

ПАТОМОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОДИФИКАЦИИ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Д.Ю. БУГРИМОВ, А.А. ФИЛИН, О.В. ЛИДОХОВА, А.А. КЛИМОВИЧ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Введение. Высокое практическое значение имеет возможность увеличения чувствительности опухоли к лучевой терапии. Актуален поиск радиомодифицирующих веществ, не только повышающих чувствительность опухолевой ткани к действию лучевой терапии напрямую, но и косвенно, путем активации собственных иммунокомпетентных клеток, в том числе, в области опухолевого микроокружения. Данная статья посвящена эффектам по снижению радиорезистентности опухоли, возрастанию экспрессии *TLR9* в иммунокомпетентных клетках опухолевого микроокружения. **Цель исследования** – рассмотрение механизмов радиосенсибилизирующего действия и клинического применения агониста *TLR9* (дезоксирибонуклеата натрия). **Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 63 женщин, получавших лечение на базе БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» в возрасте от 27 до 67 лет. Все пациентки были разделены на две группы: основная группа больных ($n=40$) с комбинированной терапией, в которой использовалось вещество дезоксирибонуклеат натрия (63,5% обследованных) и группа сравнения ($n=23$), терапия которых соответствовала стандартным протоколам лечения (26,5% обследованных). **Результаты и их обсуждение.** Обнаруженные персональные особенности состояния иммунных контрольных точек, активности клеточного иммунитета и антигенпредставляющих клеток опухолевого микроокружения, позволили свидетельствовать о существовании выраженной индивидуальной зависимости врожденного иммунного ответа на опухолевый рост.

Ключевые слова. Радиорезистентность, экспрессия *TLR9*, рак шейки матки, патоморфофизиологические и клинические критерии.

PATHOMORPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF RADIO RESISTANCE MODIFICATION IN THERAPY OF CERVICAL TUMORS

D.Yu. BUGRIMOV, A.A. FILIN, O.V. LIDOKHOVA, A.A. KLIMOVICH

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394000, Russia

Abstract. The possibility of increasing the sensitivity of the tumor to radiation therapy is of high practical importance. The search for radio-modifying substances that not only increase the sensitivity of tumor tissue to the action of radiation therapy directly, but also indirectly, by activating their own immune competent cells, including in the area of the tumor microenvironment, is relevant. This article is devoted to the effects of reducing tumor radioresistance, increasing *TLR9* expression in immune competent cells of the tumor microenvironment. **The research purpose** was to review the mechanisms of radiosensitizing action and clinical use of the *TLR9* agonist (sodium deoxyribonucleate). **Materials and methods.** A survey was carried out of 63 women at the age from 27 to 67 years who received treatment at the BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary". All patients were divided into two groups: the main group of patients ($n = 40$) with combination therapy, in which the substance sodium deoxyribonucleate was used (63.5% of the examined) and the comparison group ($n = 23$), the therapy of which corresponded to the standard treatment protocols (26.5% of those surveyed). **Results and its discussion.** The revealed personal characteristics of the state of immune checkpoints, the activity of cellular immunity and antigen-presenting cells of the tumor microenvironment made it possible to indicate the existence of a pronounced individual dependence of the innate immune response to tumor growth.

Keywords: radioresistance, *TLR9* expression, cervical cancer, pathological physiological and clinical criteria.

Актуальность. Несмотря на совершенствование средств диагностики лечения рака шейки матки (РШМ), это онкологическое заболевание женщин по-прежнему остается одним из самых распространенных и смертельных злокачественных новообразований. Современный подход в терапии РШМ заключается в тесном взаимодействии между онкогинекологами, химиотерапевтами и радиологами, направленным на уменьшение опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения и вероятность патоморфологической оценки эффекта. Индивидуально подобранная и адекватная лучевая терапия

является важной составляющей противоопухолевого лечения. Однако определенную проблему представляет радиорезистентность опухолевой ткани в матке, которая может стать причиной низкой или полностью отсутствующей эффективности в лечении. Таким образом, высокое практическое значение имеет возможность создания условий повышающих чувствительность опухоли к лучевой терапии, а поиск радиомодифицирующих веществ, не только повышающих чувствительность опухолевой ткани к воздействию лучевой терапии напрямую, но и косвенно, путем собственных иммунокомпетентных клеток, в том числе, в области опухолевого микроокружения, индуцирующих эффекты активации, является перспективным направлением в онкогинекологии [2, 7].

Одним из таких направлений является анализ экспрессии группы рецепторов клеток врожденного иммунного ответа, известных как семейство *патоген-распознающих* (PRRs), способных связываться с антигенами *патоген-ассоциированных молекулярных паттернов* – PAMPs [3, 8]. Главным семейством PRRs, на которое возможно воздействие антигена является Toll-подобные рецепторы (TLR) [3].

Активатором TLR9 в клетке является метилированная пара нуклеотидов *цитозин-гуанин* (мотив CpG) [3, 4]. Как правило, активация TLR приводит к продукции цитокинов и антимикробных факторов через общие внутриклеточные сигнальные пути. После распознавания лиганда TLR используется внутриклеточный белок – адаптер сигналов, *миелоидный фактор дифференциации 88* (MyD88), что приводит к последующей каскадной реакции киназы, которая вызывает активацию пути NFκB [4, 6, 8].

В механизмах иммуотропного влияния дезоксирибонуклеата натрия возможно предположить эффекты метилированных CpG-мотивов TLR9 клеток специфического тканевого микроокружения, что индуцирует активацию механизмов врожденного иммунитета [1, 3].

Обоснование для исследования агонистов TLR9 в качестве противоопухолевых агентов основано на гипотезе о том, что врожденный иммунный ответ может иметь прямые противоопухолевые эффекты [5, 4]. Однако, для уточнения механизма действия дезоксирибонуклеата натрия в условиях его применения на уровне опухолевого микроокружения необходимо, селективное изучение экспрессии TLR9. Для решения этой задачи была запланирована и выполнена настоящая работа.

Цель исследования – изучение механизмов радиосенсибилизирующего действия и клинического применения агониста TLR9 (дезоксирибонуклеата натрия).

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования были обследованные 63 женщины с диагнозом рак шейки матки T1 стадия I^o а также T1a-1-2 стадии IA-1-2 и T1b-1-2 стадии IB-1-2; NX-0 и M0, получавшие лечение на базе БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» в возрасте от 27 до 67 лет, средний возраст составил 50,53±11,66 лет. Все пациентки были разделены на две группы: *основная группа* (ОГ) – больные (n=40) с комбинированной терапией, которым применяли вещество дезоксирибонуклеат натрия (63,5% обследованных) в возрасте от 31 до 66 лет, средний возраст 51,5±12,2 лет и *группа сравнения* (ГС) – больные (n=23), терапия которых соответствовала стандартным протоколам лечения (26,5% обследованных) в возрасте от 27 до 67 лет, средний возраст 49,7±11,4 лет. Пациентки обеих групп были сравнимы по возрасту ($t = -0,502, df = 61, p = 0,620$).

На период исследования всем пациентам троекратно проводилось морфологическое исследование биопсийного материала из очага РШМ: 1 биопсия – до начала лечения, 2 биопсия – после начала лечения на 14 сутки и 3 биопсия – после начала лечения на 28 сутки. Вещество дезоксирибонуклеат натрия вводилось пациентам ОГ внутримышечно в дозировке 5 мл 1,5% раствора № 20 ежедневно. Для рутинного окрашивания гистологических препаратов применяли гематоксилин Майера. Метод иммуногистохимического окрашивания TLR9 заключался в кофокусном иммуногистохимическом анализе экспрессии TLR9 с помощью моноклональных антител (*Anti-TLR9 antibody* [26C593.2] ab134368, 100 мкг). Окрашенные срезы были изучены на аппаратно-программном комплексе для биологических исследований с системой документирования исследовательского микроскопа ZEISS Axio Imager A2 (производитель – Carl Zeiss Microscopy, Германия). Количественная оценка выражалась в среднем количестве экспрессии TLR9-позитивных клеток на поле зрения в микропрепарате каждого пациента. При интерпретации результатов использован стандартный метод вариационной статистики с помощью пакетов программы Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. В ОГ до начала лечения не было жалоб у 30,4% обследованных, 47,1% испытывали боль внизу живота, 36,5% – кровянистые выделения. После лечения жалоб не предъявляли 65,2%, боль в низу живота испытывали 16%, а на кровянистые выделения жаловались не более 8,8% ($p = 0,219$ по критерию Мак-Нимара). В ГС до начала лечения жалобы не предъявляли 60% больных, кровянистые выделения отмечались у 18,8% пациенток, боли внизу живота испытывали 34,2%. После лечения жалоб не было у 75% больных, сохранение жалобы на боль было у 15% женщин, а на кровянистые выделения – у 14,7% обследованных ($p = 0,5$ для боли, $p = 1,0$ для выделений по критерию Мак-Нимара). Различий между группами сравнения не было выявлено до лечения ($\chi^2 = 3,868, df = 2, p = 0,145$) и после лечения ($\chi^2 = 0,795, df = 2, p = 0,672$). Таким образом, жалобы пациенток не отличались в группах сравнения и существенно не изменялись после лечения, хотя была выявлена недостоверная тенденция к уменьшению числа жалоб у пациенток, которым назначался дезоксирибонуклеат натрия.

Концентрация эритроцитов в периферической крови в основной группе была достоверно снижена после лечения относительно значений до лечения в среднем на 7,8% (95% ДИ – 12,7%; -4,4%), $t=4,563$, $df=41$, $p=0,0002$. Тенденция к снижению их содержания также наблюдалась и в группе сравнения, но различия не достигли уровня статистической значимости ($z=-1,912$, $p=0,056$). Концентрация эритроцитов у больных, получавших и не получавших дезоксирибонуклеат натрия не имела достоверных отличий, как до лечения ($U=176,5$, $z=-1,303$, $p=0,193$), так и после терапии ($t=1,257$, $df=61$, $p=0,216$). Дельты концентрации эритроцитов, вычисленные как относительная разница до и после лечения, статистически не отличались в ГС, где препарат не назначался ($U=196$, $z=-0,569$, $p=0,570$), несмотря на несколько меньшее снижение в ОГ. Уровень лейкоцитов в периферической крови до начала лечения в основной группе оказался в среднем в 1,7 раза выше по сравнению с группой сравнения ($U=139,5$, $z=-2,204$, $p=0,028$). Содержание лейкоцитов в периферической крови ОГ до лечения составило 7,05 [5,00; 8,92]×10⁹/л, а после проведенной радиотерапии – 4,08 [3,36; 4,90]×10⁹/л. Различия оказались статистически значимыми: $z=-3,406$, $p=0,001$ по критерию Вилкоксона. Уровень лейкоцитов в ГС периферической крови до лечения составил 4,24 [3,18; 6,35]×10⁹/л, после лечения 3,57 [3,20; 5,94]×10⁹/л (различия незначимы: $z=-0,240$, $p=0,811$ по критерию Вилкоксона). Изменение концентрации лейкоцитов периферической крови после лечения относительно значений до лечения в основной группе составило -3,14 [-5,18; 0,44]×10⁹/л, а в ГС концентрация лейкоцитов была снижена значительно меньше: дельта относительно значений до лечения составила 0,07 [-2,42; 0,85]. Различия в изменении концентраций лейкоцитов крови относительно значений до лечения оказались значимыми ($U=121$, $z=-2,259$, $p=0,024$). Медиана относительной разницы значений концентрации лейкоцитов после лечения от значений до лечения (дельта %) оказалась равной -40,3 [-50,8; -6,25] % в ОГ и составила 3,3 [-40,6; 24,3] % ($U=136,5$, $z=-1,852$, $p=0,064$).

Таким образом, значительно более выраженное уменьшение числа лейкоцитов после лучевой терапии наблюдалось в основной группе по сравнению с группой сравнения даже, несмотря на исходно более высокий уровень лейкоцитов в ОГ. Корреляционный анализ позволил подтвердить взаимосвязь слабой степени между дельтой изменения концентрации лейкоцитов после лечения и назначением дезоксирибонуклеата натрия в составе терапии ($r=0,357$, $p=0,022$). Однако, в клинической практике часто важное значение имеет не столько абсолютный уровень лейкоцитов, сколько падения их после лучевой терапии до уровня лейкопении (менее 4,0×10⁹/л). Поэтому далее был проведен анализ частоты встречаемости лейкопении у обследованных. Доля больных, получавших дезоксирибонуклеат натрия и имевших лейкопению до лечения составила 17,4% (95% ДИ: 7,0 – 37,1%), после лечения – 43,5% (95% ДИ: 25,6 – 63,2%). Доля больных, не получавших дезоксирибонуклеат натрия и имевших лейкопению до лечения составила 50% (95% ДИ: 29 – 71%), после лечения – 55,6% (95% ДИ: 33,7 – 75,4%). При качественном сравнении больных, имевших лейкопению крови, до и после лечения достоверных отличий не выявлено ($p=0,109$ для группы 1, $p=0,987$ для группы 2 по критерию Мак-Нимара).

При сравнении биопсийного материала у пациентов двух групп до начала лечения был выявлен плоскоклеточный рак (высокодифференцированная опухоль 65% и 58% случаев соответственно; умереннодифференцированная – в 35% и 42% случаев соответственно). Клетки опухоли представлены пластами атипичного плоского эпителия с явлениями инвазивного и инфильтративного роста, митозами, в том числе патологическими. Исследование материала биопсий в ходе терапии показало лечебный патоморфоз IV степени во всех случаях ОГ и 84% случаев ГС. Регрессия сочеталась с выраженными фиброзными изменениями в ГС – 24% и ОГ – 46%. В ОГ, где у всех пациентов была произведена третья биопсия, наблюдался почти тотальный регресс (97%), выраженные картины фиброза. Стоит отметить, что дистрофические изменения опухолевых клеток в ГС при третьей биопсии встречались редко. Таким образом, в обеих группах на фоне проводимой терапии выявлена значительная регрессия объема опухолевого поражения и фиброз. Небольшие отличия в изменениях отмечены при первой и второй биопсиях после начала терапии с реакцией на 16% чаще, чем у больных группы сравнения.

Абсолютные концентрации нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов в периферической крови имели склонность к снижению в обеих группах. Однако, это тенденция оказалась статистически незначимой, как и разница между группами.

Снижение концентрации лимфоцитов было достоверным в основной группе -1,29 [-1,54; -1,03]×10⁹/л ($z=-2,996$, $p=0,003$ по критерию Вилкоксона) и у больных в группе сравнения -0,21 [-1,76; 0,05]×10⁹/л ($z=-2,154$, $p=0,031$ по критерию Вилкоксона). Концентрация лимфоцитов в крови пациентов, получавших и не получавших дезоксирибонуклеат натрия, не имела отличий ни до начала лечения, ни после его окончания.

Доля больных, у которых до начала лечения была выявлена абсолютная лимфоцитопения (снижение концентрации лимфоцитов менее 1,2×10⁹/л), оказалась достаточно высокой и составила 23,8% (95% ДИ: 10,6 – 45,1%) в группе 1, а в группе 2 практически в 3 раза выше 61,1% (95% ДИ: 38,6 – 79,7%). Более низкая частота встречаемости в первой группе по сравнению со второй оказалась достоверной: χ^2 Пирсона=5,574, $df=1$, $p=0,018$. После лечения лимфоцитопения была выявлена у всех больных, включенных в исследование ($p=4,77E-07$ по критерию Мак-Нимара).

Исследованные показатели клинического анализа мочи у пациентов не имели существенных различий в динамике лечения, а также различий между группами.

Лучевая нагрузка – разовая очаговая доза была выше в группе сравнения в составе схемы своего лечения, и составила 3,65 [2,3; 5,0] Гр, по сравнению с основной группой – 2,3 [2,3; 2,3] Гр. Разница разовой очаговой дозы в группах сравнения не достигла уровня статистической значимости ($U=190$, $z=-1,095$, $p=0,274$).

Суммарная очаговая доза (СОД), фактически полученная при лечении пациентами, также отличалась у больных в исследовании: в группе 1, она оказалась в среднем 1,5 раза выше, чем в группе 2. Медиана СОД в группе 1 составила 45 [44; 46] Гр, а в группе 2 – 30 [30; 41] Гр ($U=65,5$, $z=-4,072$, $p=0,00005$). 25,0% (95%ДИ: 11,2 – 46,9%) больных группы 2 не получили целевую СОД по ряду причин, в частности, из-за плохой переносимости лечения и ухудшения показателей витальных функций, а также отказа и неявки на очередной сеанс в связи с личными убеждениями. В группе 1 все пациенты получили целевую дозу или дозы выше целевой (13,0 (95% ДИ: 4,5 – 32,1%). Различия оказались достоверны ($p=0,016$ по точному критерию Фишера).

В биопсийном материале шейки матки до проводимого лечения у пациентов групп 1 и 2 выявлялись клетки с различной степенью иммунопозитивности к *TLR9*. Относительное содержание клеток с высокой экспрессией *TLR9* было невелико и имело не равномерное распределение по ткани.

Исходное содержание *TLR-9+* клеток в строме опухоли пациентов в группах 1 и 2 было сопоставимо ($U=439,5$, $z=-0,293$, $p=0,770$). Так же различия между группами сравнения оказались статистически незначимыми на первой биопсии ($U=210$, $z=-0,406$, $p=0,685$) и на второй биопсии ($U=59$, $z=-0,723$, $p=0,470$).

Лучевая терапия больных раком шейки матки приводила в обеих группах исследования к возрастанию экспрессии *TLR9* в цитоплазме клеток стромы опухоли (табл. 1). В то же время, можно обратить внимание, что у пациентов группы 1 к моменту третьей биопсии, отмечалось более высокий уровень экспрессии *TLR9* в биопсийном материале (табл. 1). Также, отмечалось визуальное увеличение клеток с высокой иммунопозитивностью к *TLR9* не только перитуморально, но и их более частую интратуморальную локализацию в группе 1 после проведенного лечения.

Таблица 1

Сравнительные показатели экспрессии *TLR9* у пациентов в исследовании (у.е.)

Периоды наблюдения	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=23)
1 биопсия (до лечения)	3,3	3,1*
2 биопсия (1 биопсия после лечения)	4,8	4,3*
3 биопсия (2 биопсия после лечения)	5,2	4,1**

Примечания: * – $p<0,05$ по сравнению с данными группы 2; ** – $p<0,01$ по сравнению с данными группы 2; n – количество пациентов, у.е. – условные единицы экспрессии *TLR9*

Вывод. Таким образом, включение вещества дезоксирибонуклеата натрия в схемы химиолучевой терапии рака шейки матки обладает большим потенциалом для стимуляции возрастания экспрессии *TLR9* среди иммунокомпетентных представителей клеточного микроокружения, определяя эффекты повышенной чувствительности и торможения развития опухолевого процесса.

Литература

1. Бойко А.В., Демидова Л.В., Дубовецкая О.Б., Дунаева Е.А., Мельникова В.Ю., Ерастова Е.И., Коробкова А.Ю. Сопроводительная терапия при лучевом лечении рака женских половых органов. Материалы I Всероссийского конгресса РАТРО «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития» (27–28 апреля 2017 года, Сочи). Москва: КВАЗАР, 2017. 27 с.
2. Коротких Н.В., Мошуров И.П., Климович А.А., Атякшин Д.А. Влияние агонистов Toll-like ресептор 9 на экспрессию опухоли иммунных контрольных точек PD1 и PDL-L1 при лучевой терапии плоскоклеточного рака шейки матки. III Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению, 31 мая – 2 июня 2018 года, г. Москва. Москва, 2018. С. 49.
3. Филатов О.Ю., Назаров В.А. Образраспознающие рецепторы врожденного иммунитета и их роль в иммунотерапии // Патогенез. 2020. № 18 (4). С. 4–15. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.4-15.

4. Хабаров С.В. Оппортунистический скрининг заболеваний шейки матки в условиях акушерско-гинекологического приема. III Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»: тезисы, 31 мая – 2 июня 2018 г. // Research'n Practical Medicine Journal. Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5, Спецвыпуск 1. С. 87–88.
5. Daqing Wang, Wayne Jiang, Fugang Zhu, Xianzhi Mao, Sudhir Agrawal Modulation of the tumor microenvironment by intratumoral administration of IMO-2125, a novel TLR9 agonist, for cancer immunotherapy Int // J Oncol. 2018. №53(3). P. 1193–1203. DOI: 10.3892/ijo.2018.4456.
6. Fujii T., Naing A., Rolfo C., Hajjar, J. Biomarkers of response to immune checkpoint blockade in cancer treatment // Crit Rev OncolHematol. 2018. № 130. P. 108–120. DOI: 10.1016 / j.critrevonc.2018.07.010
7. Martínez-Campos C., Burguete-García A.I., Madrid-Marina V. Role of TLR9 in Oncogenic Virus-Produced Cancer. Viral Immunol. 2017. Vol.30, № 2. P. 98–105. DOI: 10.1089 / vim.2016.0103.
8. Nimrah Akram, Muhammad Imran, Mamoona Noreen, Fayyaz Ahmed, Muhammad Atif, Zareen Fatima, Ahmed Bilal Waqar Oncogenic Role of Tumor Viruses in Humans // Viral Immunol. 2017. №30(1). P. 20–27. DOI: 10.1089/vim.2016.0109.

References

1. Bojko AV, Demidova LV, Duboveczkaya OB, Dunaeva EA, Mel'nikova VYu, Erastova EI, Korobkova AYu. Soprovoditel'naya terapiya pri luchevom lechenii raka zhenskix polovy'x organov [Accompanying therapy in the radiation treatment of cancer of the female genital organs]. Materialy` I Vserossijskogo kongressa RATRO «Novy'e texnologii v luchevoj terapii i yadernoj medicine. Perspektivy` razvitiya» (27–28 aprelya 2017 goda, Sochi). Moscow: KVAZAR; 2017. Russian.
2. Korotkix NV, Moshurov IP, Klimovich AA, Atyakshin DA. Vliyanie agonistov Toll-like receptor 9 na e`kspressiyu opuxol'yu immunny'x kontrol'ny'x toчек PD1 i PDL-L1 pri luchevoj terapii ploskokletochnogo raka shejki matki [Effect of Toll-like receptor 9 agonists on tumor expression of immune control points P1 and PD-L1 during radiation therapy of squamous cell carcinoma of the cervix]. III Nacional'ny'j kongress «Onkologiya reproduktivny'x organov: ot profilaktiki i rannego vy'yavleniya k e`ffektivnomu lecheniyu, 31 maya – 2 iyunya 2018 goda, g. Moskva. Moscow; 2018. Russian.
3. Filatov OYu, Kashaeva OV, Bugrimov DYU, Klimovich AA. Morfofiziologicheskie principy` immunologicheskogo dejstviya DNK e`ukariot [Morphophysiological principles of the immunological action of eukaryotic DNA]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2013;7 (16):47-52. Russian.
4. Khabarov SV. Opportunisticheskij skringing zabolevanij shejki matki v usloviyah akushersko-ginekologicheskogo priema [Opportunistic screening of cervical diseases in the conditions of obstetric and gynecological admission]. Research'n Practical Medicine Journal. 2018;5(S1):87-8. Russian.
5. Daqing Wang, Wayne Jiang, Fugang Zhu, Xianzhi Mao, Sudhir Agrawal Modulation of the tumor microenvironment by intratumoral administration of IMO-2125, a novel TLR9 agonist, for cancer immunotherapy Int J Oncol. 2018;53(3):1193-203. DOI: 10.3892/ijo.2018.4456.
6. Fujii T, Naing A, Rolfo C, Hajjar J. Biomarkers of response to immune checkpoint blockade in cancer treatment. Crit Rev OncolHematol 2018;130:108-20.
7. Martínez-Campos C, Burguete-García AI, Madrid-Marina V. Role of TLR9 in Oncogenic Virus-Produced Cancer. Viral Immunol. 2017;30(2):98-105.
8. Nimrah Akram, Muhammad Imran, Mamoona Noreen, Fayyaz Ahmed, Muhammad Atif, Zareen Fatima, Ahmed Bilal Waqar Oncogenic Role of Tumor Viruses in Humans. Viral Immunol. 2017;30(1):20-7. DOI: 10.1089/vim.2016.0109.

Библиографическая ссылка:

Бугримов Д.Ю., Филин А.А., Лидохова О.В., Климович А.А. Патоморфофизиологические и клинические особенности модификации радиорезистентности в терапии опухолей шейки матки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-4.pdf> (дата обращения: 22.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-4*

Bibliographic reference:

Bugrimov DYU, Filin AA, Lidokhova OV, Klimovich AA. Patomorfofiziologicheskie i klinicheskie osobennosti modifikacii radiorezistentnosti v terapii opuholej shejki matki [Pathomorphophysiological and clinical features of radio resistance modification in therapy of cervical tumors]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Nov 22];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-4

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>