

О ВЗАИМОВЛИЯНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ (Современное состояние проблемы)

М.В. Флеминг¹, В.В. Климов¹, Н.В. Чердынцева²

*Сибирский государственный медицинский университет¹, г. Томск НИИ
онкологии Томского научного центра СО РАМН²*

Несмотря на значительные достижения в современной онкоиммунологии, многие вопросы до сих пор остаются открытыми. Одной из таких проблем, об актуальности которой неоднократно говорил академик Н.В. Васильев, является взаимоотношение аллергических и злокачественных патологий.

Впервые понятия «аллергия» и «рак» были сопоставлены А.А. Богомольцем в 1936 г. В своей работе «Аллергия и рак» автор обсуждал особенности реактивности соединительной ткани на опухолевые антигены. На основании полученных данных им было создано учение о различных наследственно-конституционных типах, один из которых был определен как аллергический. В дальнейшем исследования взаимосвязи аллергии и злокачественных новообразований развивались в нескольких направлениях: 1) изучение связи между частотой развития злокачественных новообразований и аллергических заболеваний; 2) изучение на экспериментальных моделях взаимовлияния анафилаксии и опухоли; 3) исследование возможного антиканцерогенного эффекта клеток и молекул, участвующих в аллергических реакциях немедленного типа.

В 1953 г. J. Logan et D. Sarker впервые предприняли попытку статистического анализа частоты аллергических реакций в анамнезе у онкологических больных. Авторы выявили более высокий процент аллергических реакций в прошлом у лиц, страдающих онкологическими заболеваниями, по сравнению с контрольной группой [цит. по 2]. Однако в исследовании не проводилась стандартизация обследованных лиц по полу и возрасту, несмотря на то, что больные аллергическими и злокачественными заболеваниями чаще всего принадлежат к разным

возрастным группам. До начала 80-х гг. XX в. эта работа являлась единственной из известных нам литературных источников, указывающих на положительную корреляцию между злокачественным и аллергическим процессами. В дальнейшем вновь появляются отдельные сведения о повышении риска ряда онкологических заболеваний у больных аллергией, о чем более подробно будет сказано ниже. Подавляющее же большинство исследователей указывают на значительное снижение риска онкологической патологии у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями [10,14, 20, 24, 29, 30, 34, 43, 50, 54]. Анализируя ряд сообщений зарубежных авторов [Fisherman E., 1960; Gabriel P. et al., 1972; Meers P.D., 1973; McCormic D. et al., 1971, цит. по 2], Н.М. Бережная отмечает, что доля онкологических больных, страдавших прежде аллергическими заболеваниями, составляет 2,0-4,9 % при общей распространенности аллергозов среди населения от 12,9 до 15 %. Многие исследователи, наблюдавшие случаи злокачественных новообразований у лиц с аллергическими заболеваниями в анамнезе, отмечают следующую закономерность: симптомы аллергии исчезали за несколько лет до появления опухоли [Fisherman E., 1960; McCormic D. et al., 1971, цит. по 2]. Интересные сведения приводят киевские онкоиммунологи И. Лернер, Ю. Урманский и С. Якут (1978), длительное время наблюдавшие за семьей, все члены которой на протяжении нескольких поколений умирали от рака в сравнительно молодом возрасте, за исключением двух сестер, страдавших бронхиальной астмой и доживших до глубокой старости [цит. по 3].

Под нашим наблюдением находился больной М., 66 лет, с диагнозом: бронхиальная астма, у которого в возрасте 66 лет развился хронический лимфолейкоз. С дет-

ства пациент страдавшая аллергическим ринитом, на фоне которого в 20 лет развилась бронхиальная астма. Лояное время астма была легкой степени тяжести и не требовала базисной терапии. В возрасте после 40 лет, за 10 лет до развития лейкоза, в связи с прогрессированием заболевания больному были назначены глюкокортикостероиды, в результате чего симптомы аллергии значительно ослабли. Семейный анамнез пациента отягощен онкологическими заболеваниями: бабушка и родные брат и сестра умерли от рака различной локализации в возрасте до 50 лет.

Наблюдение нами другого пациента показывает обратную связь развития бронхиальной астмы и рака легкого. У больного С, 54 лет, был диагностирован центральный рак легкого, верифицированный как плоскоклеточный низкодифференцированный рак. Из сопутствующих заболеваний в анамнезе имелся хронический обструктивный бронхит, проявляющийся одышкой со скудным отхождением мокроты. Для уменьшения одышки пациент изредка самостоятельно пользовался сальбутамолом в течение 2—3 лет до выявления опухоли. После оперативного лечения по поводу рака легкого больной отмечал усугубление одышки, а через 3 мес впервые развился развернутый приступ экспираторного удушья. В дальнейшем больному был выставлен диагноз бронхиальной астмы средней степени тяжести.

Наибольший интерес вызывают исследования, сопоставляющие аллергические заболевания с различными гистологическими формами злокачественных новообразований. В этом аспекте получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что взаимоотношения аллергии и рака являются комплексными и зависят, по-видимому, от многих факторов. В 1979 г. группа зарубежных исследователей проанализировала частоту респираторной аллергии у трех групп онкологических больных, отличавшихся по типу происхождения опухолей: эндодермального (рак легких, кишечника, простаты и др.), мезодермального (в основном лимфоидных органов) и эктодермального происхождения (кожа, молочная железа). Оказалось, что у больных первых двух групп частота респираторных аллергозов была приблизительно вдвое меньше, чем у контрольных лиц без онкологических заболеваний, а в третьей группе несколько выше, чем в контроле [Cockcroft D. et al., 1979, цит. по 2]. Дальнейшие наблюдения частично подтверждают результаты этой работы. Большинство современных авторов сообщают о низкой частоте аллергических заболеваний в

анамнезе у больных раком кишечника и яичников [29, 30, 50]. Ряд зарубежных исследователей отмечают тенденцию к повышенному риску развития лимфатико-гематопозитических опухолей у взрослых, страдающих аллергией, но не у детей [13, 27, 29], другие не находят подтверждения существования связи между аллергическими заболеваниями и лимфомой [11, 51, 52]. Также противоречивы сведения о *ВЛИЯНИИ* аллергических заболеваний на риск заболеваемости раком молочной железы и простаты [13, 14, 25, 33]. В отношении рака легкого в литературе есть указания на снижение частоты этого заболевания при аллергических состояниях, в том числе при бронхиальной астме [34, 43], однако ряд авторов опровергают теорию о защитном влиянии аллергии против опухоли [26, 40, 44, 50]. Получены сведения о низкой частоте аллергических заболеваний в анамнезе у лиц, страдающих раком поджелудочной железы, глиомой [20, 54].

Анализируя данные исследований о связи онкологических и аллергических заболеваний в различных географических регионах начиная с середины 80—х гг. прошлого столетия, мы отметили, что увеличивается доля сообщений об отсутствии защитного влияния аллергии против возникновения злокачественных новообразований. Не исключено, что это может быть связано с использованием новых, более совершенных методов статистического анализа, обеспечивающих учет максимального числа факторов, влияющих на результат обработки данных. Кроме этого, повышение заболеваемости злокачественными новообразованиями лиц, страдающих аллергией, может быть обусловлено использованием достаточно эффективных методов фармацевтического контроля аллергических состояний. С конца 40-х гг. XX в. для лечения аллергопатологии стали использовать антигистаминные препараты, а с 80—90-х гг. широко применяется глюкокортикостероидная гормонотерапия. Вероятно, что медикаментозное воздействие на патогенез аллергических реакций немедленного типа нивелирует противовоспалительное влияние факторов аллергического воспаления, при этом иммунодепрессивный эффект глюкокортикостероидов у предрасположенных лиц также может способствовать развитию опухоли.

С другой стороны, необходимо учитывать, что изменилась к худшему экологическая об-

становка во многих географических регионах. И аллергические, и злокачественные заболевания по своей природе являются мультифакториальными, их развитие зависит от сочетанного действия внутренних (наследственно обусловленных) и внешних факторов. Именно с неблагоприятными экологическими условиями большинство исследователей связывают повышение частоты как злокачественных, так и аллергических заболеваний [3]. Загрязнение воздуха, почвы и воды ксенобиотиками и токсическими веществами способствует снижению барьерной функции кожи и слизистых, изменяет функцию иммунной системы. Биотрансформация ксенобиотиков протекает в несколько этапов с участием монооксигеназной системы печени и других ферментов биотрансформации, среди которых наиболее распространенным является суперсемейство ферментов детоксикации глутатион-S-трансфераз (GST). Известно, что изменение метаболизма ксенобиотиков в результате генетического полиморфизма генов GST, связанного с наличием нулевых (функционально неактивных) генотипов, способствует развитию бронхиальной астмы и атопического дерматита и предрасполагает к более тяжелому течению аллергических заболеваний [6]. Считается, что гены семейства цитохрома P-450 и GST вовлечены в патогенез онкологических заболеваний, выступая в качестве модификаторов и факторов риска в условиях неблагоприятного воздействия канцерогенных и коканцерогенных агентов внешней среды. При этом обнаружена положительная корреляция мутагенной активности эндогенных метаболитов с наличием нулевых генотипов GST и повышенным риском возникновения таких злокачественных новообразований, как рак легкого, рак желудка, толстой кишки, мочевого пузыря и др. [1].

О сложности взаимодействия аллергического и опухолевого процессов свидетельствуют и результаты попыток сопоставить эти две формы иммунопатологии в экспериментальных условиях. Группа онкологов под руководством А.И. Болегова (1976) сообщила о том, что у крыс, вакцинированных БЦЖ в больших дозах, на высоте аллергических реакций на туберкулин ускоряется возникновение опухоли под действием химического канцерогена. Многократная сенсibilизация крыс гетерогенной сывороткой в поздние сроки канцерогенеза также ведет к

более раннему появлению опухоли. При применении канцерогена в более отдаленные сроки ускоренного образования опухоли не наблюдается, и даже может быть задержка ее развития [4]. Противоположные результаты получены N. Lynch et al. (1977), которые при заражении мышей личинками гельминта *Naematoda brasie* установили, что при перевивке таким мышам клеток саркомы Walter рост опухоли в одних случаях тормозился, а в других усиливался. Если инфицирование происходило за 5 дней до переноса клеток, рост опухоли подавлялся. Если разрыв во времени увеличивался до 10-30 сут - рост опухоли усиливался [цит. по 3]. Различные закономерности злокачественного роста в условиях аллергии в экспериментах А.И. Волегова и N. Lynch могут быть связаны с формированием разных типов гиперчувствительности к БЦЖ, гетерогенной сыворотке и личинкам нематод. Интересные результаты получены в серии исследований С.А. Гулиевой с соавт. по изучению феномена Артюса в условиях рака у кроликов [5]. В 1-й серии опытов применялась сенсibilизация с последующей перевивкой опухоли. Феномен Артюса был получен после 4—5 инъекций лошадиной сыворотки. В половине случаев кожной реакции не наблюдалось, а перевитая опухоль подвергалась обратному развитию до полного исчезновения. В остальных случаях преимущественно наблюдался распад опухоли с последующим осумкованием, при этом животные не погибали. Отдаленные метастазы наблюдались в 37 % случаев. Во 2-й серии экспериментов производилась перевивка опухоли с последующей сенсibilизацией. При этом метастазирование у подопытных животных протекало в более тяжелой форме и наблюдалось в 44 % случаев. Феномен Артюса был получен быстрее, после 1—3-й инъекции, и был сильнее выражен. У нескольких животных после первой же инъекции сыворотки наблюдался некроз опухоли, что позволило предположить наличие аллергического компонента при раковой болезни. С другой стороны, приведенное исследование наглядно демонстрирует, что в основе аллергического процесса лежат механизмы, обладающие антиканцерогенным эффектом. Предположение о наличии аллергического компонента при опухолевых заболеваниях находит поддержку и в работе J. Grace et T. Condo (1958). В исследовании онкологическим больным про-

водили кожные пробы с гомогенатами, полученными из их опухоли, и соответствующими образцами здоровой ткани. На антигены опухолевой ткани наблюдалась реакция гиперчувствительности немедленного типа, а на здоровую ткань - нет [цит. по 2].

Так как ключевым звеном реакций гиперчувствительности, лежащих в основе аллергических заболеваний, является гиперпродукция IgE, было предпринято исследование его уровня у онкологических больных. Показано, что сывороточная концентрация общего IgE понижена при хронических лейкозах, раке легкого, миеломной болезни. Вместе с тем в литературе есть указания на повышение уровня IgE при опухолях головы и шеи [53]. При обследовании больных раком легкого Л.Н. Негрей и В.А. Бейко обнаружили, что уровень IgE при тяжелом течении опухолевого процесса и наличии метастазов (III—IV стадия) характеризовался низкими показателями, а у больных II стадией был выше, чем у здоровых [цит. по 2]. Предположительно снижение уровня IgE в крови больных злокачественными заболеваниями объясняется продукцией опухолью ингибитора с молекулярной массой приблизительно 50000 D, который мешает соединению IgE с антигеном. Вместе с тем содержание IgE при лимфогранулематозе значительно повышено, причем максимальные значения наблюдаются на фоне обострения процесса. При этом уровень IgE положительно коррелирует с прогнозом заболевания: чем выше его концентрация, тем лучше прогноз. Хороший прогноз заболевания при повышенных цифрах IgE наблюдали и при раке молочной железы [35]. Есть сведения о повышении содержания общего IgE в 14,9% случаев у онкологических больных, но к сожалению, гистологические формы рака и степень тяжести процесса не уточняются [7]. Исследование роли IgE при злокачественном процессе показало, что молекула IgE способна непосредственно связываться с Fc-фрагментом своего рецептора на мембранах опухолевых клеток. E. Reali et al, проводя эксперименты по созданию вакцины против опухоли яичника на основе химерной молекулы IgE с Fab-фрагментом, пришли к заключению, что IgE, участвуя в эозинофилзависимом прайминге опухолевых антигенов, способствует формированию долговременной иммунологической памяти [37]. Доказано *in vivo* и *in vitro* взаимо-

действие химерных IgE с Fc-фрагментами их рецепторов на поверхности моноцитов с последующей активацией и миграцией моноцитов в опухоль [13].

Эозинофилы — основные эффекторные клетки поздней фазы аллергических реакций, — как показано в последние годы, принимают непосредственное участие и в опухолевом процессе. Эозинофилия часто обнаруживается в крови онкологических больных и в области локализации опухоли, причем в одних случаях она служит благоприятным прогностическим признаком, а в других — плохим [2, 41, 39]. При раке молочной железы выявлена дегрануляция эозинофилов в ткани опухоли с накоплением большого количества главного основного белка — катионного белка эозинофилов [42]. Противопуховую активность эозинофилов связывают с их способностью к фагоцитозу и цитотоксическому действию. С другой стороны, эозинофилы могут играть важную роль в ангиогенезе и формировании опухолевого микроокружения [41]. Получены данные о повышении количества эозинофилов в крови, опухоли и подслизистой бронхов, а также накоплении главного основного протеина в легочной паренхиме у больных раком молочной железы на фоне лечения препаратами IL-2 [33, 47]. Увеличение числа эозинофилов в опухолевых тканях и крови может быть связано с экспрессией злокачественными клетками цитокинов, способствующих хемотаксису эозинофилов. Известно, что в патогенезе атопической бронхиальной астмы важную роль играет RANTES — хемокин, который посредством мембранных рецепторов CCR1, CCR3 и CCR5 на иммунокомпетентных клетках вызывает активацию и хемотаксис эозинофилов, Т-лимфоцитов, NK-клеток и моноцитов в очаг аллергического воспаления [49]. Сравнительно недавно показана высокая экспрессия RANTES опухолевыми клетками у больных раком молочной железы и шейки матки [9], что может способствовать эозинофильной инфильтрации опухоли. В то же время выявлена положительная связь между повышением концентрации хемокина в плазме крови и опухолевой прогрессией. При этом показано, что накопление RANTES также происходит в пределах здоровых тканей пораженного опухолью органа у неоперированных больных, однако такого эффекта не наблюдается после лечения

[9, 32]. Получены свидетельства секреции опухолевыми клетками гистамина — основного медиатора аллергических реакций, а также фермента, метаболизирующего гистамин, — гистаминазы [12, 31]. Предполагают, что повышение концентрации гистаминазы в опухоли способствует изменению метаболизма полиаминов [22] и образованию активных форм кислорода, участвующих в канцерогенезе [39]. Выявлено трофическое действие гистамина *in vivo* и *in vitro* в отношении опухолевых клеток [8, 23, 38]. Однако при изучении иммуноотропных эффектов гистамина обнаружено, что посредством блокады H_2 -рецепторов на моноцитах и макрофагах гистамин подавляет образование активных форм кислорода, которые ингибируют активность НК-клеток и Т-лимфоцитов и вызывают апоптоз этих клеток. При совместном использовании гистамина с препаратами IL-2 в иммунотерапии меланомы и лейкомии выявлен синергизм в отношении формирования противопухового иммунитета [15—19, 28, 45].

Таким образом, мы имеем свидетельства как неблагоприятного влияния клеток и медиаторов аллергических реакций на опухолевую прогрессию, так и положительного. По мнению академика Н.В. Васильева, аллергия в ряде ситуаций может «отворять дверь» злокачественному росту через возникновение вторичного иммунодефицита [3]. В подтверждение этого предположения можно привести данные, полученные недавно при исследовании патогенеза лимфомы Ходжкина. В.F. Skinnider et T.W. Мак показали, что повышенная экспрессия цитокинов ТЬ2-профиля опухолевыми клетками ведет к инфильтрации опухоли эозинофилами, лимфоцитами и фибробластами, а также нарушению экспрессии цитокинов ТЬ1-профиля и клеточных реакций иммунного ответа [48].

Проблема аллергии и рака относится по ряду причин к числу надолго забытых в нашей стране. Среди зарубежных исследователей в настоящее время сложились две основные оппозитные теории взаимовлияния аллергии и рака. Согласно теории «повышенного иммунологического надзора», аллергия защищает от злокачественного процесса, так как исходно активированная иммунная система лучше способна распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Сторонники теории «антигенной стимуляции» предполагают, что хроническая стимуляция иммунной систе-

мы приводит к случайным про-онкогенным мутациям в активно делящихся стволовых клетках. Однако ни одна из предложенных теорий не может однозначно объяснить, почему в одних случаях аллергия препятствует развитию злокачественной опухоли, а в других — способствует. Накопленные в настоящее время данные о взаимосвязи аллергии и рака свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований возможного антиканцерогенного действия различных звеньев реакций гиперчувствительности немедленного типа, существования аллергического компонента при злокачественном росте, а также поиска генетической основы предрасположенности к аллергическим и злокачественным заболеваниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варанов В. С., Баранова В.Е., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены "предрасположенности". Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000. 272 с.
2. Бережная Н.М., Ялкуп СИ. Биологическая роль иммуноглобулина Е. Киев: Наук, думка, 1983. С. 90-106.
3. Васильев Н.В., Волянский Ю.Л., Адо В.А. мф. Аллергия и экология: научно-познавательный очерк. Харьков: Основа, 1994. С. 235-250.
4. Волево А. И. II Тезисы докладов II Всероссийского съезда патофизиологов. Ташкент, 1976. Т. П. С. 148-149.
5. Гулиева С.А. II Сборник трудов азербайджанского государственного института усовершенствования врачей. Баку, 1962. Т. 5. С. 30-35.
6. Казначеева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляпунова А.А. и др. II Аллергология. 2002. № 4. С. 15-17.
7. Петреня Н.Н., Сенькова Л.В., Добродеев К.Г. и др. II Тезисы докладов объединенного иммунологического форума. Russian journal of immunology. 2004. Т. 9, № 1. С. 119.
8. Adams W.J., Lawson J.A., Morris D.L. II Gut. 1994. Vol. 35. P. 1632-1636.
9. Azenshtein E., Luboshits G., Shina S. et al. II Cancer Research. 2002. Vol. 62, № 4. P. 1093-1102.
10. Bosetti C, Talamini R., Franceschi S. et al. II Eur. J. Cancer Prev. 2004. V. 13, № 3. P. 173-176.
11. Briggs N.C., Levine R.S., Brann E.A. II Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2002. Vol. 11. P. 401-407.
12. Darvas Z, Sakurai E., Schwelberger H.G. et al. II Melanoma Res. 2003. V. 13, № 3. P. 239-246.

13. Eriksson N., Holmen A., Hogstedt B. et al. // *Allergy*. 1995. Vol. 50. P. 718-722.
14. Henderson M. M., Mai one K. E., Baling J. R., White E. // *Cancer Causes Control*. 2003. Vol. 14, № 7. P. 619-626.
15. Hellstrand K. // *Semin. Oncol*. 2002. Vol. 29, № 3, Suppl. 7. P. 35-40.
16. Hellstrand K., Brune M., Dahlgren C. et al. // *Med. Oncol*. 2000. Vol. 17, № 4. P. 258-269.
17. Hellstrand K., Brune M., Naredi P. et al. // *Cancer Invest*. 2000. Vol. 18, № 4. P. 347-355.
18. Hellstrand K., Hansson M., Hermodsson S. // *Semin. Cancer Biol*. 2000. Vol. 10, Jft 1. P. 29-39.
19. Hellstrand K., Hermodsson S., Brune M. et al. // *Scand. J. din. Lab. Invest*. 1997. Vol. 57, № 3. P. 193-202.
20. Holly E.A., Eberle C.A., Bracci P.M. // *Am. J. Epidemiol*. 2003. Vol. 158. P. 432-441.
21. Karagiannis S.N., Wang Q., East N. et al. // *Eur. J. Immunol*. 2003. Vol. 33, № 4. P. 1030-1040.
22. Keskinoglu A., Elgun S., Yilmaz E. // *Cancer Detect. Prev*. 2001. Vol. 25, № 1. P. 76-79.
23. Lawson J.A., Adams W.J., Morris D.L. // *Br. J. Cancer*. 1996. Vol. 73. P. 872-876.
24. Lightfoot N., Conlon M., Kreiger N et al. // *Ann. Epidemiol*. 2004. Vol. 14, № 9. P. 655-662.
25. Lin C.F.V., Orcutt M.L., Stolbach L.L. // *Cancer Res*. 1975. Vol. 35, № 10. P. 2762-2765.
26. McDuffie H. // *Chest*, 1991, Vol. 99. P. 404-407.
27. McWhorter W.P. // *Cancer*. 1988. Vol. 62, № 2. P. 451-455.
28. Middleton M., Sarno M., Aganvala S.S. et al. // *J. of Clin. Pharm.* 2002. Vol. 42. P. 774-781.
29. Mills P., Beeson L, Fraser G. et al. // *Am. J. Epidemiol*. 1992. Vol. 136. P. 287-295.
30. Negri K, Bosetti C, La Vecchia C. et al. // *Eur. J. Cancer*. 1999. Vol. 35, № 13. P. 1838-1841.
31. Nichols on-Guthrie C.S., Guthrie G.D., Sutton G.P, Baenziger J.C. // *Cancer Lett*. 2001. Vol. 162, № 1. P. 27-30.
32. Niwa Y., Akamatsu H., Niwa H. et al. // *Clin. Cancer Res*. 2001. Vol. 7. P. 285-289.
33. O'Hearn D.J., Leiferman K.M., Askin E, Georas S.N. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999. Vol. 160, № 4. P. 1361-1365.
34. Osann K.E. // *Cancer Res*. 1991. Vol. 51, № 18. P. 4893-4897.
35. Ownby D.R., Ownby H.E., Roi L.D. et al. // *Breast Cancer Res. Treat*. 1982. Vol. 2, № 3. P. 221-226.
36. Petroianu A., Chaves D.N., De Oliveira O.Jr // *J. Int. Med. Res*. 1995. Vol. 23, № 5. P. 358-363.
37. Reali E., Greiner J. W., Corti A. et al. // *Cancer Res*. Vol. 61. P. 5517-5522.
38. Reynolds J.L., Akhter J., Morris D.L. // *Melanoma Res*. 1996, Vol. 6. P. 95-99.
39. Rogers M.S., Yim S.E, Li K.C. et al. // *Gynecol. Oncol*. 2002. Vol. 84, № 3. P. 383-387.
40. Romanski B., Slowik-Gabryelska A., Gawronska-Ukleja E. // *Pol. Merkuriusz Lek*. 1999. Vol. 6, № 35. P. 256-258.
41. Samozuk M. // *Histol. Histopathol*. 1997. Vol. 12, № 3. P. 807-812.
42. Samozuk M.K., Nguyen V., Gluzman L, Pham J.H. // *Am. J. of Path*. 1996. Vol. 148. P. 701-706.
43. Sanchez-Borges M., DeOrozco A., Arellano S. et al. // *Clin. Immunol. Immunopathol*. 1986. V. 41, № 3. P. 314-319.
44. Santillan A.A., Camargo C.A. Jr., Colditz G.A. // *Cancer Causes Control*. 2003. Vol. 14, № 4. P. 327-334.
45. Schmidt H., Larsen S., Bastholt L. et al. // *Ann. Onc*. 2002. Vol. 13, № 12. P. 1919-1924.
46. Shunyakov L., Ryan C.K., Sahasrabudhe D.M., Khorana A.A. // *Clin. Colorectal Cancer*. 2004. Vol. 4, № 1. P. 38-45.
47. Silberstein D.S., Schoof D.D., Rodrick M.L. et al. // *J. Immunol*. 1989. Vol. 142, № 6. P. 2162-2167.
48. Skinnider B.F., Mak T.W. // *Blood*. 2002. Vol. 99, № 12. P. 4283-4297.
49. Srivastava P., Helms P. J., Stewart D. et al. // *Thorax*. 2003. Vol. 58. P. 222-226.
50. Taibot-Smith A., Fritschi L., Divitini M.L. et al. // *Am. J. Epidemiol*. 2003. Vol. 157. P. 606-612.
51. Tavani A., La Vecchia C, Franceschi S. et al. // *Eur. J. Cancer Prev*. 2000. Vol. 9. P. 59-64.
52. Vineis P., Crosignani P., Sacerdote C et al. // *J. Epidemiol. Community Health*. 2000. Vol. 54. P. 431-436.
53. Vinzenz K, Pavelka R., Schonthal E., Zekert F. // *Oncology*, 1986. Vol. 43, № 5. P. 316-322.
54. Wiemels J.L., Wiencke J.K., Patoka J. et al. // *Cancer Res*. 2004. Vol. 64. P. 8468-8473.

Поступила 29.32.04