

УДК 616.348-006.66-02:[612.017.11-06:616-008]-07-036(045)

## НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

<sup>1</sup>Чеснокова Н.П., <sup>1</sup>Барсуков В.Ю., <sup>1</sup>Понукалина Е.В., <sup>2</sup>Агабеков А.И.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России, Саратов, e-mail: Dr.albert.agabekov@yandex.ru;

<sup>2</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД»

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 46 пациентов с аденокарциномой ободочной кишки, находившихся на лечении на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова за период с 2009 по 2013 гг. В работе представлен анализ клеточного состава периферической крови, а также субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), уровня иммуноглобулинов классов G, A, M в крови при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки на различных стадиях распространения неоплазии. Установлена патогенетическая взаимосвязь между динамическими изменениями клеточного состава периферической крови, развитием Т-зависимого, а затем и В-зависимого иммунодефицита при указанной патологии. На начальных стадиях развития аденокарциномы отмечены лимфопения, моноцитопения, снижение уровня CD16 и CD4 Т-лимфоцитов. На метастатических стадиях болезни имеют место снижение содержания в крови CD4, CD8 Т-лимфоцитов, CD19 В-лимфоцитов и иммуноглобулинов классов G, M, A.

**Ключевые слова:** аденокарцинома, субпопуляция лимфоцитов, иммуноглобулины

## IMMUNOLOGIC DEFENCE MECHANISMS DEFICIENCY AS A NEOPLASTIC PROLIFERATION PRODUCING AGENT IN THE PRESENCE OF SEGMENTED INTESTINE MALIGNANT ADENOMA

<sup>1</sup>Chesnokova N.P., <sup>1</sup>Barsukov V.Y., <sup>1</sup>Ponukalina E.V., <sup>2</sup>Agabekov A.I.

<sup>1</sup>V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of Russian Minzdrav State Government-Funded Educational Institution of Higher Professional Education, Saratov,

e-mail: Dr.albert.agabekov@yandex.ru;

<sup>2</sup>Railway Clinical Hospital at the Saratov-II Station of the RZhD OAO (Open Joint-Stock Company) Non-Government Healthcare Institution

A complex clinical and laboratory examination of 46 patients suffering segmented intestine malignant adenoma receiving medical treatment in the Railway Clinical Hospital at the Saratov-II Station of the RZhD OAO (Open Joint-Stock Company) Non-Government Healthcare Institution and Regional Clinical Hospital in the city of Saratov State Healthcare Institution during the period from 2009 to 2013 has been held. The article presents the analysis of peripheral blood cell structure, lymphocytes sub-population structure (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) and class G, A, M immunoglobulin level in blood in the presence of segmented intestine ascending segment malignant adenoma at different stages of neoplasia development. Patogenetic correlation between dynamic changes in peripheral blood cell structure and T-dependent and B-dependent immunodeficiency in the presence of the pathology named has been established. The early stages of adenocarcinoma development are characterized by lymphopenia, monocytopenia, reduction in CD16 and CD4 T-lymphocytes level. The metastasis stages are characterized by reduction in CD4, CD8 T-lymphocytes, CD 19 B-lymphocytes and G, M and A immunoglobulin levels in blood.

**Keywords:** malignant adenoma, lymphocytes sub-population, immunoglobulins

Определяющими факторами дальнейшего изучения проблем этиологии, патогенеза, диагностики и лечения аденокарциномы ободочной кишки являются резкое возрастание частоты указанной патологии в эпидемиологической структуре онкологических заболеваний, а в ряде случаев и безуспешность современных методов комплексной терапии. Так, в ряде источников указывается, что в России за последние 50 лет (с 1960 по 2010 гг.) число первично заболевших колоректальным раком (КРР) или карциномой толстой кишки возросло в 7 раз [1, 2, 3, 4], а за последние 10 лет количество больных КРР увеличилось на 22%.

Высока заболеваемость онкопатологией ободочной кишки в Саратовской области. В 2012 году было зарегистрировано 544 новых случая заболевания раком ободочной кишки [5].

Практика показывает, что при выполнении даже технически совершенного оперативного вмешательства, использовании современной полихимио- и лучевой терапии остается достаточно высоким риск развития рецидивов в течение первых 5–10 лет [9, 10, 11]

Данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что формирование начальной стадии опухолевого процесса – малигнизации клетки – еще не означает обязательного развития последующих

стадий канцерогенеза – промоции и опухолевой прогрессии, одним из проявлений которой являются инвазия и метастазирование опухолевых клеток.

Малигнизированные клетки в крови и тканях подвергаются элиминации при участии моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, а также неспецифических воздействий ряда цитокинов (TNF  $\alpha$ , IL-1), за счет аллогенного торможения, кейлонного ингибирования [6].

Следует отметить, что до настоящего момента в значительной мере не систематизированы данные относительно динамических изменений иммунного статуса при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки на разных стадиях распространения опухолевого процесса.

**Цель исследования** – провести сравнительную оценку состояния иммунологических механизмов защиты при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки в соответствии с мониторингом показателей клеточного состава белой крови, в частности субпопуляционного состава лимфоцитов, а также уровня иммуноглобулинов в крови на различных стадиях распространения неоплазии.

#### Материал и методы исследования

Для оценки иммунологического статуса у пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки проведено традиционное клинико-лабораторное обследование 46 онкологических больных.

Все обследуемые больные находились на стационарном лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова) за период с 2009 по 2013 гг.

Иммунологический статус пациентов оценивали до лечения в двух группах сравнения. Первая группа включила 22 пациента с I–II стадией опухолевого процесса (T1–2N0M0), вторая группа – 24 пациента с III–IV стадиями заболевания (T3–4(a, в) N0M0, T3–4(a, в) N1–2M0) [8].

В I группе наблюдения средний возраст составил 57,3 лет, во II группе наблюдения средний возраст составил 62,6 лет.

По полу больные распределились следующим образом: в I группу наблюдения было включено 10 женщин и 12 мужчин, во II группу наблюдения – 11 женщин и 13 мужчин.

Группу сравнения составили 29 практически здоровых людей (средний возраст – 56,4 лет). Причем по полу распределились следующим образом – 13 женщин и 16 мужчин.

Группы исключения составили пациенты с предшествующими или сопутствующими онкологическими и аллергическими заболеваниями, эндокринопатиями, декомпенсированными формами висцеральной патологии.

Клеточный состав крови оценивали на аппарате «Sysmex-K1000» и с помощью световой микроскопии. Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов

(CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>-Т-лимфоциты, CD19-В-лимфоциты, CD16-лимфоциты) периферической крови проводилась методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва). Исследование в крови иммуноглобулинов классов G, A, M проведено методом радиальной иммунодиффузии. Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows (версия 6.0) с помощью общепринятых методов статистического анализа, позволивших определить критерии достоверности Стьюдента, расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты исследований, развитие начальных локально-региональных стадий аденокарциномы (T1–2N0M0), не отражалось на количестве общего содержания лейкоцитов периферической крови, однако анализ лейкоцитарной формулы свидетельствовал о развитии лимфопении, моноцитопении, ускорении СОЭ (табл. 1).

Обращает на себя внимание и изменение субпопуляционного состава лимфоцитов на ранних стадиях канцерогенеза. При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов обнаружено резко выраженное снижение уровня CD<sub>16</sub> лимфоцитов или натуральных киллеров (НК-клеток) (табл. 2).

Как известно, вместе с моноцитами и тканевыми макрофагами НК-клетки обеспечивают первую линию защиты против клеток, несущих генетически чужеродную информацию, в частности малигнизированных клеток. Механизмы элиминации опухолевых клеток при участии НК-лимфоцитов включают реакции антителозависимого цитолиза.

Таким образом, развитие стадий малигнизации и промоции при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки сочетается с недостаточностью начальных механизмов элиминации малигнизированных клеток, обеспечиваемых за счет макрофагальной реакции и антителозависимого цитолиза при участии НК-клеток.

Как оказалось, на фоне лимфопении заметно снижалось и содержание CD<sub>3</sub> Т-лимфоцитов за счет падения уровня CD<sub>4</sub> Т-хелперов. Последние, как известно, обеспечивают включение в иммунный ответ гуморального или клеточного звеньев иммунитета за счет участия CD<sub>19</sub>-В или CD<sub>8</sub>-Т лимфоцитов. Как показали проведенные нами исследования, уровень CD<sub>19</sub>-лимфоцитов в крови не изменился на ранних стадиях аденокарциномы ободочной кишки. Оставалось в пределах нормы и содержание в крови иммуноглобулинов исследуемых классов (Ig G, Ig M, Ig A) (табл. 3).

**Таблица 1**

Показатели клеточного состава периферической крови у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки при I-II и III-IV стадиях заболевания

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки					
			I-II стадии неоплазии			III-IV стадии неоплазии		
	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>
Общее число лейкоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	29	6,3 ± 0,17	22	6,8 ± 0,19	<i>P</i> > 0,05	24	14,6 ± 0,61	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
Абсолютное число лимфоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	29	2,2 ± 0,09	22	1,3 ± 0,05	<i>P</i> < 0,001	24	0,8 ± 0,02	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
Содержание палочкоядерных лейкоцитов (%)	29	2,3 ± 0,06	22	2,5 ± 0,08	<i>P</i> < 0,05	24	10,2 ± 0,39	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
Содержание сегментоядерных лейкоцитов (%)	29	51,7 ± 2,48	22	53,5 ± 2,5	<i>P</i> > 0,05	24	56,1 ± 2,7	<i>P</i> > 0,05 <i>P1</i> > 0,05
Содержание моноцитов (%)	29	5,6 ± 0,17	22	2,3 ± 0,09	<i>P</i> < 0,001	24	1,7 ± 0,06	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
Содержание эозинофилов (%)	29	3,1 ± 0,08	22	3,2 ± 0,09	<i>P</i> > 0,05	24	5,4 ± 0,11	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
Содержание лимфоцитов (%)	29	30,1 ± 1,31	22	21,7 ± 1,02	<i>P</i> < 0,001	24	18,9 ± 0,81	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,05
Тромбоциты ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	29	257,6 ± 11,31	22	243,4 ± 12,09	<i>P</i> > 0,05	24	171,5 ± 8,12	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
Эритроциты ( $\cdot 10^{12}/\text{л}$ )	29	4,4 ± 0,08	22	3,4 ± 0,13	<i>P</i> < 0,001	24	3,1 ± 0,11	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> > 0,05
Гемоглобин (г/л)	29	130,3 ± 6,21	22	110,1 ± 5,22	<i>P</i> < 0,05	24	97,4 ± 4,57	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> > 0,05
СОЭ (мм/ч)	29	9,3 ± 0,21	22	16,7 ± 0,63	<i>P</i> < 0,001	24	28,2 ± 1,11	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001

Примечания :

*P* – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

*P1* – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I-II стадиями этой же формы патологии.

**Таблица 2**

Показатели содержания в крови отдельных субпопуляций лимфоцитов у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки при I-II и III-IV стадиях заболевания

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки					
			I-II стадии неоплазии			III-IV стадии неоплазии		
	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>
CD <sub>3</sub> (%)	29	62,8 ± 3,03	22	44,9 ± 2,11	<i>P</i> < 0,001	24	32,4 ± 1,52	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
CD <sub>4</sub> (%)	29	41,4 ± 1,88	22	24,2 ± 1,08	<i>P</i> < 0,001	24	17,1 ± 0,55	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
CD <sub>8</sub> (%)	29	21,4 ± 0,71	22	20,7 ± 0,87	<i>P</i> > 0,05	24	15,3 ± 0,46	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	29	1,93 ± 0,061	22	1,17 ± 0,037	<i>P</i> < 0,001	24	1,12 ± 0,028	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> > 0,05
CD <sub>16</sub> (%)	29	16,8 ± 0,41	22	12,3 ± 0,31	<i>P</i> < 0,001	24	10,7 ± 0,27	<i>P</i> < 0,001 <i>P1</i> < 0,001
CD <sub>19</sub> (%)	29	21,2 ± 0,86	22	19,1 ± 0,63	<i>P</i> > 0,05	24	17,6 ± 0,58	<i>P</i> < 0,05 <i>P1</i> > 0,05

Примечания :

*P* – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

*P1* – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I-II стадиями этой же формы патологии.

Обнаруженное нами отсутствие изменений содержания CD<sub>19</sub> В-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов классов G, A, M в крови на начальных стадиях опухолевого процесса при аденокарциноме ободочной кишки свидетельствует о том, что функциональное состояние В-системы лимфоцитов не является определяющим фактором в инициации канцерогенеза.

При развитии метастатических стадий аденокарциномы ободочной кишки возникали характерные проявления системного действия опухоли на организм. Об этом свидетельствовали развитие лейкоцитоза, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, эозинофилия, лимфопения, ускорение СОЭ (табл. 1).

Более значительными были изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, на что указывало падение уровня CD<sub>3</sub>-популяции Т-лимфоцитов за счет CD<sub>4</sub> Т-лимфоцитов, а также CD<sub>16</sub> лимфоцитов, выраженные в более значительной степени, чем на ранних стадиях заболевания (табл. 2).

На метастатических стадиях аденокарциномы возникало иммунодефицитное состояние и по В-системе лимфоцитов: количество CD<sub>19</sub> В-лимфоцитов заметно снижалось, падал и уровень продуцируемых иммуноглобулинов классов G, A, M (табл. 3).

Таблица 3

Показатели уровня иммуноглобулинов и CD19-В-лимфоцитов в крови у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки при I–II и III–IV стадиях заболевания

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки					
			I–II стадии неоплазии			III–IV стадии неоплазии		
	<i>n</i>	M ± m	<i>n</i>	M ± m	<i>P</i>	<i>n</i>	M ± m	<i>P</i>
IgG (г/л)	26	14,43 ± 0,58	20	14,02 ± 0,39	<i>P</i> > 0,05	23	13,15 ± 0,17	<i>P</i> < 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05
IgA (г/л)	26	3,32 ± 0,064	20	2,95 ± 0,046	<i>P</i> > 0,05	23	2,72 ± 0,034	<i>P</i> < 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05
IgM (г/л)	26	1,81 ± 0,084	20	1,67 ± 0,077	<i>P</i> > 0,05	23	1,56 ± 0,069	<i>P</i> < 0,05 <i>P</i> <sub>1</sub> > 0,05

## Примечания:

*P* – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

*P*<sub>1</sub> – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I–II стадиями этой же формы патологии.

Обнаруженное нами прогрессирующее снижение уровня CD<sub>3</sub> лимфоцитов, за счет падения содержания CD<sub>4</sub> и CD<sub>8</sub> Т-лимфоцитов на метастатических стадиях опухолевого процесса свидетельствует о подавлении не только хелперной функции Т-лимфоцитов, но и эфферентного звена клеточного иммунитета. Как известно, CD<sub>8</sub> Т-лимфоциты обеспечивают цитолиз клеток, несущих генетически чужеродную информацию, развитие «киллерного» удара, коллоидно-осмотического шока, а также продукцию лимфокинов – медиаторов клеточной гиперчувствительности. Следовательно, при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки в условиях дефицита CD<sub>8</sub> Т-лимфоцитов подавляются указанные механизмы антицеллюлярной защиты организма от малигнизированных клеток. Дефицит CD<sub>4</sub> Т-лимфоцитов на метастатических стадиях заболевания сопровождается нарушением вовлечения в иммунный процесс В-системы лимфоцитов, на что указывало уменьшение субпопуля-

ции CD<sub>19</sub> – клеток, а также уровня иммуноглобулинов классов G, A, M в крови.

Таким образом, формирование метастатических стадий аденокарциномы ободочной кишки происходит на фоне прогрессирующей недостаточности В- и Т-систем лимфоцитов, НК-клеток, моноцитов крови, обеспечивающих в условиях нормы адекватную элиминацию трансформированных клеток, несущих генетически чужеродную информацию.

Сравнительная оценка состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета на разных стадиях распространения аденокарциномы ободочной кишки позволила установить патогенетическую взаимосвязь между формированием Т-зависимого, В-зависимого иммунодефицита и развитием опухолевой прогрессии. Аналогичная закономерность отмечена нами в динамике распространения узловых и отечно-инфильтративной форм рака молочной железы, рака щитовидной железы, при полинеоплазиях [6, 7].

**Выводы**

1. Одним из патогенетических факторов распространения неоплазии при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки является недостаточность механизмов элиминации опухолевых клеток, обусловленная развитием Т- и В-зависимого иммунодефицитного состояния.

2. Развитие стадий инициации и промоции у пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки сочетается со сдвигами клеточного состава периферической крови в виде лимфопении, моноцитопении, снижения уровня субпопуляции CD<sub>16a</sub>, также CD<sub>3</sub> лимфоцитов за счет CD<sub>4</sub>-Т-хелперов.

3. Обнаружен параллелизм между последовательным формированием локально-региональной стадией (Т1–2N0M0) заболевания, стадией метастазирования (Т3–4(а,в)N0M0, Т3–4(а,в)N1–2M0) и прогрессирующим иммунодефицитом соответственно по Т- и В-системам лимфоцитов, уровню НК-клеток.

4. В качестве дополнительных прогностических критериев возможности формирования метастазов при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки могут быть использованы показатели клеточного состава периферической крови и субпопуляционного состава лимфоцитов.

5. Прогностически неблагоприятными критериями развития опухолевой прогрессии и формирования процесса метастазирования, при отсутствии соответствующей клинической манифестации, являются прогрессирующие в динамике заболевания аденокарциномой лимфопения, моноцитопения, снижение уровня НК-клеток, CD<sub>3</sub>, CD4 CD<sub>8</sub> – Т-лимфоцитов, а затем CD<sub>19</sub> – В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов классов G, A, M.

**Список литературы**

1. Александров В.Б. Рак прямой кишки. – М., 2006.
2. Белоусова Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки как предраковые заболевания // Рос. журн. гастроэнтерол. гнпатол. Колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 56–62.
3. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шельгин Ю.А. Диагностика и лечение рака толстой кишки // Рус. мед. журн. – 1998. – № 6 (19). – С. 1244–1256.
4. Гарькавцева Р.Ф., Белов Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2001. – С. 10–16.
5. Итоги работы онкологической службы Саратовской области, 2012.
6. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011. – 600 с.

7. Современная онкология: проблемы и возможности их решения/ Под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. – 431 с.

8. TNM: Классификация злокачественных опухолей / под ред. Л.Х. Собина и др.; пер. с англ. и научн. ред. А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов. – М.: Логосфера, 2011. – 304 с.

9. Bates S.E., Longo D.L. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin. Oncol.* 1987; 14: 102.

10. Hayash N., Egami H., Kai M. Et al. No-touch isolation technique reduces intra-operatives heddingbof tumor cels the portal vein during resection of colorectal cancer. *Surgery* 1999; 125: 369–374.

11. O,Connel M.J., Laurie J.A., Kahn M. et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 295–300.

**References**

1. Aleksandrov V.B. Rak prjamoj kishki. M., 2006
2. Belousova E.A. Vospalitel'nye zabolevanija tolstoj kishki kak predrakovyje zabolevanija // Ros. zhurn. gastrojenterol. gnpatol. Koloproktol. 2002. T. 12, no. 4. pp. 56–62.
3. Vorob'ev G.I., Odarjuk T.S., Shelygin Ju. A. Diagnostika i lechenie raka tol-stoj kishki // Rus. med. zhurn. 1998. no. 6 (19). pp. 1244–1256.
4. Gar'kavceva R.F., Belov N.F. Geneticheskie aspekty raka tolstoj kishki // No-voe v terapii kolorektal'nogo raka/ Pod red. N.I. Perevodchikovoj. M., 2001. pp. 10–16.
5. Itogi raboty onkologicheskoy sluzhby Saratovskoj oblasti, 2012.
6. Kancerogenez: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty / Pod obshhej red. V.M. Popkova, N.P. Chesnokovoj, V.Ju. Barsukova.- Saratov: Izd-vo: SGMU, 2011, 600 p.
7. Sovremennaja onkologija: problemy i vozmozhnosti ih reshenija/ Pod obshhej red. V.M. Popkova, N.P. Chesnokovoj, V.Ju. Barsukova. Saratov: Izd-vo: SGMU, 2012, 431 p.
8. TNM: Klassifikacija zlokachestvennyh opuholej / Pod red. L.H. Sobina i dr.; per. s angl. I nauchn. Red. A.I. Shhjogolev, E.A. Dubova, K.A. Pavlov. M.: Logosfera, 2011. 304 p.
9. Bates S.E., Longo D.L. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin. Oncol.* 1987; 14: 102.
10. Hayash N., Egami H., Kai M. Et al. No-touch isolation technique reduces intra-operatives heddingbof tumor cels the portal vein during resection of colorectal cancer. *Surgery* 1999; 125: 369–374.
11. O,Connel M. J., Laurie J. A., Kahn M. et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 295–300.

**Рецензенты:**

Моррисон В.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии им. А.А. Богомольца, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Толстоколов А.С., д.м.н., профессор кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 12.03.2014.