,0 - 1,0)	1,5 (0,0 - 2,0)	
Эозинофилы, %	2,0 (1,0 - 3,0)	3,5 (1,0 - 5,0)	
Моноциты, %	7,0 (5,0 - 9,0)	11,0 (6,0 - 15,0)	
Моноциты, 10 ⁶ /л	0,41 (0,27 - 0,54)	0,53 (0,31 - 0,78)	<0,001
CD14 ^{hi} CD16 ⁻	89,2 (73,2 - 96,1)	85,4 (79,2 - 89,9)	
CD14 ^{hi} CD16 ⁺ , %	2,8 (0,8 - 4,8)	4,8 (1,7 - 6,1)	0,016
CD14 ^{dim} CD16 ⁺ , %	8,6 (3,7 - 10,5)	14,4 (8,4 - 18,3)	<0,001
HLA-DR ⁺ Моноциты, %	95,8 (92,5 - 99,1)	88,6 (81,4 - 92,2)	<0,001
Лимфоциты, %	37,0 (29,0 - 42,0)	30,0 (21,0 - 38,0)	<0,001
Лимфоциты, 10 ⁶ /л	2,02 (1,51 - 2,55)	1,75 (0,65 - 2,34)	0,003
CD3 ⁺ -клетки, %	68,1 (60,3 - 74,0)	74,9 (70,1 - 79,4)	0,032
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки, %	42,9 (34,9 - 48,0)	48,8 (40,5 - 52,2)	<0,001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки, %	26,4 (21,0 - 32,0)	24,7 (17,4 - 31,7)	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,62 (1,50 - 1,66)	2,12 (1,78 - 2,63)	<0,001
CD19 ⁺ -клетки, %	10,7 (5,8 - 13,1)	12,7 (9,6 - 16,1)	
CD16/56 ⁺ -клетки, %	19,7 (10,8 - 23,1)	13,0 (8,3 - 16,3)	0,048
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ -клетки, %	2,9 (1,5 - 5,2)	6,5 (5,0 - 9,9)	<0,001

фракции и неклассической (CD14^{dim}CD16⁺) субпопуляции. Изменение числа классических моноцитов (CD14^{hi}CD16⁻) было недостоверно.

Снижение числа лимфоцитов происходило, прежде всего, за счет популяции NK-клеток, за счет чего произошло увеличение относительного числа Т- и В-лимфоцитов. При этом необходимо обратить внимание на повышение отношения между количеством Т-хелперов (CD3+CD4⁺) и числом цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8⁺), а также увеличением относительного числа NKT-лимфоцитов. В первом случае это свидетельствует о сниженном эффекторном потенциале Т-лимфоцитов, во втором случае – о компенсаторной реакции иммунитета у онкологических больных.

После проведения иммунореабилитационных мероприятий у обследованных наблюдались значительные изменения в составе клеток иммунной системы. Если число нейтрофилов не изменилось, то количество базофилов, эозинофилов и моноцитов претерпело значительные изменения. Особенно это касалось исследуемой группы, у которой проводились дополнительно детоксикационные мероприятия (рис. 3, А). Параметры этой группы приблизились к показателям группы контроля. Число

базофилов и эозинофилов в группе сравнения хотя и нормализовались, но число переходных и неклассических моноцитов все еще оставалось высоким, что свидетельствовало об отсутствии полного купирования системного воспалительного ответа.

Изменения также зарегистрированы и при изучении популяционного состава лимфоцитов. У пациентов, которые в период иммунореабилитации получали детоксикационную терапию, общее количество лимфоцитов, содержание CD3+CD4⁺ и CD3+CD8⁺-клеток, В-лимфоцитов и NK-клеток практически сравнивались с контрольными показателями (рис. 3, Б). В группе сравнения такие изменения практически не фиксировались.

Течение онкологического заболевания в любом случае протекает с процессами, связанными с распадом опухоли и выходом в межклеточное пространство аларминов. Эти молекулярные структуры, выступая сигналами тревоги, активируют иммунную систему и могут формировать патологические воспалительные реакции [22]. При избытке продуктов распада не всегда выделительная система организма адекватно справляется со своей задачей, что может послужить дополнительным источником токсинов, которые, прежде всего, концентрируются в

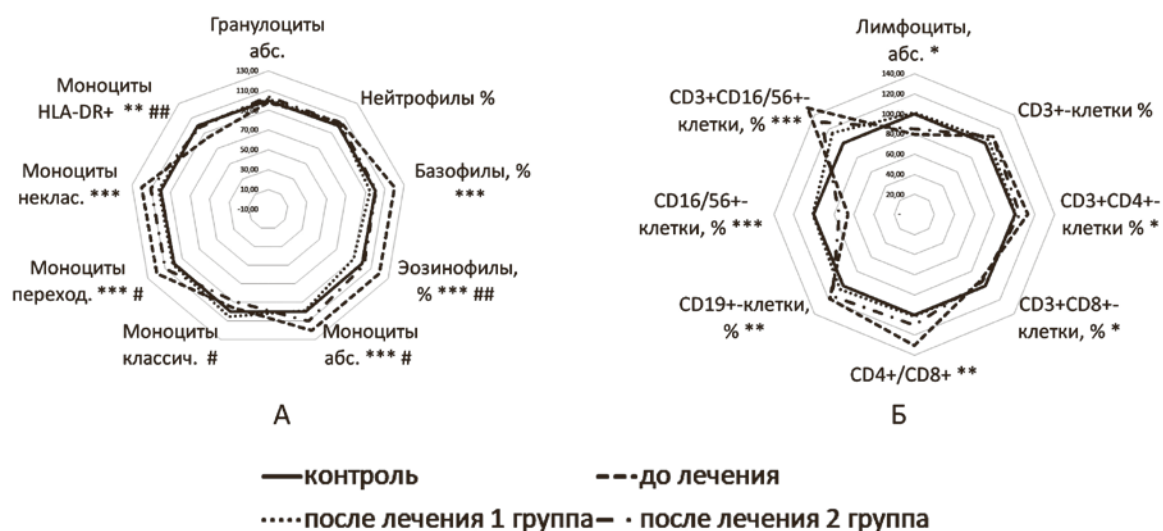


Рис. 3. Динамика параметров иммунной системы при проведении детоксикационных мероприятий

Примечание: сравнение исследуемой группы с исходом * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$; сравнение группы сравнения с исходом # – $p < 0.05$, ## – $p < 0.01$, ### – $p < 0.001$

кишечники. Такой хронический токсикоз сопряжен с клиническими проявлениями иммунных нарушений, что и выявлено нами при клинической оценке состояния иммунной системы у онкологических больных. В основном это комбинированные нарушения с признаками системного воспалительного ответа.

Клинические проявления иммунных нарушений у онкологических больных подтверждаются и лабораторными показателями, на что указывают многочисленные исследования как в РФ, так и за рубежом [9, 23]. Подобные изменения зарегистрированы и нами. Все это послужило основанием для проведения сравнительных клинических исследований по оценке эффективности детоксикационной терапии больных, проходящих иммунореабилитацию. Проведенные исследования показали хороший клинический и иммунологический эффект применения детоксикации при иммунореабилитации онкологических больных. Отмечается более быстрое купирование не только диспепсических, но и астеновегетативных симптомов и боли у обследуемых пациентов. Помимо этого иммунологические показатели (включая параметры врожденного и адаптивного иммунитета) после проведения такой терапии нормализуются до контрольных значений.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования у онкологических пациентов определяется хронический токсикоз с развитием системной воспалительной реакции, на фоне которого выявляются нарушения функции иммунной системы, проявляющиеся клинической симптоматикой и лабораторными показателями. Применение энте-

росорбентов в комплексной иммунореабилитационной терапии обосновано и подтверждается купированием астеновегетативных и диспепсических синдромов, нормализацией показателей иммунной системы, что позволяет рекомендовать детоксикационную терапию при проведении иммунореабилитационных мероприятий.

Список литературы / References

1. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели. Годичная летальность больных злокачественными новообразованиями на каждом году наблюдения. Вопросы онкологии. 2021; 67(1):44-50. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-44-50>
2. Merabishvili V.M. Analytical indicators of observation. The year-by-year lethality of patients at each year. Problems in Oncology. 2021; 67(1):44-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-44-50>
3. Фаттахов Т.А., Миронова А.А., Пьянкова А.И., Шахзадова А.О. Смертность от новообразований в России в 1965–2019: основные структурные изменения и тенденции// Сибирский онкологический журнал. – 2021; 20(4): 5-20. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20
4. Fattakhov T.A., Mironova A.A., Pyankova A.I., Shahzadova A.O. Cancer mortality in Russia for the period of 1965–2019: main structural changes and trends. Siberian journal of oncology. 2021; 20(4):5-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20>
5. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int. J. Cancer. 2021; 149(4):778-789. doi: 10.1002/ijc.33588
6. Fukushima T., Tsuji T., Watanabe N. et al. The current status of inpatient cancer rehabilitation provided by designated cancer hospitals in Japan. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2021; 51(7):1094-1099. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyab070>

5. Neo J., Fettes L., Gao W. et al. Disability in activities of daily living among adults with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017; 61:94-106. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.10.006
6. Omran S., Mcmillan S. Symptom Severity, Anxiety, Depression, Self- Efficacy and Quality of Life in Patients with Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018; 19(2):365-374. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.2.365
7. Савченко А.А., Борисов А.Г., Модестов А.А. и др. Фенотипический состав и хемилюминесцентная активность моноцитов у больных почечно-клеточным раком // Медицинская иммунология. – 2015; 17(2):141-150. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-2-141-150>
- Savchenko A.A., Borisov A.G., Modestov A.A. et al. Monocytes subpopulations and chemiluminescent activity in patients with renal cell carcinoma. *Medical Immunology (Russia).* 2015; 17(2):141-150. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-2-141-150>
8. Савченко А.А., Модестов А.А., Мошев А.В. и др. Цитометрический анализ NK- и NKT-клеток у больных почечно-клеточным раком // Российский иммунологический журнал. – 2014; 8(17/4):1012-1018.
- Savchenko A.A., Modestov A.A., Moshev A.V. et al. Cytometric analysis of NK and NKT cells in patients with renal cell carcinoma. *Russian Journal of Immunology.* 2014; 8(17/4):1012-1018. (In Russ.)
9. Rajaratnam H., Mokhtar N.F., Asma-Abdullah N., Fuad W.E.M. Discovering the Triad between Nav1.5, Breast Cancer, and the Immune System: A Fundamental Review and Future Perspectives. *Biomolecules.* 2022 Feb 15;12(2):310. doi: 10.3390/biom12020310
10. Петров Р.В., Сепиашвили Р.И. Проблемы реабилитации иммунной системы // Аллергология и иммунология. – 2015; 16(1):40-42.
- Petrov R.V., Sepiashvili R.I. Problems of rehabilitation of the immune system. *Allergology and Immunology.* 2015; 16(1):40-42. (In Russ.)
11. По О.Б., Конопля А.А., Медведева И.Н. Сравнительная эффективность различных схем иммунореабилитации при бесплодии трубноперитонеального генеза // Медицинская иммунология. – 2021; 23(4):927-932. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CEO-1990>
- Po O.B., Konoplya A.A., Medvedeva I.N. Comparative effectiveness of various schemes of immunorehabilitation in infertility of tuboperitoneal genesis. *Medical Immunology (Russia).* 2021; 23(4):927-932. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CEO-1990>
12. Bottiroli S., Galli F., Viana M. et al. Negative Short-Term Outcome of Detoxification Therapy in Chronic Migraine With Medication Overuse Headache: Role for Early Life Traumatic Experiences and Recent Stressful Events. *Front Neurol.* 2019; 10:173. doi: 10.3389/fneur.2019.00173
13. La Manna G., Donati G. Coupled Plasma Filtration Adsorption: A Multipurpose Extracorporeal Detoxification Therapy. *Blood Purif.* 2018; 46(3):228-238. doi: 10.1159/000490234
14. Giloteaux L., Goodrich J.K., Walters W.A. et al. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome.* 2016; 4:30. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0171-4>
15. Newberry F., Hsieh S.Y., Wileman T., Carding S.R. Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Clin. Sci.* 2018; 132:523-542. <https://doi.org/10.1042/cs20171330>
16. Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Over-view of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front. Microbiol.* 2021; 12:698169. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>
17. Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кузьмина Т.Ю. и др. Применение энтеросорбентов в иммунореабилитации больных, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10(4):29-37. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-29-37>
- Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kuzmina T.Yu. et al. The use of enterosorbents in the immunorehabilitation of patients who have had a new coronavirus infection COVID-19. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10(4):29-37. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-29-37>
18. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. и др. Возможности применения энтеросорбента в комбинированной терапии больных описторхозом с кожным синдромом // Медицинский совет. – 2020; (5):70-76. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-70-76.
- Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L. et al. Possibilities of application of enterosorbent in combined therapy of opisthorchosis patients with skin syndrome. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020; (5):70-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-70-76>
19. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы // Медицинская иммунология. – 2013; 15(1):45-50. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-1-45-50>
- Borisov A.G. Clinical characterization of functional disorders affecting immune system. *Medical Immunology (Russia).* 2013; 15(1):45-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-1-45-50>
20. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестичетного цитофлуориметрического анализа // Медицинская иммунология. – 2015; 17(1): 19-26. <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-19-26>
- Kudryavtsev I.V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Medical Immunology (Russia).* 2015; 17(1):19-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-19-26>
21. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В. и др. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с при-

менением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (Проект) // Медицинская иммунология. – 2012; 14(3):255-268. <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2012-3-255-268>

Khaydukov S., Baidun L., Zurochka A. et al. Standardized technology «Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorometer-analyzers» (project). Medical Immunology (Russia). 2012; 14(3):255-268. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-3-255-268>

22. Ashrafizadeh M., Farhood B., Elejo Musa A. et al. Damage-associated molecular patterns in tumor radiotherapy. Int. Immunopharmacol. 2020; 86:106761. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106761

23. Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование оценки состояния адаптивной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор // Эффективная фармакотерапия. – 2020; 16(33):58-78. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-33-58-75

Novik A.V., Protsenko S.A., Baldueva I.A. Using the assessment of the state of the adaptive immune system in patients with malignant solid tumors as predictive or prognostic factors: a systematic review. Effective Pharmacotherapy. 2020; 16(33):58-78. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-33-58-75

Сведения об авторах:

Савченко А.А., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской

академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера.

Каспаров Э.В., д.м.н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера, обособленное подразделение ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

Борисов С.А., младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера».

Мастерова А.А., младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера.

Борисов А.Г., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера.

Автор для переписки

Борисов Александр Геннадьевич, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г, тел: +79293552939; e-mail: 2410454@mail.ru.