ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
БИОФИЗИКА, БИОМЕДИЦИНА ЖӘНЕ НЕЙРОҒЫЛЫМ КАФЕДРАСЫ

Дәріс №2
Канцерогенездің қысқаша даму тарихы. Канцерогенездің мақсаттары мен міндеттері

Дәріскер: б.ғ.к., профессор Аблайханова Н.Т.

Алматы, 2026

ЖОСПАР

I

Кіріспе

- Канцерогенез ұғымы
- Канцерогенездің мақсаты мен міндеттері

II

Негізгі бөлім

- Қатерлі ісіктің даму тарихы
- Ісіктердің жіктелуі
- Қатерлі және қатерсіз ісік
- Канцерогенез түрлері мен себептері
- Канцерогенездің молекулалық механизмдері
- Қатерлі ісіктің даму сатылары

III

Қорытынды

- Негізгі тұжырымдар
- Бақылау сұрақтары
- Әдебиеттер

Канцерогенез ұғымы

Канцерогенез – қатерлі ісіктердің пайда болуы және дамуының биологиялық процестерін зерттейтін ғылым.

Оның даму тарихы қатерлі ісіктердің себептері мен механизмдерін түсінуге бағытталған ғылыми ізденістердің бірнеше кезеңдерін қамтиды.



Термин: лат. *cancer* – «шаян» + грек. *genesis* – «пайда болу», яғни ісіктің пайда болу процесі.

Канцерогенездің мақсаты мен міндеттері

МАҚСАТЫ

Қатерлі ісіктердің пайда болу, даму және таралу механизмдерін түсіну. Бұл білім қатерлі ісіктерді алдын алу, диагностикалау және тиімді емдеу әдістерін жасауға негіз болады.

МІНДЕТТЕРІ

1. Қатерлі ісіктердің пайда болу механизмдерін зерттеу
2. Қатерлі ісіктердің өсу және таралу процестерін түсіну
3. Канцерогендік факторларды анықтау
4. Генетикалық және эпигенетикалық факторларды зерттеу
5. Иммундық жүйенің канцерогенезге әсерін анықтау
6. Диагностикалық және терапиялық әдістерді дамыту
7. Қатерлі ісіктердің алдын алу стратегияларын әзірлеу

Нәтижесі: алдын алу → ерте анықтау → тиімді емдеу

Канцерогенез ілімінің даму кезеңдері

б.з.д. 3000 ж. — Ежелгі Мысыр папирустарында ісіктер сипатталды

б.з.д. V ғ. — Гиппократ «карцинома» терминін енгізді

II ғ. — Гален: ісік – «қара өттің» артық жиналуы

1543 ж. — А. Везалий: ғылыми анатомияның негізі

1775 ж. — П. Потт: күйе – алғашқы кәсіби канцероген

1858 ж. — Р. Вирхов: жасушалық патология

1911 ж. — П. Раус: тауық саркомасының вирусы

1915 ж. — К. Ямагива: тас көмір шайырымен эксперименттік ісік

1970 ж. — Г. Темин, Д. Балтимор: кері транскриптаза

1976 ж. — Дж. Бишоп, Г. Вармус: протоонкогендер

1979 ж. — p53 белогы ашылды

XXI ғ. — Мақсатты терапия, иммунотерапия, CAR-T

Ежелгі кезеңдер: алғашқы бақылаулар

Ежелгі Мысыр

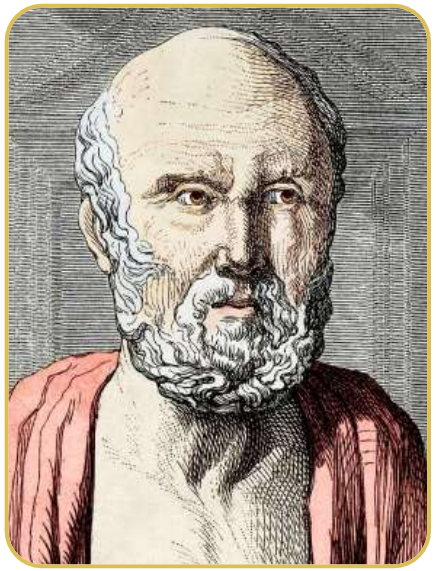


б.з.д. 3000 ж.

Қатерлі ісік туралы ең ерте жазбаша деректер

Ең алғашқы ісіктер туралы жазбалар Ежелгі Мысырдың медициналық мәтіндерінде (Эберс папирусы) кездеседі. Ол кезде қатерлі ісікке хирургиялық жолмен араласу ұсынылған.

Гиппократ



б.з.д. V ғасыр

Ісікті бақылау мен сипаттауға негізделген алғашқы медициналық көзқарас

Қатерлі ісік алғаш рет «карцинома» (грек. *karkinos* – шаян) терминімен аталды. Ол қатерлі ісіктердің тамырларға ұқсас «шашыраған» құрылымын сипаттады.

Орта ғасырлар мен Қайта өрлеу дәуірі: емдеу тәсілдері

Орта ғасырлар

- Ісіктердің пайда болуы «дененің тепе-теңдігінің бұзылуы» ретінде қарастырылды.
- Гален (II ғ.) ілімі бойынша ісік – «қара өттің» артық жиналуы; бұл көзқарас мыңдаған жыл үстемдік етті.
- Бұл кезеңде ғылыми зерттеулер баяулады.

Қайта өрлеу дәуірі

- Анатомия мен хирургияның дамуы ісіктерді жақсырақ түсінуге жол ашты.
- 1543 ж. А. Везалийдің «Адам денесінің құрылысы туралы» еңбегі жарық көрді.
- Мәйітті сою (аутопсия) тәжірибесі ісіктерді нақты сипаттауға мүмкіндік берді.

XVIII–XIX ғасырлар: канцерогенездің ғылыми негізі

XVIII ғ. басы

Бернардино Рамаццини

Қатерлі ісік пен қоршаған орта әсері арасындағы байланысты ұсынды. Оның байқаулары ісік ауруларына кәсіби факторлардың әсерін алғаш рет көрсетті.

1775 ж.

Персиваль Потт

Мұржа тазалаушыларда жиі кездесетін ісікті күйемен (сажа) байланыстырды – бұл қоршаған ортадағы канцерогеннің алғашқы дәлелі болды.

XIX ғ. (1858 ж.)

Рудольф Вирхов

Жасушалық теория негізінде қатерлі ісіктің жасушалық табиғатын анықтап, ісіктер «қалыпты жасушалардың атипиялық бөлінуі» нәтижесінде пайда болатынын ұсынды.

XX ғасыр: молекулалық механизмдердің ашылуы

1920–1930

Мутация теориясы

Қатерлі ісіктің генетикалық мутациялар нәтижесінде дамитыны анықталды. Бұл теория канцерогенездің генетикалық негізін түсінуге негіз болды.

1915–1930

Химиялық канцерогендер

К. Ямагива (1915) қоян құлағына тас көмір шайырын жағу арқылы алғашқы эксперименттік ісік алды; 1930 жылдары бензпирен сияқты заттардың ісік тудырушы әсері анықталды.

1940

Сәулеленудің канцерогендік әсері

1940 жылдары радиоактивті сәулелердің канцерогендік қасиеттері зерттелді.

XX ғасырдың II жартысы: генетикалық және молекулалық жетістіктер

1

Онкогендер мен супрессор гендер

1970 жылдары онкогендердің (ісік тудырушы гендер) және ісіктердің дамуын тежейтін супрессор гендердің рөлі ашылды.

2

Вирустық канцерогенез

Кейбір вирустардың (мысалы, папиллома вирусы, Эпштейн–Барр вирусы) қатерлі ісікке себеп болатыны анықталды.

3

Иммунологияның дамуы

Иммундық жүйенің ісіктерді анықтау және жою қабілеті зерттеліп, иммунитеттің канцерогенезге әсері айқындалды.

Вирустық канцерогенез: ашылу тарихы

- Вирустардың ісік ауруын туғыза алатыны туралы болжамдар ерте кезден белгілі. **1911 ж.** П. Раус тауық саркомасының вирус арқылы берілетінін дәлелдеді.
- **1950–1960 жж.** Р. Дульбекко ДНҚ-лы ісік вирустарының (полиомавирус, SV40) жасушаны трансформациялау механизмін зерттеді. Көптеген ісік және лейкоз ауруларының вирустар әсерінен болатыны анықталды.
- **1970 ж.** Г. Темин және Д. Балтимор РНҚ негізінде ДНҚ синтезін қамтамасыз ететін ерекше фермент – **кері транскриптазаны (ревертаза)** ашты. Мұндай РНҚ-лы вирустарды *ретровирустар* деп атайды.

1975 ж. Дульбекко, Темин және Балтимор Нобель сыйлығын алды.



Қазіргі заман: жеке медицина және мақсатты терапия

1 Молекулалық диагностика

Қатерлі ісіктің генетикалық ерекшеліктеріне негізделген жаңа диагностикалық әдістер жасалды (геномдық секвенирлеу, сұйық биопсия).

2 Иммунотерапия

Онкологиялық ауруларды емдеуде иммундық бақылау нүктелерінің тежегіштері мен CAR-T жасушалық терапиясы қолданыла бастады.

3 Канцерогенездің эпигенетикалық аспектілері

Генетикалық емес факторлардың, яғни эпигенетикалық өзгерістердің (ДНҚ метилденуі, гистондар модификациясы) рөлі белсенді зерттелуде.

4 Мақсатты терапия

Ісікке тән молекулаларға бағытталған дәрілер жасалды; мысалы, иматиниб BCR-ABL ферментін тежеп, созылмалы миелолейкозды емдеуде қолданылады.

Ісіктердің жіктелуі



Қатерлі және қатерсіз ісіктің айырмашылықтары

Көрсеткіштері	Қатерсіз ісік	Қатерлі ісік
Өсу жылдамдығы	Баяу	Тез
Өсу түрі	Экспансиялық	Инфильтрациялық-инвазиялық
Митоздық белсенділігі	Төмен	Жоғары
Қалыпты тінге құрылымдық ұқсастығы	Жақсы	Көбіне ұқсамайды
Ядроның құрылымы	Көбіне қалыпты күйінде	Гиперхромды, пішіні өзгерген; ядрошықтары ұлғайған
Инвазия	Байқалмайды	Заңды түрде байқалады
Метастаз	Өте сирек	Жиі
Шекарасы	Анық (капсула)	Анық емес
Қайталануы (рецидив)	Сирек	Жиі

Канцерогенез түрлері

Канцерогенез

Сомалық мутация

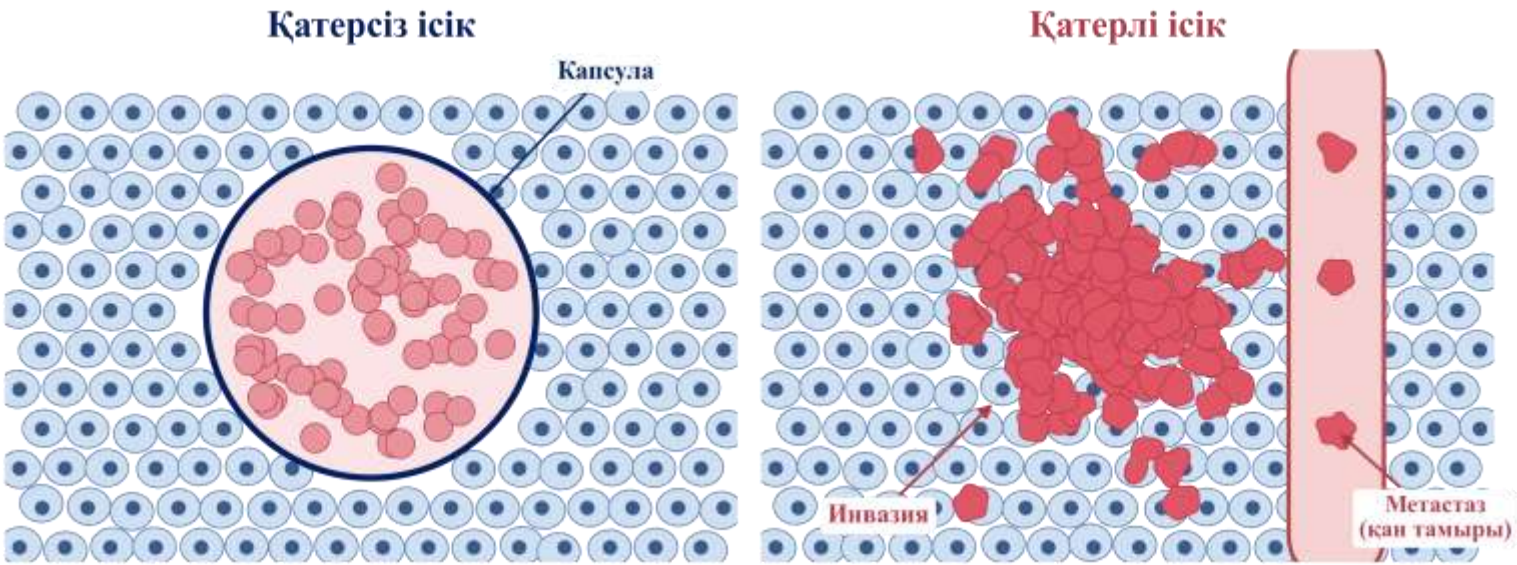
- Химиялық және физикалық факторлар әсерінен сомалық жасушаның ДНҚ-сы зақымдалады
- Протоонкогендер онкогенге айналады немесе супрессор гендер белсенділігін жояды
- Мутация ұрпаққа берілмейді

Вирустық канцерогенез

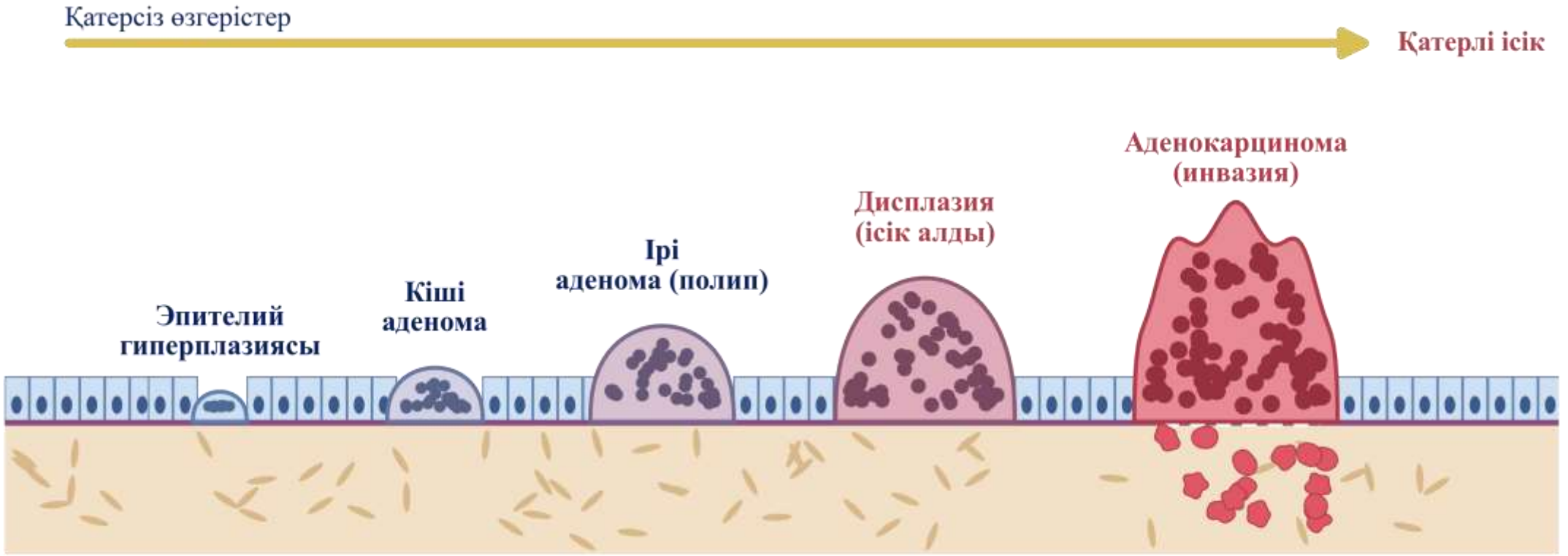
- Онкогенді вирустың геномы жасуша геномына енеді
- Вирустық онкогендер жасушаның бақылаусыз бөлінуін тудырады
- Мысалы: папиллома, Эпштейн–Барр, гепатит В вирустары, ретровирустар

Қатерсіз ісік

- Ағзада белгілі бір аймақта орналасқан, арнайы қызмет атқаратын, шығу тегі бір жасушалар ұлпаны құрайды. Ұлпадағы жасушалар саны салыстырмалы түрде тұрақты.
- Әр ұлпаның өз аймағы болады. Егер жасушалар бұл аймақтан шығып кетсе, бірақ көршілес ұлпаға еніп өспесе, бұл ісік – **қатерсіз ісік**.
- Қатерсіз ісік өз аймағынан шықпайды, яғни оған **инвазивті өсу мен метастаз беру тән емес**.



Қатерсіз өсуден қатерлі ісікке дейін



1. Қатерсіз ісік: клон жасушалары – полип жылдам өсіп, өсінді бергенімен, эпителий астындағы дәнекер ұлпаға енбейді.

2. Қатерлі ісік: жасушалары дәнекер ұлпаның базальды мембранасын бұзып, оған еніп (инвазия) өседі.

Қатерлі ісіктің негізгі белгілері



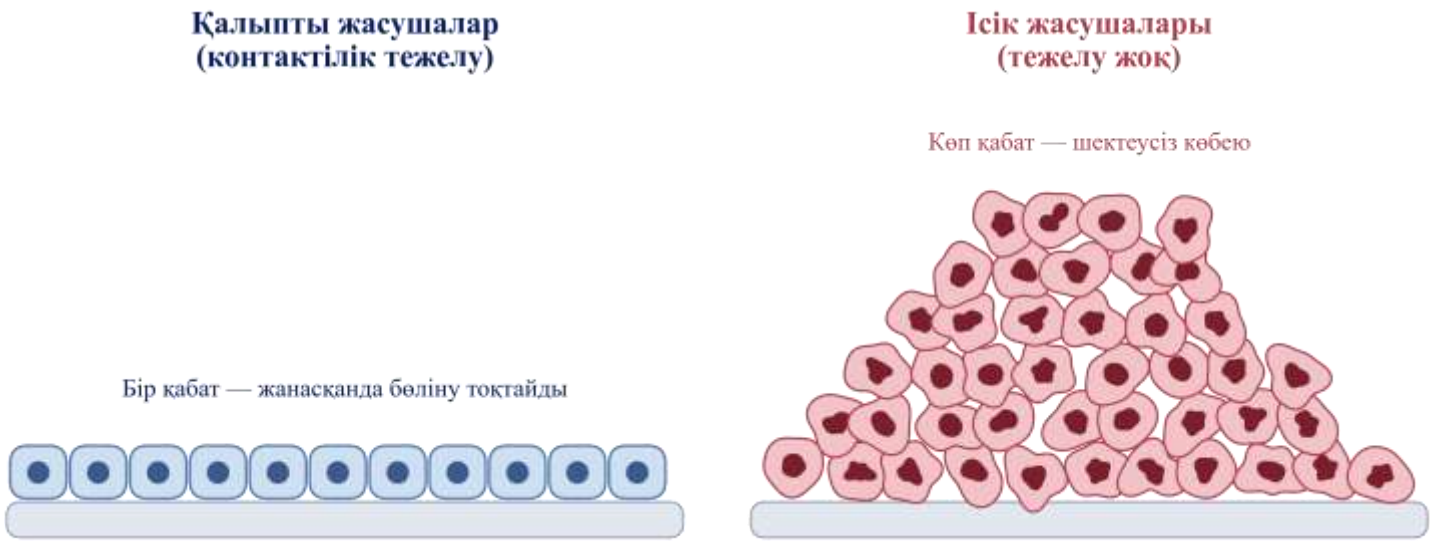
Автономдылығы және шектеусіз көбеюі

Автономдылығы

Қалыпты жасушалардың бөлінуі келесі жасушамен жанасқанда шектеледі – бұл құбылысты **контактілік тежелу** дейді. Тек кейбір жасушалар (эмбриондық, сүйек кемігінің жасушалары, ішек эпителийі) және ісік жасушалары шектеусіз көбейеді.

Шектеусіз көбеюі

Бақылаусыз пролиферация (*неконтролируемая пролиферация*) – ісік жасушаларының басты белгісі. Ісік жасушалары жанасқанда да бөлінуін тоқтатпай, көп қабатты шоғыр түзеді.



Инвазия, метастаз, моноклондық және тіршілігін жоймауы

1 Инвазивті өсу

Автономды өсумен қатар ісік жасушаларына инвазивті өсу тән: олар қоршаған қалыпты жасушаларға еніп өседі, белгілі шекарасы болмайды.

2 Метастаз беруі

Ісік жасушалары бір-бірінен ажырап, қан және лимфа тамырлары бойымен басқа мүшелерге таралады.

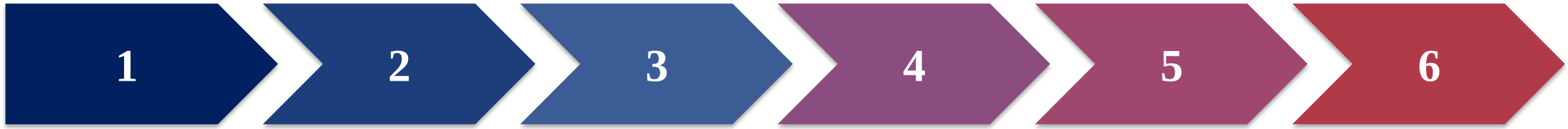
3 Моноклондығы

Ісік жасушалары генетикалық зақымдалған бір жасушадан дамиды, яғни генетикалық біртекті – бір жасушаның клоны болып табылады.

4 Тіршілігін жоймауы

Қалыпты жасушаның тіршілік циклі бағдарламаланған өлім – апоптозбен аяқталады; дақылда бірнеше бөлінуден соң олар тіршілігін жояды. Ал ісік жасушалары ағзада да, ағзадан тыс та тіршілігін жоймайды.

Метастаз беру кезеңдері



1	2	3	4	5	6
Бастапқы ісік	**Инвазия**	**Интравазация**	**Қан айналымы**	**Экстравазация**	**Метастаз ошағы**
Ісік жасушалары көбейіп, генетикалық өзгерістер жинайды	Базальды мембрана мен жасушааралық матрикс бұзылады	Жасушалар қан не лимфа тамырына енеді	Иммундық жүйеден қашып, тамыр бойымен тасымалданады	Тамырдан шығып, басқа мүшенің тініне енеді	Жаңа орында көбейіп, екіншілік ісік түзеді

Метастаз – қатерлі ісіктің ең қауіпті белгісі: онкологиялық науқастардың өлімінің басым бөлігі метастаздармен байланысты.

Канцерогенез себептері

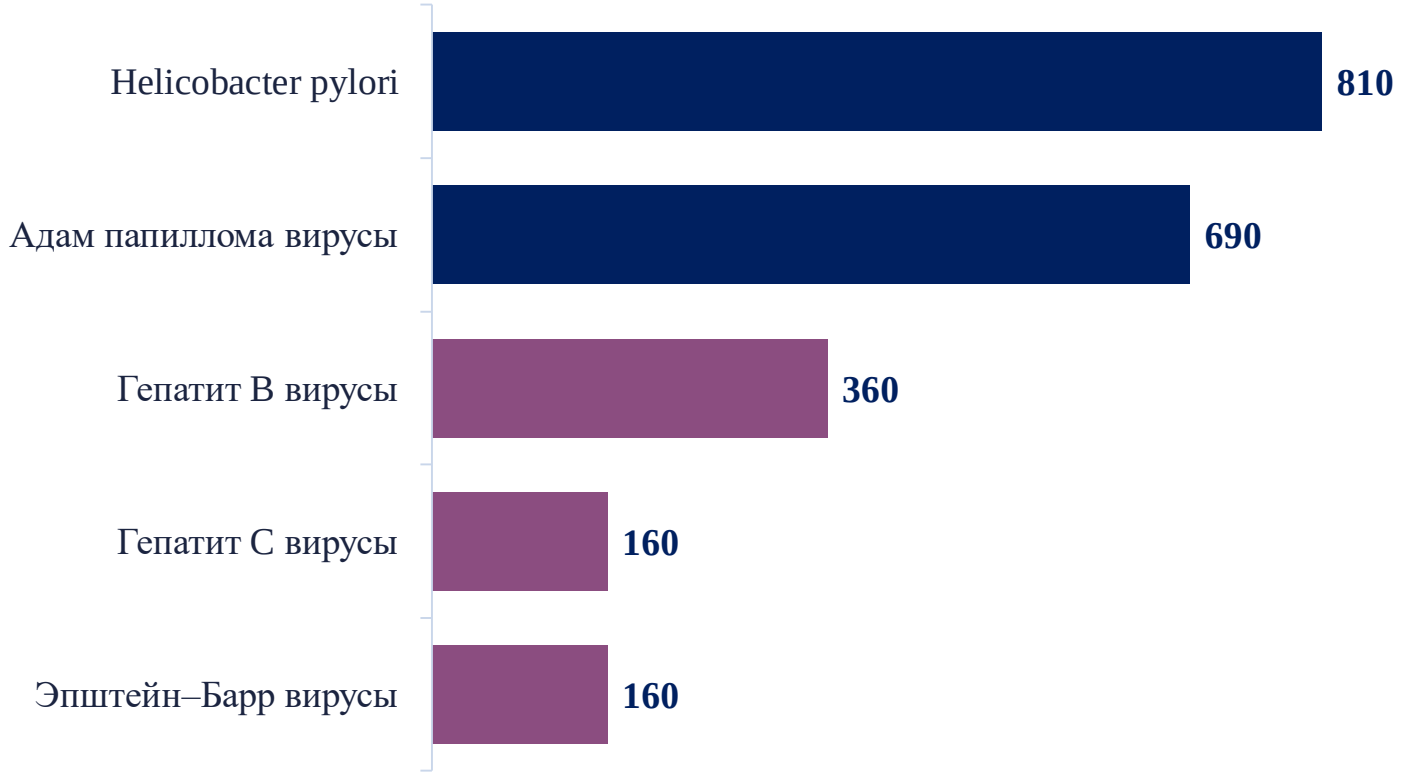
Ісіктің пайда болуына әсер ететін факторлар – **канцерогендік факторлар** деп аталады.
Мутагендік әсер көрсететін заттардың барлығы бір мезгілде канцерогендік әсер де көрсетеді.

Канцерогендік факторлар

Физикалық	Химиялық	Биологиялық
• Иондаушы сәулелер (рентген, γ-сәуле) • Ультракүлгін сәулелер • Радиоактивті заттар (радон)	• Полициклді көмірсутектер (бензпирен) • Темекі түтіні, асбест • Ауыр металдар (кадмий, сынап) • Афлатоксиндер	• Онкогенді вирустар (HPV, EBV, HBV, HCV) • Ретровирустар (HTLV-1) • Бактериялар (*H. pylori*)

Инфекциялық агенттер және қатерлі ісік

Инфекциялармен байланысты жаңа ісік жағдайлары, 2018 ж. (мың)



Дереккөз: de Martel C. et al. Lancet Glob Health. 2020; 8(2): e180–e190

≈ 2,2 млн

жаңа ісік жағдайы (барлығының ~13%) инфекциялармен байланысты

- Вирустар – ең маңызды биологиялық канцерогендер
- HPV – жатыр мойны ісігінің негізгі себебі
- HBV, HCV – бауыр обыры

Канцерогенездің молекулалық механизмдері: онкогенді вирустар

Ісік тудырушы факторлардың бірі – **онкогенді вирустар**. Олардың геномындағы онкогендер жасуша геномына еніп, жасушаның трансформациясына алып келеді.

ДНҚ-лы вирустар

герпес вирустары, гепатит В вирусы, папиллома вирусы

Вирус ДНҚ-сы

↓

Хромосомалық ДНҚ-ға тікелей енеді

↓

Бірге қызмет атқарады → трансформация

РНҚ-лы вирустар (ретровирустар)

лейкоздар, саркомалар, дәнекер ұлпа ісіктерін тудыратын вирустар

Вирус РНҚ-сы

↓

Кері транскриптаза: РНҚ → ДНҚ

↓

Геномға енеді → трансформация

Онкогенді вирустардың ерекшелігі – олардың геномының жасуша геномына енуге ерекше қабілеттілігі

Протоонкогендер және онкогендер

- Барлық қалыпты жасушаларда құрылысы бойынша вирустық онкогендерге ұқсас гендер болады. Оларды **протоонкогендер** деп атайды.
- Адам ағзасында жасушалардың қалыпты бөліну процесі протоонкогендермен реттеледі. Олардың қызметі басқа гендердің қатаң бақылауында болады.
- Протоонкогендердің мутацияға ұшырауы оларды бақылаудан шығарып, өз бетімен автономды жұмыс істеуіне алып келеді. Бұл жасушалардың **бақылаусыз өсуіне** әкеледі.



Онкогендердің белсенуі

Вирустық енгізу	Химиялық және физикалық мутагенез	Қорытынды
Кейбір ісіктік вирустар геномында онкогендері болмауы мүмкін, алайда олардың геномы протоонкогеннің жанына еніп, оны белсендіруі мүмкін.	Канцерогендік заттар мен сәулелер әртүрлі гендердің, сонымен бірге протоонкогендердің мутациясын тудыруы мүмкін, онда олар бақылаудан шығып қалады.	Ісіктің дамуында негізгі әсер – жасуша геномына вирустық онкогеннің енуі немесе мутация нәтижесінде протоонкогеннің онкогенге айналуы.

Протоонкоген → онкоген → бақылаусыз бөліну → ісік

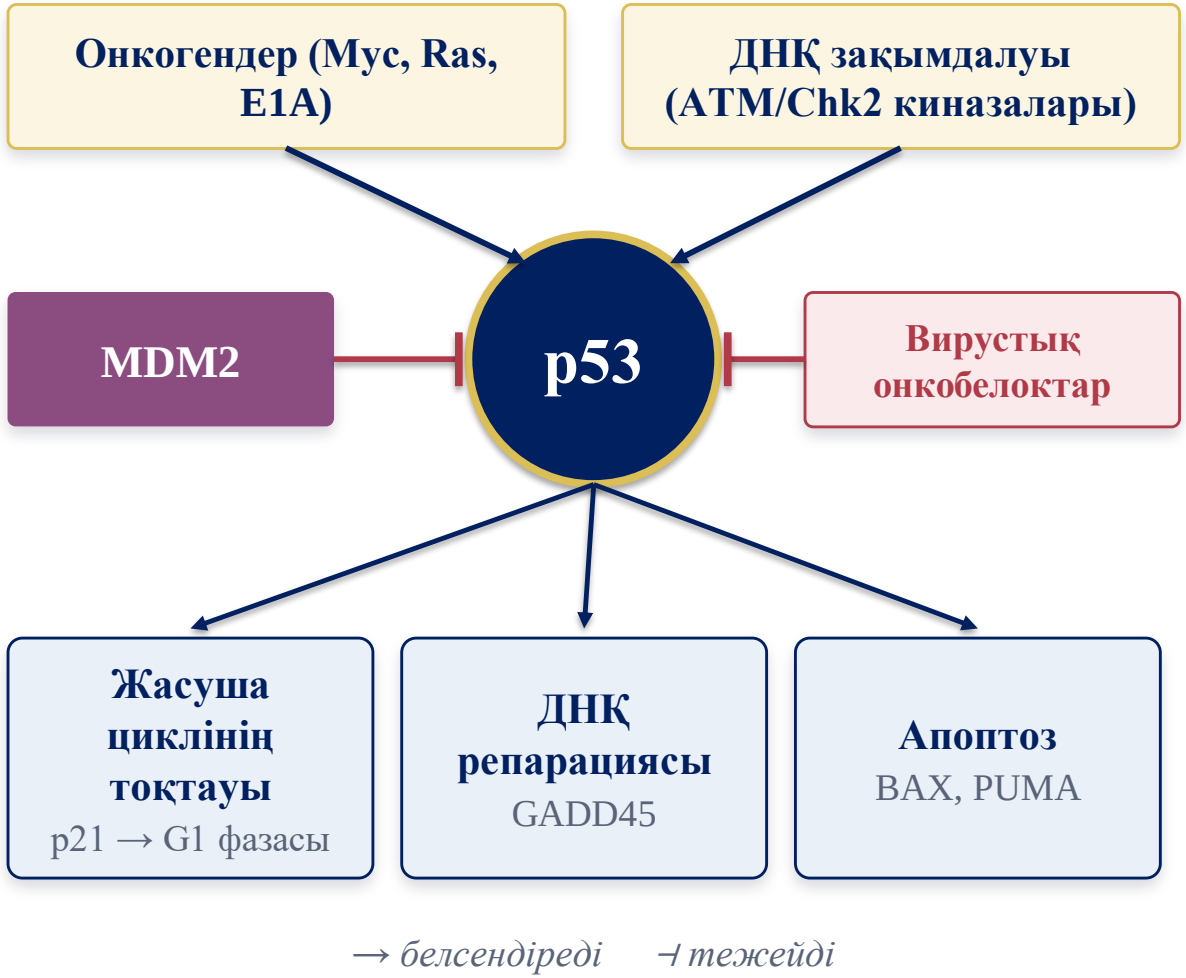
Антионкогендер (супрессор гендер) және p53

- **Антионкогендер** – ағзадағы онкогендердің белсенділігін басып тастайтын супрессор гендер. Оларға 150-ге жуық ген жатады.
- Олардың ең бастысы – **p53 белогының** синтезін бақылайтын ген. Бұл белок протоонкогендердің белсенділігін бақылап, жасушаның тек белгілі уақытта бөлінуін қамтамасыз етеді.
- p53 гені сонымен бірге апоптозды бақылайды: ДНҚ зақымдалса, жасушаның тіршілігін жоюға бағыттайды. Осылай зиянды, соның ішінде ісіктік мутациялардың пайда болуын алдын алады.



p53 сигналдық жолы және Rb гені

- Кейбір вирустардың онкогені (мысалы, HPV E6 белогы, SV40 T-антигені) **p53-ті белсенсіздендіріп**, протоонкогендерді бақылаудан босатады және апоптозды тоқтатып, жасушалардың автономды көбеюіне жағдай жасайды. Бұл қатерлі ісіктің дамуына алып келеді.
- Тағы бір супрессор ген – **Rb**. Оның белсенсізденуі *ретинобластома* ісігінің дамуына алып келеді.



Ретинобластома: Кнудсонның «екі соққы» гипотезасы

Rb генінің мутациясы бойынша **гетерозиготтар** ретинобластомаға генетикалық бейім болады. Егер осы локус сомалық мутацияға ұшыраса, жасуша осы мутация бойынша **гомозиготалы** болады да, ісік дами бастайды.

Сонымен, тұқым қуалайтын ретинобластома екі мутация арқылы дамиды: **біріншісі – генеративті** (жыныс) жасушаларда, **екіншісі – сомалық** жасушаларда (А. Кнудсон, 1971).

Тұқым қуалайтын түрі

Rb / rb
туғаннан, барлық жасушада

→

rb / rb
1 сомалық мутация

→

Ісік
ерте, екі көзде

Спорадикалық түрі

Rb / Rb
қалыпты

→

Rb / rb
1-сомалық мутация

→

rb / rb
2-сомалық мутация

→

Ісік
кеш, бір көзде

Хромосомалық аберрациялар

Хромосомалық аберрациялар – сомалық жасушалардың бөліну процесінде кездесетін хромосомалық қайтақұрылымдар; олар канцерогенезге алып келуі мүмкін.

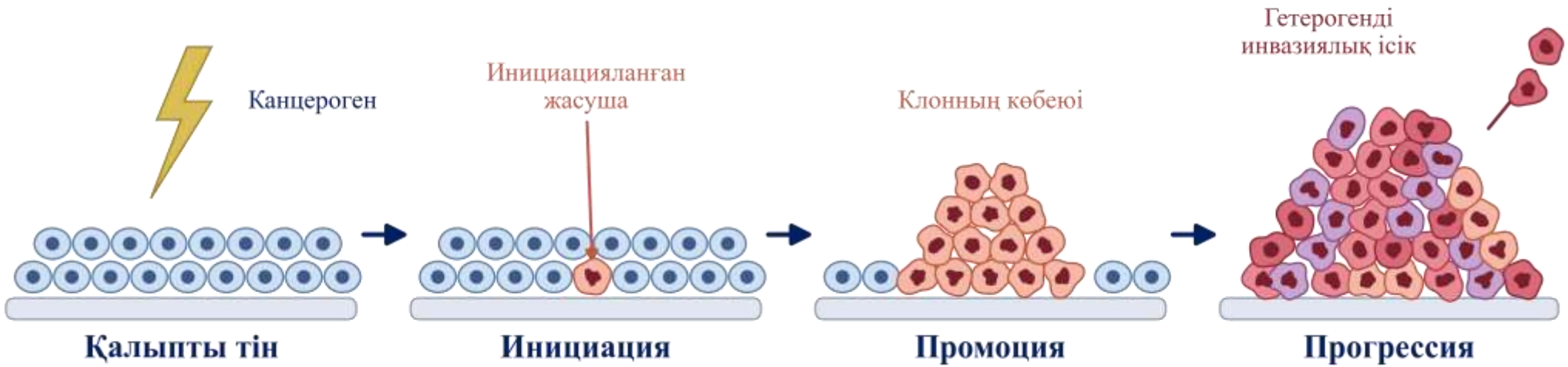
Адамның барлық ісік жасушаларында әртүрлі хромосомалық аномалиялар – **транслокациялар, делециялар және дупликациялар** кездеседі.

- Хромосомалардың аберрациясы протоонкогендердің үнемі белсенді болуына алып келеді.
- Мысалы, хромосомалық транслокациялар протоонкогенді үнемі жұмыс істетіп, жасушаның бөлінуге сигнал жіберуін не өсу факторларының синтезін тоқтатпайды. Классикалық мысал – **Филадельфия хромосомасы t(9;22)**: BCR-ABL гибридті гені созылмалы миелолейкозды тудырады.



Канцерогенез сатылары

Ісік инициациясы	Ісік промоциясы	Ісік прогрессиясы
• ДНҚ-ның қайтымсыз зақымдалуы • Тез өтеді (сағат–күн)	• Өзгерген жасушалар клонының көбеюі • Ұзақ (жылдар), бастапқыда қайтымды	• Инвазия, метастаз, гетерогенділік • Қайтымсыз, қатерлі фенотип



Ісік инициациясы

Әрбір ісік жеке жасушаның ДНҚ-сының зақымдалуымен басталады. Бұл генетикалық зақымдалудың себептері – онкогенді вирустар, химиялық канцерогендер және физикалық факторлар.

- Тіршілік барысында ағза жасушаларында ДНҚ-ның зақымдалуы жиі кездеседі. Алайда ісіктің инициациясы үшін **протоонкогендердің** зақымдалуы маңызды.
- Бұл зақымдалулар сомалық жасушалардың ісік жасушасына айналуында (трансформациясында) ең маңызды фактор болып табылады.
- Сонымен бірге ісіктің инициациясына **антионкогендердің** (ген-онкосупрессорлардың) зақымдалуы да себеп болады.



Ісіктің промоциясы және прогрессиясы

Ісіктің промоциясы

Ісік тудырушы факторлармен зақымдалған, өзгерген жасушалардың **көбеюі**. Бұл процесс ұзақ жылдарға созылуы мүмкін.

- Промоторлар: форбол эфирлері, гормондар, созылмалы қабыну
- Промотор әсері тоқтаса, процесс баяулауы мүмкін
- Ісік жасушаларының клоны түзіледі

Ісіктің прогрессиясы

Қатерлі ісіктің пайда болуына алып келетін ісік жасушаларының **көбеюі, инвазиялық өсуі және метастаз беру** процестері.

- Жасушалар жетілуін жояды, ядросы өзгереді
- Ісік маркерлері пайда болады: CEA, AFP, гормондар (АКТГ), қышқыл фосфатаза
- Жасушалар бір-бірінен ажырап, таралады

Ісіктің пайда болу схемасы



Қорытынды

1

Тарихы

Канцерогенездің дамуы ұзақ тарихи жолды қамтиды: Ежелгі Мысыр жазбаларынан бастап жасушалық теория, мутация теориясы және молекулалық деңгейдегі заманауи зерттеулерге дейін. Қазіргі канцерогенез генетика, эпигенетика, иммунология және молекулалық биологияның тығыз интеграциясын қажет етеді.

2

Мақсаты мен міндеттері

Мақсаты – қатерлі ісіктердің пайда болу себептері мен механизмдерін анықтау арқылы олардың алдын алу, ерте диагностикалау және тиімді емдеу әдістерін дамыту. Міндеттері – генетикалық, эпигенетикалық және қоршаған орта факторларын, ісіктің өсуі мен таралу процестерін зерттеу.

3

Маңызы

Бұл ғылым қатерлі ісікке қарсы жаңа терапиялық стратегияларды анықтауда және денсаулық сақтау жүйесіне инновациялық шешімдер енгізуде маңызды рөл атқарады. Канцерогенезді терең зерттеу науқастардың өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік береді.

Бақылау сұрақтары

1. Канцерогенез ұғымына анықтама беріңіз. Оның мақсаты мен міндеттері қандай?
2. Канцерогенез ілімінің негізгі тарихи кезеңдерін атаңыз.
3. Қатерлі және қатерсіз ісіктің негізгі айырмашылықтары қандай?
4. Қатерлі ісік жасушасының негізгі белгілерін сипаттаңыз.
5. Канцерогендік факторлардың түрлерін мысалдармен атаңыз.
6. Протоонкоген, онкоген және антионкоген ұғымдарын түсіндіріңіз.
7. p53 және Rb гендерінің канцерогенездегі рөлі қандай?
8. Канцерогенездің сатыларын (инициация, промоция, прогрессия) сипаттаңыз.

Әдебиеттер

1. Weinberg R.A. The Biology of Cancer. 2nd ed. – New York: Garland Science, 2014. – 960 p.
2. Dong, H. The Basics of Cancer Immunotherapy / H. Dong, S. N. Markovic (eds.). — 2nd ed. — Cham : Springer International Publishing, 2024. — XIII, 221 p.
3. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins Basic Pathology. 10th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2018.
4. de Martel C., Georges D., Bray F. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018 // Lancet Glob Health. – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. e180–e190.
5. Murphy K., Weaver C., Berg L. Janeway's Immunobiology. 10th ed. – New York: W.W. Norton & Company, 2022. – 912 p.