

Ф.В. Фильчаков
С.И. Коровин
А.Д. Лён
Е.С. Шумилина
С.Н. Кукушкина
М.Н. Кукушкина
В.В. Остафийчук

Национальный институт
рака, Киев, Украина

Ключевые слова: меланома
кожи, генерализованная форма,
дисфункция иммунной системы,
химиоиммуноterapia, фактор
переноса, иммунологический
мониторинг.

КОРРЕКЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Цель: изучение влияния иммунотерапии препаратом фактора переноса (ФП) на показатели иммунной системы больных генерализованной формой меланомы кожи (МК) в условиях проведения стандартной химиотерапии (ХТ). **Объект и методы:** больным контрольной группы ($n=10$) проводили стандартную монохимиотерапию дакарбазином, в основной группе ($n=10$) дополнительно к этому лечению назначали препарат ФП. Иммунологическое исследование в динамике лечения включало определение популяционного/субпопуляционного состава и активности лимфоцитов периферической крови. В качестве группы сравнения обследовано 60 практически здоровых людей. **Результаты:** для больных генерализованной формой МК характерна дисфункция иммунной системы, которая усугубляется в процессе ХТ. Клинико-лабораторными критериями диагностики этих нарушений являются: развитие лимфоцитопении с признаками Т-клеточного иммунодефицита (за счет снижения содержания цитотоксических Т-лимфоцитов), существенное увеличение доли регуляторных Т-лимфоцитов и активированных лимфоцитов в циркуляции, а также унетение митоген-индуцированной пролиферации и цитотоксической активности лимфоцитов *in vitro*. **Результатом** комбинированной химиоиммунотерапии является восстановление численности лимфоцитов в периферической крови, в том числе субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, уменьшение в циркуляции количества регуляторных Т-лимфоцитов и сохранение функциональной активности Т-клеточной популяции. **Вывод:** ФП, действуя исключительно на Т-клеточные механизмы иммунного гомеостаза, препятствует развитию глубоких нарушений в иммунной системе больных генерализованной МК в процессе ХТ, что может положительно повлиять на эффективность основного лечения данной категории больных.

ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи (МК) — крайне гетерогенная опухоль, состоящая из большого числа клеточных субклонов с различными гено- и фенотипическими признаками [1], что обуславливает, с одной стороны, низкую чувствительность к химиотерапевтическим агентам [2], с другой — высокую иммуногенность [3]. Однако последнее не влияет на клинический прогноз, который для большинства больных МК остается худшим по сравнению с таковым для пациентов с другими солидными злокачественными новообразованиями. По мнению многих авторов, это связано с индукцией локальных и системных механизмов иммуносупрессии, приводящих в конечном итоге к ослаблению противоопухолевой иммунной защиты организма [3–5]. Иммунодепрессия у больных МК формируется постепенно на фоне реализации многочисленных механиз-

мов, включающих снижение экспрессии молекул I класса HLA на поверхности опухолевых клеток, дефицит ко-стимулирующих сигналов для генерации противоопухолевых клеток-эффекторов, продукцию иммуносупрессивных цитокинов, индукцию Т-клеточной анергии [6]. Эти процессы находят свое отражение при оценке иммунного статуса пациентов на этапах лечения [7].

Клинико-лабораторные признаки нарушений в иммунной системе больных регистрируют уже на ранних стадиях МК в виде активационной дисфункции с последующим увеличением в циркуляции количества регуляторных Т-клеток (Трег), снижением показателей пролиферативной и цитотоксической активности лимфоцитов периферической крови (ЛПК) *in vitro*, патогномичных для метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. При генерализации

опухолевого процесса эти признаки приобретают черты системной иммунодепрессии, морфологическим эквивалентом которой является прогрессирующее уменьшение общего количества циркулирующих ЛПК с одновременным уменьшением количества наиболее функционально значимых популяций — Т-лимфоцитов (Т-Лф) и естественных киллеров (ЕК) [8]. Такие изменения в иммунной системе большинства больных не удается нивелировать в процессе адъювантной терапии препаратами интерферона, обладающими плейотропным действием [9], или химиотерапией (ХТ), что обосновывает необходимость включения в стандартные схемы лечения больных МК иммуотропных препаратов с узконаправленным механизмом действия, способных восстановить регуляторные и эффекторные функции Т-Лф. К препаратам с таким механизмом действия можно отнести фактор переноса (ФП), активным компонентом которого являются низкомолекулярные трансферфакторные полипептиды Т-клеточного происхождения [10], инициирующие развитие клеточно-опосредованного иммунного ответа по Th1-сценарию (за счет индукции γ -интерферона, интерлейкинов-1 и -2), что способствует восстановлению количества и функциональной активности Т-Лф.

Однако этим аспектам лечения больных МК не уделяется должного внимания ввиду отсутствия консенсуса среди специалистов относительно роли иммунокомпетентности организма в повышении эффективности основного лечения, а также в связи с полученными ранее [11] неудовлетворительными результатами применения ряда модификаторов биологического ответа с плейотропным действием у пациентов с метастазами.

Вышеизложенное послужило основанием для изучения влияния ФП на показатели иммунной системы больных генерализованной формой МК в условиях проведения стандартной ХТ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 20 больных неоперабельной генерализованной формой МК (9 мужчин и 11 женщин, средний возраст — $45,9 \pm 3,5$ года). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено Комиссией по вопросам этики Национального института рака. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Больные были рандомизированы на 2 группы — контрольную ($n=10$) и основную ($n=10$) (таблица). Пациентам контрольной группы проводили стандартную ХТ дакарбазином (внутривенно по 250 мг/м^2 в течение 5 дней с повторным курсом через 3 нед); больным основной группы дополнительно к этому лечению назначали препарат ФП (диализат лейкоцитов здоровых доноров «Севафарма», Чешская Республика). ФП вводили подкожно по $4,0 \text{ мл}$ диализованного лейкоцитарного концен-

трата 1 раз в неделю, начиная с 3-го дня после окончания 1-го курса ХТ (всего 3 дозы); 4-я доза — через 1 мес после 3-й дозы.

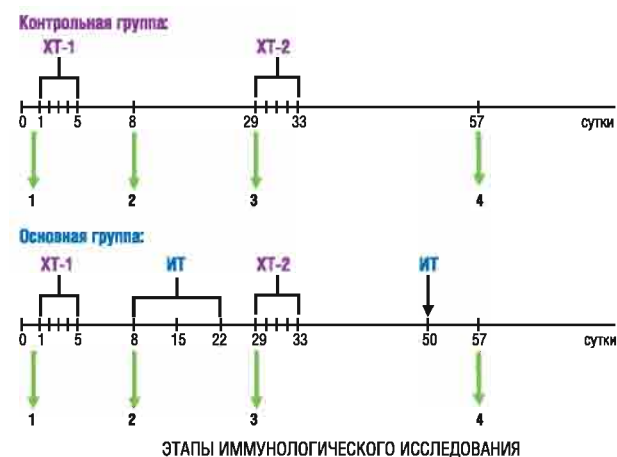


Рис. 1. Дизайн исследования.

ХТ-1, -2 — 1-й, 2-й курс ХТ соответственно; ИТ — иммунотерапия

Таблица

Характеристика обследованных больных			
Характеристика		Основная группа	Контрольная группа
Пол	мужской	4	5
	женский	6	5
Средний возраст, лет		$42,7 \pm 5,3$	$49,0 \pm 4,5$
Метастазы меланомы в коже, подкожной клетчатке или регионарных лимфоузлах		1	1
Метастазы меланомы в легких		0	4
Метастазы в других внутренних органах, повышенный уровень лактатдегидрогеназы		9	5

Клинико-иммунологическое обследование больных проводили в 4 этапа: до лечения (1-й этап), через 3 дня (2-й этап) и 3,5 нед (3-й этап) после окончания 1-го курса ХТ и через 3,5 нед после окончания 2-го курса ХТ (4-й этап). В качестве группы сравнения было обследовано 60 практически здоровых людей (ПЗЛ) (группы сравнимы по полу и возрасту).

Изучение фенотипа ЛПК проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием МКАТ к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLA-DR, CD95, меченных FITC («Vecton Dickinson», США), CD25, меченных PC-5, CD127, меченных PE («Beckman Coulter», США), как описано [12, 13]. Трег определяли среди субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов по наличию высокой экспрессии CD25 в комбинации с низкой или отрицательной экспрессией CD127 (CD4⁺25^{high}127^{low-neg}). Иммунорегуляторный индекс рассчитывали как соотношение количества CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов.

Функциональную активность ЛПК изучали в реакции бласттрансформации лимфоцитов и цитотоксическом тесте. Реакцию бласттрансформации лимфоцитов выполняли морфологическим методом с использованием МКАТ к CD3 (анти-CD3, «МедБиоСпектр», Россия) в концентрации 3 мкг/мл или фитогемагглютинаина (ФГА, «Sigma», Германия) в концентрации 10 мкг/мл .

Результаты выражали в процентах бласттрансформированных клеток. Оценку индуцированного (анти-CD3 или ФГА в тех же концентрациях) апоптоза ЛПК проводили методом проточной цитофлуориметрии [12] с использованием пропидия йодида. Результаты выражали в процентах лимфоцитов, находящихся в состоянии апоптоза.

Цитотоксическую активность ЛПК определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием клеток-мишеней линии К-562 [12]. Результаты выражали цитотоксическим индексом (ЦИ):

$$ЦИ = \frac{A - B}{C - B} \cdot 100\%,$$

где А — количество мертвых клеток-мишеней в опыте; В — количество мертвых клеток-мишеней в контроле; С — общее количество клеток-мишеней.

Учет результатов определения цитотоксической активности, интенсивности апоптоза и иммунофенотипирования ЛПК проводили на проточном цитофлуориметре FACScan («Becton Dickinson», США) с использованием программы «Cell Quest».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Excel (MS Office 2003, XP) и STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США). Для определения достоверности различий (р) показателей использовали критерий Манна — Уитни. Результаты представляли в виде среднего арифметического значения (М) и его стандартной ошибки (m). Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с тем, что наша работа посвящена изучению влияния иммунотерапии на показатели иммунной системы у больных генерализованной формой МК в условиях проведения ХТ (без оценки ее эффективности), мы посчитали возможным объединить данные контрольной и основной групп, пациенты которых получали однотипное лечение на 1-м и 2-м этапах иммунологического исследования (рис. 2). До лечения и на 3-е сутки после 1-го курса ХТ абсолютное количество ЛПК регистрируют на нижней границе нормы $1,58 \pm 0,12 \cdot 10^9$ /л против $1,77 \pm 0,10 \cdot 10^9$ /л у ПЗЛ ($p > 0,05$). Однако через 3,5 нед (3-й этап) содержание циркулирующих лимфоцитов у больных контрольной группы снижается ($1,24 \pm 0,18 \cdot 10^9$ /л; $p < 0,05$). Эта тенденция сохраняется и по завершении 2-го курса ХТ. Напротив, химиоиммунотерапия (ХИТ) с применением ФП у больных основной группы сопровождается сохранением на исходном уровне абсолютного количества ЛПК в эти сроки.

Согласно результатам анализа популяционного состава ЛПК (см. рис. 2), развитие лимфоцитопении на фоне ХТ у больных контрольной группы обусловлено дефицитом наиболее значимых популяций — Т-Лф (CD3⁺) и ЕК (CD16⁺), в том числе субпопуляции цитотоксических Т-Лф (CD8⁺). Уменьшение относительного количества CD8⁺-клеток в циркуляции приводит к диспропорции в субпопуляционном

составе Т-Лф, о чем свидетельствует иммунорегуляторный индекс, значение которого у больных контрольной группы на 3-м и 4-м этапах лечения существенно превышает показатель у ПЗЛ (соответственно $2,31 \pm 0,12$ и $2,30 \pm 0,18$ у.е. против $1,55 \pm 0,10$ у.е.; $p < 0,05$). Необходимо отметить, что у больных контрольной группы через 3,5 нед после 1-го курса ХТ относительное содержание ЕК восстанавливается, их численность сохраняется на физиологическом уровне и по окончании лечения, а содержание В-Лф (CD19⁺) резко снижается после 2-го курса ХТ ($p < 0,05$).

В отличие от этого, сочетанное применение ФП и ХТ у больных основной группы способствует восстановлению количества циркулирующих Т-Лф за счет увеличения численности CD8⁺-клеток. При этом иммунорегуляторный индекс после 1-го и 2-го курсов ХТ не отличается от такового у ПЗЛ (соответственно $1,42 \pm 0,29$ и $1,44 \pm 0,33$ у.е. против $1,55 \pm 0,10$ у.е.; $p > 0,05$). Важно подчеркнуть, что на фоне ХИТ относительное количество ЕК и В-Лф в периферической крови больных остается сниженным.

Следовательно, использование ФП на фоне ХТ у больных генерализованной формой МК приводит к восстановлению пула циркулирующих лимфоцитов за счет популяции Т-Лф, дисфункция которых, по мнению большинства авторов [14, 15], является ведущей в патогенезе этого заболевания. В частности, формирование Т-клеточной анергии может быть обусловлено иммуносупрессией, которая связана с повышенным содержанием Трег [16]. Поэтому на этапах проводимого лечения была изучена динамика содержания Трег в периферической крови больных (рис. 3). До лечения относительное количество Трег в периферической крови существенно повышено ($3,79 \pm 0,24\%$ против $2,75 \pm 0,14\%$ у ПЗЛ; $p < 0,05$) и остается на высоком уровне у больных контрольной группы после 1-го курса ХТ. Напротив, у больных основной группы применение ФП обеспечивает стойкое уменьшение в процессе ХТ циркулирующих Трег.

Анализ активационных маркеров на поверхности ЛПК показал их повышенную экспрессию в процессе ХТ (рис. 4). До лечения у больных существенно увеличено относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих как ранний (CD25), так и поздний (CD95) активационные антигены ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об их поликлональной активации [8]. На фоне ХТ у больных контрольной группы доля этих лимфоцитов в циркуляции остается на высоком уровне до конца наблюдения. Кроме того, неуклонно повышается экспрессия HLA-DR-антигена ($p < 0,05$). Напротив, включение ФП в схему лечения больных основной группы способствует уменьшению в периферической крови относительного количества активированных CD25⁺-, CD95⁺-, HLA-DR⁺-лимфоцитов до уровня у ПЗЛ.

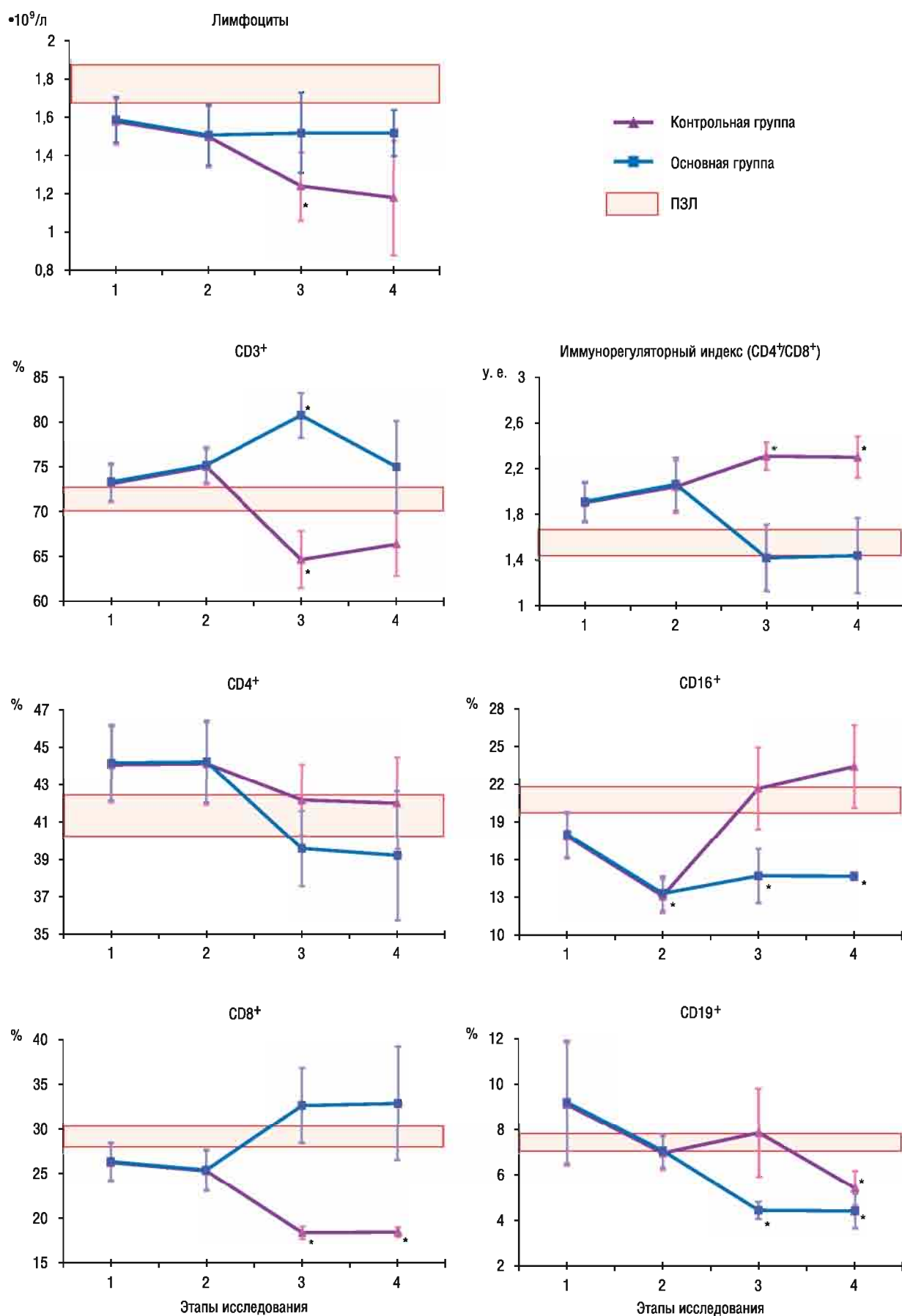


Рис. 2. Динамика содержания (• 10⁹/л) ЛПК и их популяционного состава (%) у больных МК в процессе лечения.

* Различия при сравнении с показателем у ПЗЛ статистически достоверны (p < 0,05)

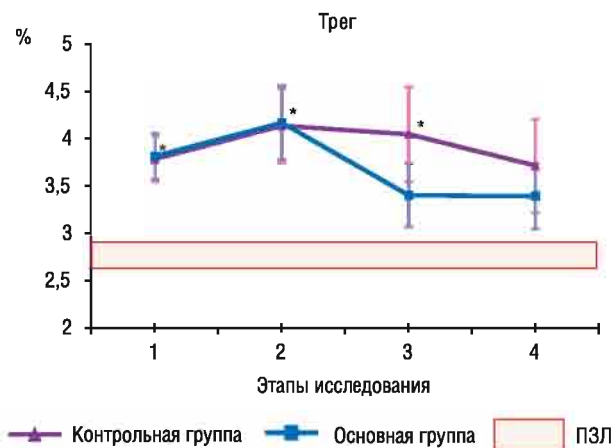


Рис. 3. Изменение содержания (%) Трег в периферической крови больных МК в динамике лечения.

* Различия при сравнении с показателем у ПЗЛ статистически достоверны ($p < 0,05$)

Приобретение лимфоцитами активационного фенотипа предполагает, в свою очередь, изменение их функциональной активности. Для более глубокого анализа последствий фенотипической перестройки ЛПК был использован методический подход, позволивший оценить реакцию Т-Лф на различные способы активации *in vitro*: через CD3-TCR-рецепторный комплекс (классический путь активации) и митогеном (альтернативный) (рис. 5). У боль-

ных до лечения и на 3-е сутки после 1-го курса ХТ уровень пролиферации лимфоцитов в ответ на активацию по классическому и альтернативному пути не отличался от такового у ПЗЛ. При этом до лечения активация Т-Лф больных по классическому пути приводила одновременно и к усилению их гибели, а по альтернативному — нет. Иную реакцию отмечают на 3-е сут после 1-го курса ХТ: восстановление интенсивности апоптоза Т-Лф при активации через CD3-TCR-рецепторный комплекс и снижение при стимуляции митогеном. Последующий (2-й) курс ХТ у больных контрольной группы приводил к угнетению митоген-индуцированной пролиферации Т-Лф, но не влиял на способность отвечать пролиферацией на активацию через CD3-TCR-рецепторный комплекс. При этом интенсивность апоптоза Т-Лф вне зависимости от способа индукции *in vitro* снижалась. В качестве обсуждения важно отметить, что, хотя некоторые авторы [6, 17] указывают на развитие анергии периферических Т-Лф в патогенезе МК, полученные нами данные свидетельствуют об обратимом характере этих нарушений, поскольку Т-Лф демонстрируют адекватный ответ *in vitro* при активации по классическому пути. Аналогичный вывод сделан на основании успешной активации и клонирования лимфоцитов больных МК в технологии адоптивной клеточной иммунотерапии [18].

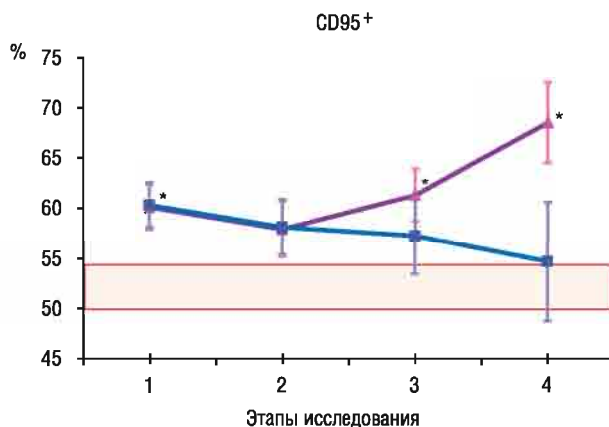
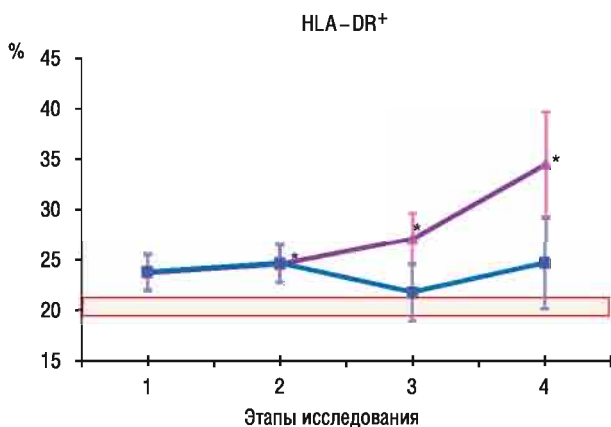
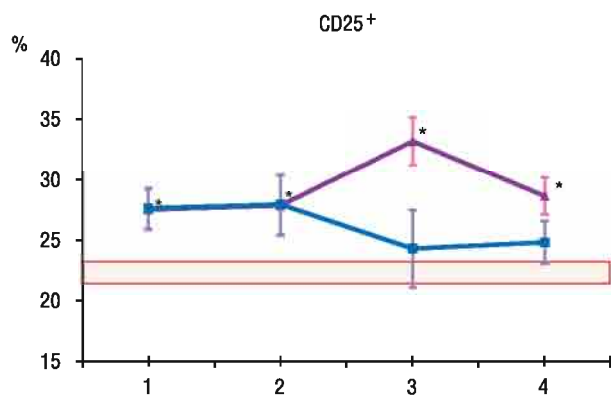


Рис. 4. Динамика содержания (%) активированных лимфоцитов в периферической крови больных МК в процессе лечения.

* Различия при сравнении с показателем у ПЗЛ статистически достоверны ($p < 0,05$)

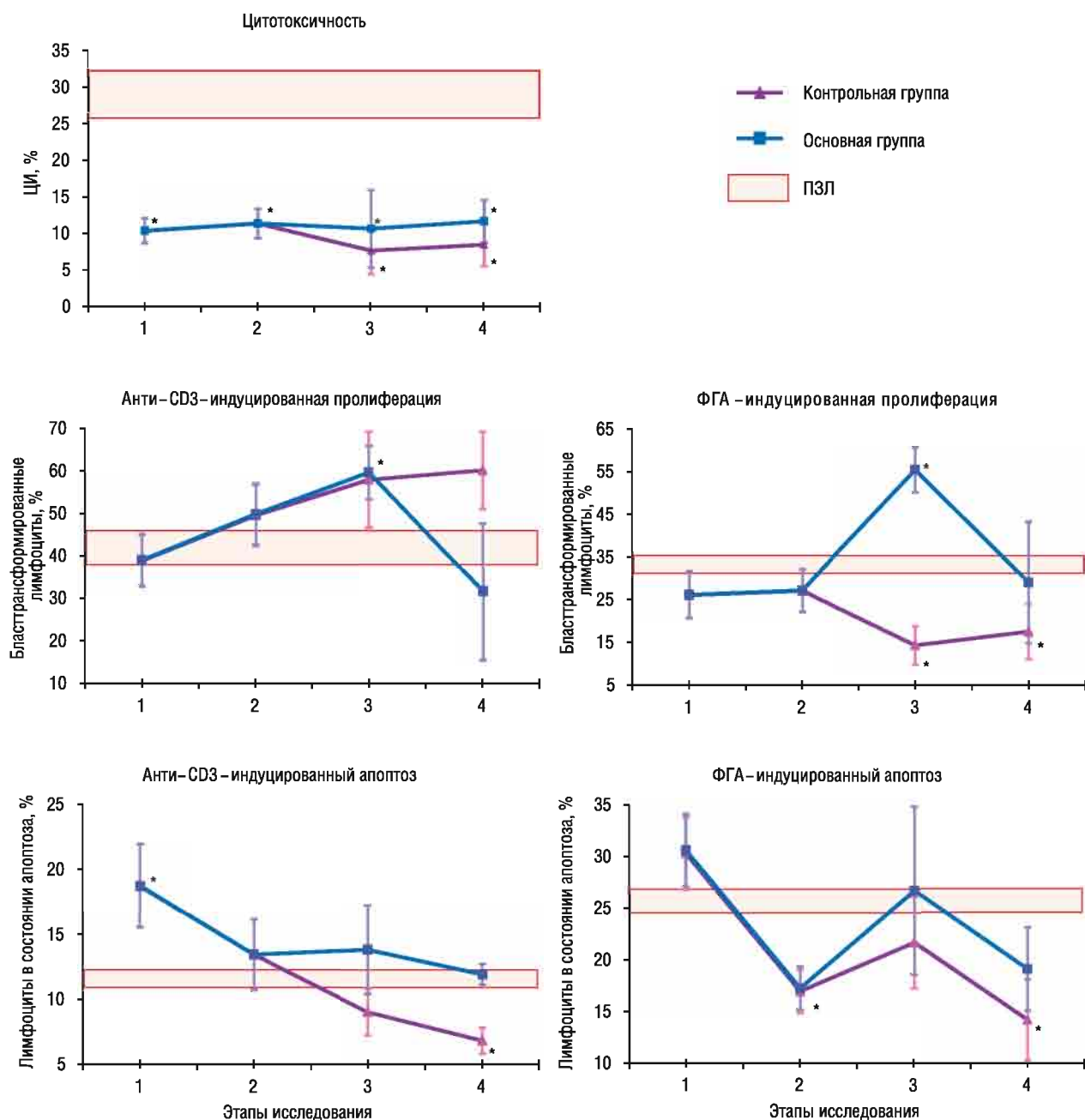


Рис. 5. Динамика функциональной активности ЛПК у больных МК в процессе лечения.

* Различия при сравнении с показателем у ПЗЛ статистически достоверны ($p < 0,05$)

Включение ФП в схему лечения больных основной группы приводит к усилению (на 3-м этапе исследования) пролиферации Т-Лф при их активации как по классическому, так и альтернативному пути ($p < 0,05$) с последующей нормализацией ее интенсивности после 2-го курса ХТ. При этом показатель апоптоза Т-Лф на 4-м этапе исследования сохраняется на нормальном уровне, в отличие от больных контрольной группы. В связи с этим можно предположить, что ФП в условиях лимфоцитопении, индуцированной ХТ, создает необходимые условия для гомеостатической пролиферации цитотоксических Т-Лф ($CD8^+$) [19], увеличение количества которых в циркуляции отмечают в процессе ХИТ у пациентов основной группы (см. рис. 2).

С другой стороны, положительная динамика содержания и функциональной активности клеток адаптивного иммунитета (Т-Лф), регистрируемая в процессе лечения больных с использованием иммунотерапии, не коррелирует с активностью эффекторов системы врожденного иммунитета (см. рис. 5). Как свидетельствуют данные, подавленная цитотоксическая активность *in vitro* ЕК против стандартных клеток-мишеней, регистрируемая у больных до ХТ, остается низкой в течение всего периода наблюдения ($p < 0,05$). В этих условиях применение ФП не сопровождается восстановлением цитотоксичности ЕК у больных генерализованной формой МК. Возвращаясь к данным популяционного состава ЛПК, следует обратить

внимание на то, что у больных контрольной группы отмечена положительная динамика численности ЕК в процессе лечения, однако этот факт не повлиял на их цитотоксическую активность *in vitro*.

ВЫВОДЫ

1. Для больных генерализованной формой МК характерна дисфункция иммунной системы, которая усугубляется в процессе ХТ. Клинико-лабораторными критериями диагностики этих нарушений являются: развитие лимфоцитопении с признаками Т-клеточного иммунодефицита (за счет снижения содержания цитотоксических Т-Лф), существенное увеличение доли Трег и активированных лимфоцитов в циркуляции, а также угнетение митоген-индуцированной пролиферации и цитотоксической активности лимфоцитов *in vitro*.

2. В этих условиях ФП, действуя исключительно на Т-клеточные механизмы иммунного гомеостаза, препятствует развитию глубоких нарушений в иммунной системе больных в процессе ХТ. Важным результатом комбинированной ХИТ является восстановление численности ЛПК (в том числе субпопуляции цитотоксических Т-Лф), уменьшение в циркуляции количества Трег и сохранение функциональной активности Т-клеточной популяции, что может повлиять на эффективность основного лечения данной категории больных. Дальнейшие наблюдения позволят подтвердить или опровергнуть это предположение.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fukunaga-Kalabis M, Roesch A, Herlyn M. From cancer stem cells to tumor maintenance in melanoma. *J Invest Dermatol* 2011; **131**: 1600–4.
2. Жабина АС, Проценко СА, Иевлева АГ и др. Частота экспрессии предсказательных маркеров к цитостатикам у пациентов с меланомой кожи. *Вопр онкол* 2010; **56** (6): 677–80.
3. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc* 2012; **87** (10): 991–1003.
4. Fang D, Nguyen TK, Leishear K, et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res* 2005; **65**: 9328–37.
5. Pinc A, Somasundaram R, Wagnr C, et al. Targeting CD20 in melanoma patients at high risk of disease recurrence. *Mol Ther* 2012; **20**: 1056–62.
6. Houghton AN, Gold JS, Blachere NE. Immunity against cancer: lessons learned from melanoma. *Curr Opin Immunol* 2001; **13**: 134–40.
7. Фільчаков ФВ, Кукушкіна СМ, Шуміліна КС та ін. Особливості імунного статусу у хворих на меланому шкіри на різних стадіях захворювання. *Клин онкол* 2011; **2** (2): 36–40.
8. Фільчаков ФВ, Кукушкіна СМ, Шуміліна ЕС и др. Клинико-лабораторные критерии диагностики иммунной дисфункции у больных меланомой кожи. *Онкология* 2012; **14** (2): 139–44.
9. Фільчаков ФВ, Льон ГД, Кукушкіна СМ та ін. Клініко-лабораторні критерії прогнозу прогресування захворювання в процесі інтерферонотерапії у хворих на меланому шкіри з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли. *Клин онкол* 2013; **1** (9): 20–3.

10. Грiневич ЮЯ, Фiльчаков ФВ, Шумiлiна КС та iн. Фактор переносу: отримання та протипухлиннi властивостi. *Журн АМН України* 2008; **14** (4): 617–35.

11. Демидов ЛВ, Харкевич ГЮ. Адьювантное лечение больных меланомой кожи. *Практ Онкол* 2001; **4** (8): 42–9.

12. Пинегин БВ, Ярилин АА, Симонова АВ и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека. Пособие для врачей-лаборантов. Москва, 2001. 55 с.

13. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение. /Под ред.: СВ Хайдукова, АВ Зурочки. Челябинск, 2008. 195 с.

14. Lee PP, Yee C, Savage PA, et al. Characterization of circulating T cells specific for tumor-associated antigens in melanoma patients. *Nat Med* 1999; **5**: 677–85.

15. De Paola F, Ridolfi R, Riccobon A, et al. Restored T-cell activation mechanisms in human tumor-infiltrating lymphocytes from melanomas and colorectal carcinomas after exposure to interleukin-2. *Br J Cancer* 2003; **88**: 320–26.

16. Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity. *Int J Cancer* 2010; **127** (4): 759–67.

17. Zippelius AP, Batard V, Rubio-Godoy G, et al. Effector function of human tumor-specific CD8 T cells in melanoma lesions: a state of local functional tolerance. *Cancer Res* 2004; **64**: 2865–73.

18. Besser MJ, Shapira-Frommer R, Treves AJ, et al. Clinical responses in a phase II study using adoptive transfer of short-term cultured tumor infiltration lymphocytes in metastatic melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2010; **16** (9): 2646–55.

19. Brown IE, Blank C, Kline J, et al. Homeostatic proliferation as an isolated variable reverses CD8⁺ T cell anergy and promotes tumor rejection. *J Immunol* 2006; **177**: 4521–9.

CORRECTION OF IMMUNE DISORDERS IN THE COURSE OF CHEMOTHERAPY AT GENERALIZED FORM SKIN MELANOMA PATIENTS

F.V. Fil'chakov, S.I. Korovin, A.D. Lon,
E.S. Shumilina, S.N. Kukushkina,
M.N. Kukushkina, V.V. Ostafychuk

Summary. The objective of this research is to studying influence of immunotherapy by transfer factor preparation on state of immune system at generalized form skin melanoma patients (20 patients) during standard chemotherapy. **Object and Methods:** in research the patients of control group (10 patients) had been spent standard monochemotherapy by dacarbazine, the patients of the basic group (10 patients) in addition to this treatment appointed a preparation of the transfer factor. Immunological research of patients in dynamics of treatment included determination of population/subpopulation structure and lymphocyte activity in peripheral blood. As comparison the group of 60 healthy people was investigated. **Results:** it is revealed that dysfunction of immune system which is aggravated during chemotherapy is typical for generalized form skin melanoma patients. Lymphocytopenia behavior with T-cellular immunodeficiency (at the expense of decrease of cytotoxic T-lymphocytes), essential increase of a regulatory T-lymphocytes and activated lymphocytes share in circulation, suppression mitogen-induced proliferation and cytotoxic activity lymphocytes *in vitro* are the cliniko-laboratory

criteria of diagnostics of these disorders. Rehabilitation peripheral blood lymphocyte quantity including subpopulation of cytotoxic T-lymphocyte, decrease in quantity of regulatory T-lymphocytes and preservation of functional activity of T-cellular population is the result of combined chemoimmunotherapy that can affect efficiency of the basic treatment of this category of the patients. Conclusion: in these conditions the transfer factor, operating exclusively on T-cellular mechanisms of an immune homeostasis, interrupt the development of deep infringements in immune system of patients in the course of chemotherapy.

Key Words: generalized form skin melanoma patients, dysfunction of immune system, chemoimmunotherapy, transfer factor, immunological monitoring.

Адрес для переписки:

Лён А.Д.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Национальный институт рака

E-mail: labklimmun@i.ua

Получено: 18.04.2014