

Г.Б. Плисс, В.Б. Окулов, Л.С. Потапенкова

Иммунологические исследования в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова. Исторический очерк к 100-летию со дня рождения профессора Тамары Александровны Коростелёвой (1913-1991)

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России



Тамара Александровна Коростелёва родилась 30 августа 1913 г. в г. Санкт-Петербурге, в семье служащих: её отец был инженером, мать библиотекарем. В 1937 г. она окончила с отличием Химико-технологический институт им. Ленсовета и некоторое время работала в должности научного сотрудника в Институте жиров. В 1938 г. Тамара Александровна поступила на работу в Лабораторию экспериментальной онкологии ВИЭМ'а, которую возглавлял профессор Л.М.Шабад, и с того времени навсегда связала свою жизнь с онкологией.

Как химику-профессионалу, ей было поручено наладить синтез аминокзосоединений – активных химических канцерогенных агентов, интерес к которым в то время был чрезвычайно велик. Не имея специального биологического образования, Тамара Александровна, тем не менее, быстро вошла в круг интересов лаборатории и суть проблемы и, приняв участие в исследованиях по иммунологии ранних стадий химического канцерогенеза, вплоть до последних дней жизни продолжала разрабатывать эту тематику.

Во время Великой Отечественной войны Тамара Александровна работала ассистентом на кафедре биологической химии I ЛМИ им.

акад. И.П.Павлова, выполняя крайне актуальное для блокадного Ленинграда исследование по авитаминозам у людей. Результатом этих исследования стала кандидатская диссертация «О концентрации витаминов В и С и каротина при дистрофии и гиповитаминозе», защищённая в 1947 г. По мере сил и возможностей Тамара Александровна и в те тяжёлые годы не прекращала исследований по антигенным свойствам канцерогенных соединений.

В том же 1947 г. Тамара Александровна пришла на работу в Институт онкологии, в котором проработала всю оставшуюся жизнь – более 40 лет. В 1961 г. она защитила докторскую диссертацию «Изучение иммунохимических свойств белков печени в процессе развития экспериментальных гепатом», и на основании материала диссертации написала первую отечественную монографию по этой тематике [8]. В 1965 г. доктор биологических наук Т.А. Коростелёва была утверждена в должности руководителя вновь созданной Лаборатории иммунологии опухолей НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, которую возглавляла в течение последующих 26 лет (с 1985 г. – группа в составе Лаборатории клинической и экспериментальной онкоиммунологии).

Основным направлением исследований лаборатории стала, с одной стороны, систематическая разработка участия и роли иммунной системы в процессе химического канцерогенеза, а с другой, — возможности использования иммунологических методов для мониторинга происходящих при этом изменений в тканях-мишенях организма. Обширные фактические материалы, полученные на разных моделях, позволили постулировать, что среди событий, приводящих к малигнизации, начальным и, возможно, ключевым является взаимодействие канцерогенов с белками и нуклеиновыми кислотами. В частности, наиболее важным результатом исследований 60-70-х годов следует считать обнаружение факта образования специфических канцероген-белковых аддуктов (КБА) уже на ранних стадиях канцерогенеза, индуцированного различными химическими соединениями. Именно это специфическое взаимодействие с образованием КБА, по мнению Т.А. Коростелёвой, может обуславливать злокачественную трансформацию клеток и последующую опухолевую прогрессию. Одновременно был сделан важный практический вывод: универсальность образования КБА позволяет использовать их в качестве иммунологических маркеров канцерогенеза. В методическую основу этого вывода был положен установленный сотрудниками лаборатории факт, что КБА обладают отличной от белка-мишени иммунохимической специфичностью, и следовательно, к ним могут быть получены специфические антисыворотки, содержащие антитела к канцерогенам, выполняющим в этом случае роль гаптенов.

В развитие этого сотрудниками лаборатории А.П. Скачковым, В.С. Шевченко, А.Т. Белохвостовой и Л.С. Потапенковой были разработаны иммунологические методы определения аддуктов с белками таких промышленных канцерогенов как ортоаминоазотолуол, бензидин, 2-нафтиламин, а также эндогенного канцерогена — 3-оксиантраниловой кислоты (3-ОАК). С их помощью было установлено, что КБА образуются не только в тканях-мишенях для того или иного канцерогена, но также обнаруживаются в альбуминовой и глобулиновой фракциях сыворотки крови, причём ещё до появления морфологических изменений в тканях [2,23]. Эти экспериментальные данные позволили приступить к разработке новых методов иммунодиагностики профессионального онкологического риска у 10000 рабочих текстильной и резиновой промышленности [3]. Принципиальное значение в таком масштабном исследовании имел обнаруженный впервые коллективом Т.А. Коростелёвой феномен образования на ранних стадиях канцерогенеза у человека и животных КБА, содержащих в качестве гаптена эндогенный кан-

цероген 3-ОАК, метаболит триптофана. Известно, что при опухолях различной локализации у онкологических больных отмечается повышение экскреции с мочой канцерогенных метаболитов триптофана. Этому явлению отводят важную этиологическую роль, особенно в возникновении опухолей мочевого пузыря. На основании результатов выявления аддуктов 3-ОАК в крови больных раком мочевого пузыря в 1970 г. было получено авторское свидетельство на «Способ диагностики рака мочевого пузыря» [9]. Позже КБА, содержащие 3-ОАК, были также обнаружены в крови больных раком почек, лёгких и желудочно-кишечного тракта [11,12].

В первоначальных исследованиях антитела к КБА получали путём иммунизации кроликов азопротеинами, синтезированными путём диазотирования аминок групп канцерогенов и последующего азосочетания образовавшихся диазосоединений с альбуминами лошадиной сыворотки. В последующем для усовершенствования иммунодиагностической методики совместно с Институтом высокомолекулярных соединений РАН был синтезирован полиэлектролит, не имевший общих детерминант с белками сыворотки крови человека, — сополимер винилпирролидона с кротоновой кислотой и п-кротоноиламинофенолом. Соплимер использовали в качестве макромолекулярного носителя для получения канцероген-полимерных антигенов (КПА; их строение подтверждали методом ПРМ-спектроскопии), к которым получали антитела. Таким способом были получены антитела к КПА, содержащим в качестве гаптенов бензидин, 2-нафтиламин и 3-ОАК. Методика позволила исключить перекрёстные реакции антител с сывороточными белками человека, что существенно повышало специфичность выявления КБА в биологическом материале (10).

Несколько последних лет работы Тамара Александровна посвятила исследованию нового направления — иммунопрофилактике профессионального онкологического риска у рабочих текстильной и резиновой промышленности с помощью эфирных масел. Теоретическим и экспериментальным основанием для этого послужили данные специальной литературы и результаты собственных экспериментальных исследований, проведенных сотрудниками лаборатории, в которых было показано, что эфирные масла могут быть эффективными иммуномодуляторами и блокаторами образования КБА на ранних стадиях химического канцерогенеза [4]. Таким образом, эта часть работы логически вытекала из результатов многолетних исследований коллектива проф. Т.А. Коростелёвой.

Следует особо подчеркнуть, что в течение многих лет этот коллектив был одним из не-

многих, который проводил систематические исследования КБА как возможных маркеров возникновения опухолей под действием химических канцерогенов. Только в последние годы появилось большое количество сообщений, в основном, из-за рубежа, в которых постулируется перспективность выявления продуктов взаимодействия химических канцерогенных агентов с эндогенными макромолекулами в качестве маркеров онкогенеза в соответствующих группах профессионального риска [25-27]. В части такого рода работ в качестве макромолекулярных партнёров для канцерогенов изучают ДНК, объектом других исследований продолжают оставаться высокомолекулярные белки, впервые детально изученные в качестве молекул-мишеней при образовании КБА учениками Т.А. Коростелёвой. Но отправным моментом в обоих направлениях является многократно теперь доказанный факт связывания высокореактивных электрофильных метаболитов канцерогенов с нуклеофильными сайтами белков и нуклеиновых кислот. Доказана также возможность образования ковалентных связей с сывороточными альбуминами конечных метаболитов канцерогенов в организме человека и животных, что было задолго до появления этих данных эмпирически использовано коллективом Т.А. Коростелёвой в проводимых исследованиях.

Таким образом, исследования по изучению КБА как возможных иммунологических маркеров химического канцерогенеза, впервые начатые Т.А. Коростелёвой в нашей стране, в настоящее время получили всестороннее обоснование, и подтверждены в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях.

Окончательно и повсеместно сформировавшиеся к началу 80-годов прошлого века представления о вовлечённости иммунной системы в возникновение и рост злокачественных новообразований и начавшиеся на этой основе разработки иммунотерапевтических подходов к лечению опухолевых заболеваний определили необходимость организации в Институте соответствующего научного подразделения, ориентированного на клинические нужды. В задачи этого подразделения предполагалось вменить не только применение иммунологических методов для изучения канцерогенеза и ранней диагностики опухолей – актуальность и научно-практическая значимость исследований коллектива Т.А. Коростелёвой не подвергались сомнению, но и изучение собственно иммунной системы, главным образом, реакций клеточного иммунитета в патогенезе опухолевого роста. С этой целью в 1985 г. Лаборатория иммунологии канцерогенеза была переименована в Лабораторию экспериментальной и клинической онкоиммунологии и

её руководителем был избран доктор мед. наук В.Б. Окулов. В её состав, в качестве самостоятельной группы, вошёл коллектив сотрудников во главе с Т.А. Коростелёвой, продолживший прежние исследования, и группа клинической иммунологии, созданная ранее в отделении клинической лабораторной диагностики (рук. доктор мед. наук В.Б. Лецкий).

В 1986 г. вновь организованная лаборатория была включена в разработку Всесоюзной программы «Биотехнология», на выполнение которой были выделены дополнительные средства и штаты. Таким образом, в лаборатории выполнялись исследования по трём направлениям: 1) иммунология химического канцерогенеза; 2) клиническая иммунология (определение иммунного статуса у больных опухолями различной локализации); 3) поиск и разработка методов иммунохимической диагностики и мониторинга опухолевых заболеваний в рамках программы «Биотехнология».

Ранее в экспериментальных исследованиях тканеспецифической регуляции пролиферативной активности в эпителиях кожного типа, проводившихся В.Б. Окуловым в Лаборатории канцерогенеза под руководством профессора Н.П. Напалкова, было установлено, что некоторые «местные» ингибиторы деления клеток в эпидермисе крыс имеют белковую природу и обладают не только биологической специфичностью эффекта на данную ткань, но и иммунохимической, что позволяет использовать их в качестве универсальных маркеров эпителиев кожного типа [1,13,14]. Результаты этих исследований были использованы для изучения эпидермальных антигенов у человека. В нормальном кожном эпидермисе человека было выявлено как минимум два тканеспецифических антигена, которые методами иммунохимического анализа могут были выявлены в качестве маркеров во всех плоскоклеточных эпителиях в норме, а также в крови больных с плоскоклеточными раками (или с участками плоскоклеточной метаплазии) в лёгких, коже, пищевода, мочевого пузыря, влагалищной порции шейки матки [22].

Дополнительное финансирование по программе «Биотехнология», а несколько позже – гранты Российского Фонда фундаментальных исследований позволили оснастить лабораторию оборудованием, необходимым для разработки более прецизионных иммунодиагностических методов, в том числе, для получения моноклональных антител. В частности, были получены первые отечественные антитела к VIII фактору свёртываемости крови, фактору Виллебранда. На их основе, совместно с Лабораторией свёртываемости крови НИИ гематологии и переливания крови МЗ РСФСР (руководитель проф.

Л.П. Папаян), был создан и успешно апробирован в клинических условиях диагностический набор для количественного иммуноферментного анализа фактора Виллебранда, не уступающий по специфичности и чувствительности зарубежным коммерческим аналогам. С его помощью был проведен разносторонний анализ фактора Виллебранда в экспериментальных и клинических условиях [17], позволивший глубже понять и мониторировать один из паранеопластических синдромов – системную активацию коагуляционного каскада у больных злокачественными новообразованиями в процессе химиотерапии. В тканевой культуре была установлена однотипная реакция сосудистого эндотелия на воздействие цитостатиками и цитокинами, вырабатываемыми активированными клетками иммунной системы, что позволило расширить представление о механизмах активации свёртывающей системы крови при злокачественных процессах. Некоторые другие иммунохимические маркеры были апробированы также при трансплантации костного мозга, при ряде злокачественных процессов в мышечной ткани и крови [6,15].

Сотрудники группы клинической иммунологии, после завершения серии работ по изучению иммунного статуса у онкологических больных, приступили к многоплановому изучению роли в онкологических процессах макрофагов, как основополагающих клеток иммунной системы [5]. Основанием для проведения этих исследований послужили накопленные к тому времени данные о способности макрофагов, с одной стороны, распознавать и уничтожать опухолевые клетки, а с другой, вырабатывать более 100 биологически активных субстанций: от простейших молекул – супероксидного и гидросильного ионов до высокомолекулярных пептидов с деструктивным (цитотоксическим) или продуктивным (ростстимулирующим) эффектом на все ткани организма. Очень важно, что эти процессы универсальны и преддетерминированы, они реализуются, в том числе, *in vivo* при активации макрофагов при асептическом или инфекционном воспалении, а также продуктами жизнедеятельности опухолевых клеток. Поэтому поиск путей управления активностью макрофагов, т.е. избирательного усиления их цитотоксического потенциала и включения ростстимулирующего в теоретическом плане может содействовать лучшему пониманию патогенеза опухолевого роста, а в практическом – разработке более осмысленного подхода к иммунотерапии опухолей, учитывающего особенности вовлечения собственной иммунной системы в злокачественный процесс [16,21].

В процессе многолетних исследований был проведен принципиально новый комплексный анализ ранних и поздних по времени реакций

макрофагов на различные модификаторы биологического ответа, наиболее применяемые химиопрепараты, на ионизирующую радиацию [5,6,20]. Была прослежена динамика одновременной экспрессии ключевых цитокинов, противоположных по основным биологическим эффектам на ткани, трансформирующего фактора роста-бета и фактора некроза опухолей-альфа после воздействия на макрофаги различных биостимуляторов. Эта работа была представлена на конкурс в фонд Сороса, получила одобрение и в течение 3 лет выполнялась частично на средства гранта. Оказалось, что стимуляция цитотоксических свойств макрофагов сопровождается «нежелательным» облигатным повышением экспрессии ТФР-бета — цитокина, обладающего отчётливым ростстимулирующим действием на опухолевые клетки и, помимо этого, способного подавлять собственно противоопухолевые цитотоксические эффекты макрофагов [18,19].

Принципиально новыми явились результаты исследований, свидетельствующие об аналогичных последствиях активации макрофагов ионизирующей радиацией, что явилось основой для соответствующих практических рекомендаций по блокированию рекрутирования макрофагов в очаг опухолевого роста и/или нейтрализации биологической активности ТФР-бета [7].

Наконец, были проведены исследования, с целью установить динамику и специфику действия активированных макрофагов на злокачественный потенциал опухолевых клеток, в частности, на инвазию и метастазирование [24]. Было показано, что под действием БЦЖ и ЛПС – классических активаторов перитонеальных макрофагов мышей и, что практически важно, моноцитов периферической крови человека также имеет место волнообразный характер смены цитотоксической и ростстимулирующей активностей. Более того, секреторные продукты макрофагов с преимущественно цитотоксическим эффектом на опухолевые клетки угнетают также их подвижность и клоногенную активность *in vivo* и *in vitro*, способны замедлять рост и снижать прививаемость экспериментальных опухолей в ряде моделей. Напротив, продукты макрофагов с преимущественно ростстимулирующим эффектом способствуют увеличению подвижности, клоногенного потенциала и ускорению роста опухолевых клеток. Эти эффекты нашли затем подтверждение при цитофотометрическом анализе содержания ДНК в ядрах клеток-мишеней и в соответствующем количественном перераспределении клеток-мишеней в фазах клеточного цикла после воздействия продуктами активированных макрофагов [21]. Такие двойственные, разнонаправленные эффекты макрофагов на злокачественные клетки могут частично лежать

в основе неэффективности ряда иммунотерапевтических подходов в онкологической практике.

Многие исследования сотрудниками лаборатории проводились в тесном взаимодействии с клиническими подразделениями Института — онкогинекологическим (рук. проф. Я.В.Бохман), маммологическим (рук. проф. В.Ф. Семиглазов), лабораторной диагностики (рук. д.м.н. В.Б. Лецкий), лучевой терапии (рук. проф. С.В. Канаев), пульмонологическим (рук. проф. Р.И.Вагнер), химиотерапии (рук. проф. М.Л. Гершанович), трансплантации костного мозга (рук. проф. Б.В. Афанасьев). В соавторстве с ними рядом сотрудников лаборатории, названных подразделений и внешних соискателей были выполнены и успешно защищены диссертации (Б.О.Войтенков, Л.П. Гавриленкова, Е.В.Бахидзе, И.Г. Адрианов, М.Л. Гельфонд, С.А. Громов, Л.Ф. Богданова, М.А.Уваров, А.Б.Данилова, Е.В. Морозова).

В 1989 г. руководитель лаборатории В.Б. Окулов был приглашён проф. Б.В. Афанасьевым для организации иммунологической службы в Городской больнице № 31 им. Свердлова, преобразованной в Клинический центр передовых медицинских технологий, на базе которого было создано Отделение трансплантации костного мозга. Эта работа потребовала серьёзной перегруппировки сил, и часть сотрудников, сосредоточенных ранее на клинических исследованиях, была фактически переведена туда на рабочие места. Разноплановость иммунологических задач в гематологии и трансплантологии потребовала участия сотрудников в создании и работе соответствующих групп для их решения. Эта научно-практическая работа продолжалась около 10 лет, она значительно расширила кругозор и методический уровень вовлечённых в неё лиц.

В 1998 г. проф. В.Б. Окулов был приглашён в МАПО для чтения лекций по фундаментальной и клинической иммунологии ординаторам и курсантам, и вскоре был избран профессором кафедры биохимии и лабораторной диагностики Академии (зав. профессор А.В. Козлов). Был расширен штат сотрудников кафедры и разработан курс лекций по различным аспектам клинической, фундаментальной и прикладной иммунологии и иммунохимии, который, помимо сотрудников кафедры, обслуживали приглашённые В.Б. Окуловым сотрудники Института онкологии и других научных учреждений.

В 1999 г. по инициативе тогдашнего руководителя Научно-поликлинического отдела проф. Н.Н. Блинова и проф. В.Б.Окулова, поддержанной руководством Института, было создано Отделение биотерапии и трансплантации костного мозга, руководить которым, по их предложению, стал д.м.н. В.М. Моисеенко. К сожалению, в силу ряда субъективных и объективных об-

стоятельств, в том виде, в котором инициаторы идеи видели это подразделение и разрабатывали концепцию его научно-практической работы, она не была реализована. Тем не менее, отделение (в настоящее время Отделение химиотерапии и инновационных технологий) существует и по сей день, а задействованные в его работе бывшие сотрудники лаборатории онкоиммунологии и теперь продолжают нести основную нагрузку в формулировании и реализации научных и прикладных задач в области иммунологии опухолей.

В представленном здесь виде лаборатория существовала до конца 2000 года, т.е. в течение 35 лет. За это время было подготовлено более 20 диссертаций, опубликовано большое количество работ в отечественных и иностранных журналах, ряд из которых в соавторстве с зарубежными учёными, две монографии, главы в руководствах.. Сотрудники лаборатории представляли Институт на различного уровня научных собраниях, в том числе за рубежом, привлекались к работе в научных журналах, различных проблемных комиссиях и экспертных советах самого высокого уровня. Многие неоднократно выезжали за рубеж на рабочие места во Францию, Германию, Австрию, США, Италию, Норвегию и для чтения лекций (В.Б. Окулов). Научный авторитет профессоров Т.А. Коростелёвой и В.Б. Окулова и высокий профессиональный уровень коллектива в течение всего периода существования лаборатории обеспечивали дополнительное финансирование благодаря заключаемым адресным хозяйственным договорам, грантам, полученным на конкурсной основе, включая международные. Это позволило коллективу «остаться на плаву» в самые тяжёлые с точки зрения финансирования науки годы — с конца 80-х по середину 90-х — и сохранить основные кадры.

Можно без преувеличения сказать, что лаборатория иммунологии, у идейных истоков которой и становления их практической реализации стояла проф. Тамара Александровна Коростелёва, внесла ощутимый вклад в изучение самых различных аспектов иммунологии злокачественных опухолей, оставила свой заметный след в истории Института и в проблеме онкоиммунологии в целом; в ней прошли серьёзную школу и стали высококвалифицированными специалистами-иммунологами большое количество врачей и биологов, продолжающих плодотворно трудиться не только в Институте, но и в разных концах бывшего СССР и за рубежом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н.М., Власов Н.Н., Окулов В.Б. Выявление плоскоклеточной дифференцировки в экспериментальных опухолях уротелия с помощью эпидермального G2. Арх. патол. — 1981. — Вып. 4. — С. 82-84.

2. Белохвостова А.Т. Иммунологическое исследование ранних стадий экспериментального канцерогенеза под влиянием бензидина Автореф. дис. канд. мед. наук. — Л. — 1971. — 28 с.
3. Белохвостова А.Т., Потапенкова Л.С., Каверзнева Т.Т. и др. Канцероген — белковые аддукты в крови рабочих резиновой промышленности // Экспер. онкол. — 1997. — Т. 19. — № 4. — С. 284-288.
4. Белохвостова А.Т., Николаевский В.В., Потапенкова Л.С., Мишуков В.И. Способ профилактики повышенного онкологического риска/ патент. М. — 1997. — № 2088245.
5. Войтенков Б.О., Окулов В.Б. Основные характеристики макрофаги как клетки-эффектора // Вестник РАМН. — 1995. — № 4. — С. 59-64.
6. Данилова А.Б., Окулов В.Б., Данилов А.О. и др. Реакция эндотелия на воздействие химиотерапевтических препаратов и иммуномодуляторов // Гематол. Трансфузиол. — 1995. — № 5. — С.19-23.
7. Зубова С.Т., Данилова А.Б., Окулов В.Б. и др. Синтез и экспрессия трансформирующего фактора роста бета активированными макрофагами // Вопр. онкол. — 1996 — Т. 42. — С. 80-85.
8. Коростелева Т.А. Об изменениях тканевых антигенов в процессе экспериментального канцерогенеза. Л. — 1996. — С.246.
9. Коростелева Т.А., Белохвостова А.Т., Мовсесян К.С., Потапенкова Л.С. Способ выявления групп риска, связанных с онкологическими заболеваниями промышленных рабочих. Авторское свидетельство № 1649927. — М. — 1991.
10. Коростелева Т.А., Панарин Е.Ф., Соловский М.В. и др. Сополимеры N- винилпирролидона кротоновой кислоты и п — кротоноиламинофенола в качестве полимерной основы синтетического антигена на основе сополимеров N — винилпирролидона кротоновой кислоты и п — кротоноиламинофенола и способ получения синтетического антигена. Авторское свидетельство № 1812183. — Москва от 10 октября 1992.
11. Коростелева Т.А., Белохвостова А.Т. Возможности использования иммунологических маркеров для выявления групп онкологического риска в производственных контингентах. Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий. — СПб. — 1984. — С. 61-73.
12. Коростелева Т.А., Ключарев Б.В., Мельников Р.А., Белохвостова А.Т. Обнаружение антигена содержащего метаболит ториптофана 3- оксиантраниловую кислоту в сыворотке крови больных с опухолями разных локализаций // Бюл. эксперим. биол. — 1976 — № 7 — С. 850-852.
13. Окулов В.Б., Власов Н.Н., Аничков Н.М. Иммунологическое определение эпидермального G2 кейлона — подобного фактора как маркера плоскоклеточных структур в опухолях мочевого пузыря и моче крыс // Бюл. эксперим. биол. — 1980. — № 12. — С. 719 -721.
14. Окулов В.Б., Забежинский М.А. Иммунологическое определение эпидермального G2 кейлона — подобного фактора как маркера плоскоклеточных структур в опухолях легких крыс // Бюл. эксперим. биол. — 1980 — № 8. — С. 248-249.
15. Окулов В.Б., Афанасьев Б.В. Иммунологические аспекты трансплантации костного мозга // Вопр. онкол. — 1992. — Т. 14. — С. 387-396.
16. Окулов В.Б. Актуальные проблемы иммунотерапии опухолей в контексте эволюционно закрепленной реакции макрофага на повреждение ткани // Вопр. онкол. — 1997. — № 1. — С. 102-106.
17. Окулов В.Б., Данилова А.Б., Папаян Л.П. Изменение уровня фактора Виллебранта в плазме крови онкологических больных и роль его в нарушении системы гемостаза // Вопр. онкол. 1991. — № 5. — С. 26-30.
18. Зубова С.Т., Данилов А.О., Мышкова А.И. и др. Ген — mdg и чувствительность клеток к различным воздействиям // Вопр. онкол. — 2000. — Т. 46. — С. 199-202.
19. Окулов В.Б., Зубова С.Т. Адаптивные реакции клетки как основа прогрессии опухолей // Вопр. онкол. — 2000 — Т. 46. — С. 505-513.
20. Окулов В.Б., Зубова С.Т., Быкова Т.В. и др. Влияние ионизирующей радиации на функциональную активность макрофагов // Вопр. онкол. 1999. — Т. 45. — С. 645-649.
21. Окулов В.Б. Последние достижения в иммунотерапии злокачественных опухолей // Вопр. онкол. — 1999 — Т. 45. — С. 367-368.
22. Окулов В.Б., Потапенкова Л.С., Мягилев Д.Ф. и др. Выявление растворимых тканеспецифических антигенов эпителия кожи человека в опухолях различного гистогена // Эксперим. онкол. — 1990. — № 3. — С. 37-40.
23. Скачков А.П. Изучение тканевых антигенов на ранних стадиях канцерогенеза при действии 2-нафгилатина. Автореф. канд. мед. Наук. — 1970.
24. Okulov V.B., Voytenkov B.O., Ushomarov A.G. et al. Growth — stimulation phase of macrophage response to activation the phenomenon and its implications for tumor growth and immunotherapy // J Cancer Res Clin Oncol — 1992. — Vol. 118. — P. 537-541.
25. Skipper P.L., Reng X., Soohoo C.K., Tannenbaum S.R. Protein adducts of human carcinogen exposure // Drug Metabol Rev — 1994. — Vol. 26. — P.111-123.
26. Skipper P.L., Tannenbaum S.R. Protein adducts in the molecular of chemical carcinogens // Carcinogenesis. — 1990. — Vol. 11. — P. 507-518.
27. Toniolo P., Boffetta P., D. Shuker D. et al. Pearce — Application of biomarkers in cancer epidemiology — Lion IARC. — 1997. — Sci Publ. — P. 143 — 318.

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

G.B. Pliss, V.B. Okulov, L.S. Potapenkova

Immunological studies at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology (toward the 100th anniversary of Prof. T.A. Korosteleva)

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

Historical essay devoted to the life and work of Professor Tamara Alexandrovna Korosteleva (1913-1991), the former Head of the Laboratory of Oncoimmunology at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg.

Key words: N.N.Petrov Research Institute of Oncology, immuno-oncology, Prof. Tamara A. Korosteleva