

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НОВОСИБИРСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМ. Я.Л. ЦИВЬЯНА»
(ФГБУ «ННИИТО ИМ. Я.Л. ЦИВЬЯНА» МИНЗДРАВА РОССИИ)

УДК 616.8-089
№ госрегистрации 115071510021
Инв.№

УТВЕРЖДАЮ
Директор ФГБУ «ННИИТО
им. Я.Л. Цивьяна»
Минздрава России, д.м.н., проф.

_____ М.А. Садовой
_____ 15.01 _____ 2018 г.



ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

по теме:
КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

(промежуточный)

Заместитель директора
по научной работе, д.м.н.


_____ И.А. Кирилова

Руководитель темы,
д.м.н., профессор


_____ В.В. Ступак

Новосибирск, 2018

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Научные руководители:

Руководитель отделения нейрохирургии
ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна»
Минздрава России, д.м.н., профессор



12.01.18 В.В. Ступак

Руководитель лаборатории клеточной
иммунологии ФГБУ «Научно-
исследовательский институт
фундаментальной и клинической
иммунологии» (НИИФКИ), д.м.н.,
профессор, член-корреспондент РАН



12.01.18 Е.Р. Черных

Исполнители темы:

Научный сотрудник отдела нейрохирургии
ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна»
Минздрава России, к.м.н., врач-нейрохирург



12.01.18 С.В. Мишинов

Ведущий научный сотрудник лаборатории
клеточной иммунотерапии (НИИФКИ), д.м.н.

12.01.18 О.Ю. Леплина

Главный научный сотрудник лаборатории кле-
точной иммунотерапии НИИФКИ, профессор,
д.м.н.



12.01.18 А.А. Останин

Научный сотрудник лаборатории клеточной
иммунотерапии НИИФКИ, к.б.н.



12.01.18 Т.В. Тыринова

Старший научный сотрудник лаборатории
клеточной иммунологии НИИФКИ, д.м.н.



12.01.18 Е.Я. Шевела

Реферат

Отчет 16 с., 16 источников 2 прил.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Объект исследования: больные злокачественными супратенториальными глиомами.

Цель работы – оценить результаты комбинированного лечения больных злокачественными глиомами головного мозга с применением иммунотерапевтических подходов.

Научно-исследовательская работа запланирована на период 2015-2017 годы (тема продлена на 2018 г.).

На основе полученных ранее результатов применения комбинированной иммунотерапии в комплексном лечении больных злокачественными глиомами в 2016 году был сформирован дополнительный протокол лечения, позволяющий проводить иммунотерапию больным, без забора собственного антигенного (опухолевого) материала. Протокол реализуется с использованием аллоантигенов (пулированных антигенов), полученных от других больных со злокачественными глиомами. По данному протоколу за весь период выполнения НИР был пролечен 21 больной и еще 25 – по применяемому ранее, с использованием аутоантигена. В группу сравнения было рекрутировано 45 пациентов с аналогичной патологией, получавших лечение в клинике без применения комбинированной иммунотерапии.

За период наблюдения была отмечена хорошая переносимость лечения по обоим протоколам. Побочных эффектов не наблюдалось.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
Основная часть.....	9
Объём выполненных работ в клиническом разделе за 2017 год.....	9
Заключение.....	12
Список использованных источников	13
Приложение	15

ВВЕДЕНИЕ

1 Обоснование применения комбинированной иммунотерапии в комплексном лечении больных злокачественными глиомами головного мозга

Несмотря на достижения современной медицины, проблема излечения пациентов с внутримозговыми глиальными опухолями в настоящее время остаётся нерешённой. За последние десять лет отмечается отчётливый перевес заболеваемостью глиальными опухолями, которые составляют 55-60% от всех опухолей ЦНС, составляя 16-18 случаев на 100 000 населения в год, имея тенденцию к увеличению. При этом 2/3 составляют глиомы высокой степени злокачественности, абсолютное большинство среди которых в 75% представлено глиобластомами. Медиана продолжительности жизни больных с указанной патологией составляет от 13 до 16 месяцев, а 18 месячный рубеж продолжительности жизни с момента установки диагноза преодолевает лишь четверть больных. В отношении глиом высокой степени злокачественности разработаны стандарты лечения, в которые помимо хирургического лечения, направленного на максимальную циторедукцию опухоли, также входит лучевая и химиотерапия (ЛТ и ХТ), не вызывает сомнения, что комбинированная терапия главный залог продления жизни больным со злокачественными глиомами головного мозга. Однако результаты сложно назвать удовлетворительными: при условии проведения ЛТ и ХТ медиана выживаемости колеблется от 16 до 20 месяцев. В этой связи активно исследуются прочие адъювантные методики, такие как фотодинамическая и иммунотерапия.

Концепция иммунотерапии в лечении глиальных опухолей относительно недавнее, но бурно-развивающееся направление, насчитывающее на сегодняшний день чуть более чем 30-летнюю историю.

После многих десятилетий исследований канцерогенеза внимание учёных сфокусировалось на собственной эволюционно сложившейся системе защиты организма от чужеродной или же собственной дефектной генетической информации – иммунитете. Имея два механизма реализации: клеточный и гуморальный, иммунная система предстала новым обнадёживающим инструментом в борьбе со злокачественными новообразованиями.

Идея активации Т-клеток для элиминации конкретных опухолевых клеток-мишеней за всю историю иммунологических исследований сформировалась в устойчивую научную концепцию, которая и в настоящее время является одним из эффекторных путей иммунотерапии. Для активации Т-лимфоцитов необходимо участие антиген-презентирующих клеток (АПК), на роль которых в ходе исследований были выбраны дендритные клетки (ДК), которые наделены способностью захватывать, процессировать и затем презентировать антигены Т-клеткам, тем самым запуская антиген-специфический иммунный ответ.

Дендритные клетки занимают центральное место в регуляции, инициации и поддержании клеточного иммунного ответа на онкогены, они могут

мобилизовать несколько иммунных механизмов борьбы через активацию CD8⁺ цитотоксические лимфоциты (CTL), CD4⁺ Т-клетки хелперы, натуральные киллерные (NK) клетки.

Дендритные клетки фенотипически и функционально отличается от других известных АПК, таких как В-клетки и макрофаги. Они составляют примерно 0,3% от всей циркулирующей в периферической крови лейкоцитарной массы. Формирующиеся в костном мозге ДК обеспечивают иммунный надзор практически во всех органах, где они представлены в незрелом состоянии с высокой фагоцитарной активностью.

По мере контакта с антигеном, его поглощении и процессировании происходит созревание дендритных клеток. После чего зрелые дендритные клетки мигрируют в регионарные лимфатические узлы и презентуют антигенный материал Т-клеткам, запуская антигенспецифический иммунный ответ.

Иммунотерапия с применением даже самых элементарных противоопухолевых вакцин дало многообещающие результаты в плане увеличения общей выживаемости больных с такими патологиями как почечная карцинома, рак простаты, немелкоклеточный рак лёгких, рак толстой кишки. Исторически наибольшее внимание уделялось так называемым высокоиммуногенным опухолям, таким как меланома.

Злокачественные глиомы, наиболее распространенные первичные опухоли головного мозга всегда считались не подходящей кандидатурой для иммунотерапии, поскольку расположены в иммунологически привилегированной зоне – центральной нервной системе (ЦНС). Согласно концепции «иммунологической привилегированности», полноценному функционированию иммунной системы в ЦНС препятствует ее анатомическая и функциональная обособленность из-за наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

По мере получения новых данных указанная концепция подверглась новому пересмотру: в микроглии были обнаружены макрофаги и дендритные клетки. Также было доказана способность активированных Т-лимфоцитов проникать за ГЭБ. Несмотря на наличие определенных препятствий для реализации функции иммунного надзора, в ЦНС в полной мере представлены как афферентное, так и эфферентное звенья иммунной системы, что служит свидетельством целесообразности использования иммунотерапии для лечения злокачественных опухолей головного мозга.

1.1 Цель исследования

Оценить результаты комбинированного лечения больных злокачественными глиомами головного мозга с применением иммунотерапевтических подходов.

1.2. Задачи

1.2.1 Оценить отдалённые результаты комбинированного лечения больных злокачественными супратенториальными глиомами с и без использования комбинированной терапии.

1.2.2 Разработать протокол комбинированной иммунотерапии с использованием аутологических дендритных клеток для проведения адьювантных методов лечения злокачественных глиом головного мозга.

1.2.3 Оценить эффективность комбинированной терапии больных злокачественными глиомами с использованием иммунотерапевтических подходов.

1.3 Научная новизна

В основу текущего исследования положено изобретение «Способ комбинированной иммунотерапии злокачественных опухолей головного мозга» (патент на изобретение № 2262941 от 27.10.2005 г. по заявке № 2004100550 с приоритетом от 05.01.04.), которое планируется модифицировать и использовать дендритные клетки не только как АПК, используемые для создания противоопухолевых вакцин, но и как потенциальные клетки киллеры. Исследования последних лет показали, что помимо важной роли в запуске противоопухолевого иммунного ответа, ДК могут непосредственно подавлять рост опухолевых клеток за счет цитотоксического (способность к прямому лизису опухолевых клеток) и цитостатического (ингибирование опухолевого роста) эффектов. Двойственная функция ДК как непосредственных эффекторов (клеток-киллеров) врожденного иммунитета и индукторов/регуляторов адаптивного иммунного ответа придает особую значимость ДК в противоопухолевой защите. При этом множество механизмов, задействованных в реализации цитотоксической активности ДК, по-видимому, позволяет преодолеть «резистентность» опухолевых клеток к лизису. Разрушение опухолевых клеток дендритными клетками сопровождается высвобождением опухолевых антигенов, которые могут сразу же презентироваться дендритными клетками Т-лимфоцитам. Кроме того, важно отметить, что благодаря специфическому распознаванию через рецепторы NKG2D цитотоксическая активность ДК направлена именно против опухолевых, но не нормальных клеток.

Нами были проанализированы положительные и отрицательные стороны протокола комбинированной иммунотерапии. В связи с организационной сложностью получения и использования аутоантигенного материала, был разработан протокол с пуллированным антигеном, в котором используется набор антигенного материала глиобластомы из тканевого банка данных. По данному протоколу было рекрутировано 7 пациентов.

1.4 Практическая значимость работы

На основании комплекса клинических, иммунологических, морфологических и томографических исследований ожидается продемонстрировать, что модифицированный метод комбинированной иммунотерапии, включающий применение ИФН-индуцированных дендритных клеток, характеризуется хо-

рошей переносимостью, не ведет к ухудшению общего состояния больных, позволяет улучшить общее состояние, качество жизни и показатели продолжительности жизни больных злокачественными глиальными опухолями головного мозга.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 ОБЪЕМ ВЫПОЛНЕННЫХ РАБОТ В КЛИНИЧЕСКОМ РАЗДЕЛЕ ЗА 2017 ГОД

1.1 Объект исследования

Больные злокачественными супратенториальными глиомами.

К концу 2017 выполнен набор больных в группы с применением комбинированной иммунотерапии по двум разным протоколам с аутоантигеном 25 больных и с аллоантигеном 21 пациент (исходно запланировано 20 и 20 больных). Таким образом, запланированный объём по набору пациентов выполнен, однако в ходе выполнения НИР принято решение о необходимости увеличения численности выборок для получения более достоверных результатов лечения. В связи с чем НИР продлена еще на 1 год до 2018 года. Контрольная группа в настоящий момент представлена 52 больными, её численность планируется также пропорционально увеличить исходя из целей доказательности исследования.

1.2 Материалы и методы

Выполнено заполнение индивидуальных карт больных (пример ИК - приложение А).

Сформирована цифровая база больных, включенных в группы исследования (всего 46 пациент за 2 года исследования, из 40 запланированных)

Проведена оценка ближайших результатов хирургического лечения, оценка переносимости проводимой иммунотерапии.

На дооперационном этапе проводилась комплексная клиничко-неврологическая и общесоматическая оценка статуса пациента, оценка ИКЖ по Карновскому, оценка томографических данных. После проведенного оперативного вмешательства оценивалась радикальность хирургических вмешательств по результатам контрольных томографических исследований, для этого помимо стандартных программ обработки томографических изображений также использовался специально разработанный программный интерфейс «SibNeuro®», с помощью которого определялась остаточная часть опухолевой ткани. Контрольная комплексная клиничко-неврологическая и общесоматическая оценка статуса пациента, оценка ИКЖ по Карновскому проводилась при выписке из стационара.

На данном этапе не было получено достоверных различий по перечисленным выше параметрам в группах больных с иммунотерапией и в контрольной группе, также группы были идентичны по возрасту, полу, проводимому комбинированному лечению. В группе больных, получавших комбинированную иммунотерапию, переносимость лечения была удовлетворительной, побочных эффектов, требующих отмены терапии, зафиксировано не было.

1.3 Полученные результаты

Всем пациентам выполняется типичная трепанация черепа в проекции опухоли. С использованием микрохирургической техники, ультразвукового аспиратора проводится резекция патологической опухолевой ткани в пределах видимых ее границ. Во время удаления опухоли производится забор опухолевой ткани для гистологического исследования и получения суспензии опухолевых клеток для проведения КИТ в объеме 2-3 см³. Тщательный гемостаз осуществляется с использованием лент с 3% раствором перекиси водорода. В ряде случаев применяется антисептическая губка с гентамицином, которая укладывается в ложе удаленной опухоли в зоне продолжающегося венозного кровотечения. При вскрытии желудочков мозга для временной их герметизации, предотвращения ликвореи и попадания в них лимфокинактивированных киллерных клеток используется губка «Тахокомб».

Для проведения в послеоперационном периоде КИТ, в ложе удаленной опухоли через контраптертуру в кожных покровах, устанавливается хлорвиниловый катетер. Он надежно фиксируется к коже лигатурами.

На заключительном этапе операции производится пластика твердой мозговой оболочки. Костный лоскут, как правило, укладывают на место, но в ряде случаев, из-за выраженного отека мозга в зоне оперативного вмешательства, его удаляют. Операционная рана ушивается послойно с оставлением резиновых выпускников под кожей, которые удаляют через сутки. Интраоперационно и в послеоперационном периоде, до удаления катетера, всем пациентам парентерально назначают антибактериальные препараты в профилактической дозе.

В дальнейшем, в иммунологической лаборатории из взятого во время операции фрагмента опухоли получают суспензию опухолевых клеток. Полученную клеточную взвесь, используемую далее в качестве источника опухолевых антигенов, инактивируют и консервируют до применения.

Комбинированную иммунотерапию начинают на 3-7 сутки послеоперационного периода. Оригинальный протокол включает этапы локорегионального введения в ложе резецированной опухоли антиген-специфических лимфоцитов в сочетании с дендритными клетками, и амбулаторный этап, на котором пациент получает инъекции противоопухолевой вакцины.

На основании изучения литературы и нашими исследованиями установлено, что исходно у всех больных с опухолями головного мозга, особенно злокачественными, развивается выраженное угнетение иммунной реактивности организма, по типу вторичного иммунодефицита.

Этап проведения КИТ начинается с забора крови больного и получения мононуклеарных клеток. Для этого у больного производят гемоэксфузию в объеме 300 мл в стерильный флакон с 10 тыс. ЕД гепарина. Эта кровь доставляется в иммунологическую лабораторию, в нее добавляют 60 мл раствора желатиноты, инкубируют в течение 45 минут при 37°С. Затем производят отмывание эритроцитарной массы и возвращают ее больному в день гемоэксфузии.

Отделенную от эритроцитов лейкозвесь собирают в отдельный флакон, центрифугируют при скорости 1000 оборотов в минуту 20 минут и удаляют надосадок. Клетки лейкозвеси однократно отмывают фосфат-забуферным физиологическим раствором (ЗФР), наслаивают на градиент плотности фиколла-верографина (1,078) и центрифугируют в течение 20 минут при скорости 3000 оборотов в минуту. Собранные из интерфазы мононуклеарные клетки (МНК) двукратно отмывают ЗФР и ресуспензируют в культуральной среде RPMI-1640, дополненной 5% сыворотки доноров АВ (IV) группы, 5 мМ HEPES-буфера и гентамицином в дозе 80 Ед/мл.

Клетки доводят до концентрации $1,5 \times 10^6$ / мл и культивируют в течение 48 часов в двух режимах: 1) с ронколейкином в дозе 100 Ед/мл и 2) с ронколейкином в той же дозе и опухолевым антигеном в оптимальном соотношении. Таким образом, получают неспецифические и антиген-специфические ЛАК.

Завершающий этап комбинированной иммунотерапии предусматривает 5-6 кратную вакцинацию (в зависимости от клеточного выхода) противоопухолевой вакциной полученной на основе дендритных клеток больных, инкубированных совместно с опухолевым антигеном. Вакцинация проводится на амбулаторном этапе, после проведения лучевой терапии, как правило, совместно с химиотерапией.

В отчетном периоде была отмечена хорошая переносимость получаемого больными лечения по обоим протоколам.

Побочных эффектов не наблюдалось.

Досрочного выбывания из групп исследования не зафиксировано.

Список публикаций по теме НИР в 2017 г. представлен в приложении Б.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Запланированный по плану НИР набор объёма больных в группы исследования к концу 2017 года был выполнен.

В ходе выполнения работы принято решение об увеличении объёма контрольной и групп исследования для получения более достоверных статистических данных, относящихся к безопасности и эффективности предлагаемой методики. В связи с чем, тема НИР была продлена до конца 2018 года.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Чумаков, В.А. Особенности субпопуляционного спектра крови у больных с различными вариантами течения глиобластом: патогенетические и клинические аспекты: Автореф. дис. канд. мед. наук / В.А. Чумаков. – М., 2006. – 24 с.
2. Gerhard, G.G. Supratentorial Low-Grade glioma: results and prognostic factors following postoperative radiotherapy / G.G. Gerhard, C.M. Roedel, W. Paulus et al. // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2000. – Vol. 176. – P. 259-264.
3. Lin, C.L. The conditional probabilities of survival in patients with anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme / C.L. Lin, A.S. Lieu, K.S. Lee et al. // *Surgical Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – P. 402-406.
4. Van Meir, E.G. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma / E.G. Van Meir, C.G. Hadjipanayis, A.D. Norden et al. // *A Cancer Journal for Clinicians*. – 2010. – Vol. 60. – P. 166-193.
5. Fecci, E.P. Increased regulatory T-cell fraction amidst a diminished CD4 compartment explains cellular immune defects in patients with malignant glioma / P.E. Fecci, D.A. Mitchell, J.F. Whitesides et al. // *Cancer Research* – 2006. – Vol. 66. – P. 3294-3302.
6. Jordan, J.T. Preferential migration of regulatory T cells mediated by glioma-secreted chemokines can be blocked with chemotherapy / J.T. Jordan, W. Sun, S.F. Hussain et al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy* – 2008. – Vol. 57. – P. 123-131.
7. Humphries, W. The Role of Tregs in Glioma-Mediated Immunosuppression: Potential Target for Intervention / W. Humphries, W. Jun, H. John et al. // *Neurosurgery Clinics of North America* – 2010. – Vol. 21. – P. 125-137.
8. Knutson, K.L. CD4 regulatory T cells in human cancer pathogenesis / K.L. Knutson, M.L. Disis, L.G. Salazar // *Cancer Immunology, Immunotherapy* – 2007. – Vol. 56. – P. 271-285.
9. Wheeler, C.J. Thymic CD8⁺ T-cell production strongly influences tumor antigen recognition and age-dependent glioma mortality / C.J. Wheeler, H. Ying, J.S. Yu et al. // *The Journal of Immunology* – 2003. – Vol. 171. – P. 4927-4933.
10. Ueda R. Spontaneous immune responses against glioma-associated antigens in a long term survivor with malignant glioma / R. Ueda, K.L. Low, X. Zhu et al. // *Journal of Translational Medicine* – 2007. – Vol. 68. – P. 1479-1486
11. Banchereau, J. Immunobiology of dendritic cells / J. Banchereau, F. Briere, C. Caux et al. // *Annual Review of Immunology* – 2000. – Vol. 18. – P. 767-811.
12. Wang, M. A subset of myeloid dendritic cells derived from peripheral blood monocytes represented a predominant subset characterized by their potential tumor-inhibiting activity / M. Wang, Y. Wan, J. Li et al. // *In Vitro Cellular and Developmental Biology – Animal* – 2009. – Vol. 45. – P. 398-404.
13. Chauvin, C. Dendritic cells as killers: mechanistic aspects and potential roles / C. Chauvin, R. Josien // *Journal of Immunology* – 2008. – Vol. 18. – P. 11–16.

14. Morford L.A. T cell receptor-mediated signaling is defective in T cells obtained from patients with primary intracranial tumors / L.A. Morford, L.H. Elliott, S.L. Carlson et al. // *Jornal of Immunology* – 1997. – Vol. 159. – P. 4415-4425.
15. Wu, A. Glioma cancer stem cells induce immunosuppressive macrophages/microglia / A. Wu, J. Wei, L.Y. Kong et al. // *Neuro-Oncology* 2010. – Vol. 11 – P. 113-125.
16. Wei, J. Glioma associated cancer-initiating cells induce immune suppression / J.Weii, J. Barr, L-Y Kong et al. // *Clinical Cancer Research* – 2010. – Vol. 16. – P. 461-473.

Приложение А
Регистрационная карта больного

СТАЦИОНАРНЫЙ ЭТАП

Номер истории			Год	
Фамилия			Возраст	Дата рождения
Имя				
Отчество				
Обращение отметить поле	Первичное	Рецидив	Дата	
			Поступления	Выписки
указывать номер рецидива				
Диагноз				
код МКБ				
Порядковый номер планируемой операции		#		
Операция				Дата операции
				крупно
Радикальность вмешательства отметить поле	Максимальное	Парциальное	Биопсия	
Назначение глюкокортикостероидов		да	нет	
Проведение иммунотерапии		да	нет	
Индекс качества жизни баллы по Карновскому	до операции		при выписке	
		Исход (ненужное вычеркнуть)		
		Выписан	Летальный	
Гистологическое заключение:		Grade	ICD-O	
		крупно	крупно	

АМБУЛАТОРНЫЙ ЭТАП

Проведение лучевой терапии		да	нет			
Проведение химиотерапии		да	нет			
Количество курсов химиотерапии						
Количество вакцинаций иммунотерапии						
Особые отметки						
Общая выживаемость мес.	6	12	18	24	36	48
Продолжительность жизни мес. / точно	с момента начала заболевания		со времени первой операции		со времени последней операции	

ФИО врача _____

Подпись _____

Дата _____

Приложение Б

Список опубликованных работ по теме НИР в 2017 г.

1. Короткая Н.А. Комбинированная иммунотерапия в лечении глиальных опухолей головного мозга / Короткая Н.А. Мишинов С.В., Ступак В.В., Тыринова Т.В., Леплина О.Ю., Останин А.А., Черных Е.Р. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27066> (дата обращения: 21.12.2017).

2. Тыринова Т.В. Участие Перфорин/Гранзим Б-зависимого механизма в реализации цитотоксического эффекта дендритных клеток против клеток глиобластомы человека / Тыринова Т.В., Леплина О.Ю., Мишинов С.В., Тихонова М.А., Калиновский А.В., Чернов С.В., Ступак В.В., Останин А.А., Черных Е.Р. // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 4. С. 421-430.

3. Тыринова Т.В. Механизмы дефектности TNF α -опосредованной цитотоксической активности дендритных клеток больных злокачественными глиомами головного мозга / Тыринова Т.В., Леплина О.Ю., Мишинов С.В., Долгова Е.В., Проскуракова А.С., Баторов Е.В., Калиновский А.В., Чернов С.В., Ступак В.В., Богачев С.С., Черных Е.Р. // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 5. С. 239.