

О ВЗАИМОСВЯЗИ ФЕНОТИПА МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Аутеншлюс А.И.¹, Соснина А.В.¹, Михайлова Е.С.²,
Лыков А.П.², Морозов Д.В.³, Тихолис О.Р.²,
Шорохов Р.В.³, Мичурина С.В.¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет

² ГУ НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН

³ МУЗ Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск

Резюме. У больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, преимущественно при раке желудка, в периферической крови повышено содержание клеток с маркерами активации. Установлена сопряженность между параметрами иммунной системы и патогистологической картины. По абсолютному содержанию клеток с фенотипом CD71⁺ и HLA-DR⁺, достоверно коррелирующим с наибольшим числом показателей патогистологической картины опухолей желудка, можно судить о тяжести опухолевой прогрессии в дооперационный период.

Ключевые слова: фенотип мононуклеаров, рак желудочно-кишечного тракта.

Autenshlyus A.I., Sosnina A.V., Mikhailova E.S., Lykov A.P., Morozov D.V., Tikholis O.R., Shorokhov R.V., Michurina S.V.

ASSOCIATION BETWEEN PHENOTYPE OF PERIPHERAL MONONUCLEAR CELLS AND HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES

Abstract. The contents of peripheral blood cells expressing activation markers are increased in patients with gastrointestinal malignancies, mostly in cases of gastric cancer. An association is revealed between the immunological parameters and histopathological features. Absolute contents of lymphocytes with CD71⁺ and HLA-DR⁺ phenotype, showing a significantly correlation with most pathological parameters of gastric tumors, may be considered as an informative marker of tumor progression at pre-surgical step. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 2-3, pp 181-186)

Введение

Изучение состояния иммунной системы при раке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) позволило

Адрес для переписки:

Аутеншлюс Александр Исаевич
630089, г. Новосибирск-89, а/я 76.
Тел.: (383) 256-07-33 (дом.);
226-94-83 (доп. 129) (раб.).
Факс: (383) 278-18-75.
E-mail: serna49@mail.ru

установить сопряженность ряда показателей иммунного статуса больных со степенью злокачественности опухоли. Так, было выявлено снижение функциональной активности цитотоксических субпопуляций местного и системного иммунитета и показана зависимость содержания тех или иных субпопуляций мононуклеарных клеток (МНК) от стадии заболевания при раке ЖКТ [4-7].

Между тем, стадия заболевания, отражающая тяжесть опухолевой прогрессии, устанавливается, в том числе, и на основании некоторых показа-

телей патогистологической картины, характеризующейся, однако, многими признаками, сопряженными или не сопряженными с тем или иным фенотипом иммунокомпетентных клеток.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи фенотипа мононуклеарных клеток периферической крови с основными элементами патогистологической картины злокачественных новообразований ЖКТ и на основе полученных результатов решение вопроса о дооперационном определении степени тяжести опухолевой прогрессии.

Материалы и методы

Материалом исследования служила периферическая кровь 48 человек и резецированные опухоли 38 больных раком ЖКТ (у 10 больных был неоперабельный рак), которые находились на лечении в МУЗ ГKB № 1 г. Новосибирска в октябре 2006 г. – мае 2007 г. I группу составили 30 больных с аденокарциномой желудка, II – 18 больных с аденокарциномой толстого кишечника и прямой кишки. 19 условно здоровых лиц без злокачественных новообразований в анамнезе и без обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний составили III группу (контроль). В свою очередь, 24 больных с операбельным раком желудка I группы были разделены в зависимости от абсолютного содержания CD25⁺ лимфоцитов на Ia (n = 9) и Ib (n = 15) группы. Обоснование такого разделения подробно описано в разделе «Результаты и обсуждение». Фенотип МНК определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием люминесцентного микроскопа ЛЮМАМ И-3 и моноклональных антител производства НПЦ «Медбиоспектр» (Москва). Использовали моноклональные антитела к следующим антигенам: к CD3⁺ – маркеру зрелых Т-лимфоцитов (ИКО-90), к CD4⁺ – маркеру Т-хелперов/индукторов (ИКО-86), к CD8⁺ – маркеру Т-супрессорных/цитотоксических клеток (ИКО-31), к CD20⁺ – маркеру зрелых В-клеток (ИКО-180), к CD25⁺ – α-цепи рецептора IL-2 (ИКО-105), к CD38⁺ – маркеру активированных Т- и В-лимфоцитов (ИКО-20), к CD71⁺ – рецептору трансферрина (ИКО-92) и к HLA-DR – молекуле МНС класса II (ИКО-1). Определяли также иммунорегуляторный индекс (ИРИ = CD4/CD8). Исходя из абсолютного содержания лейкоцитов и процентного содержания лимфоцитов в периферической крови, вычисляли абсолютное содержание МНК с вышеуказанными маркерами. Патогистологическую картину злокачественного процесса характеризовали в баллах по следующим признакам:

– опухолевые клетки в сосудах: опухолевых клеток в сосудах нет – 1 балл, наличие опухолевых клеток в сосудах сомнительно – 2 балла, единичные

клетки опухоли в сосудах – 3 балла, много клеток в сосудах – 4 балла;

– инфильтрация опухоли лейкоцитами: слабая – 1 балл, умеренная – 2 балла, выраженная – 3 балла;

– митозы в поле зрения: отсутствуют – 1 балл, единичные – 2 балла, 2-3 митоза – 3 балла, 4-5 митозов – 4 балла, 6-10 митозов – 5 баллов, более 10 митозов – 6 баллов;

– патологические митозы в поле зрения: отсутствуют – 1 балл, единичные – 2 балла, в большом количестве – 3 балла;

– клеточные элементы различной степени дифференцировки в опухоли (в %): высокодифференцированные, умереннодифференцированные и низкодифференцированные;

– вариант гистологической дифференцировки опухоли, установленный на основании предыдущего параметра: высокодифференцированная аденокарцинома – 1 балл, умереннодифференцированная аденокарцинома – 2 балла, низкодифференцированная аденокарцинома – 3 балла, то есть баллы увеличиваются от менее злокачественного варианта к более злокачественному;

– глубина инвазии: в пределах слизистой – 1 балл, подслизистого слоя – 2 балла, начальных мышечных слоев – 3 балла, средних мышечных слоев – 4 балла, глубоких мышечных слоев – 5 баллов, всех слоев, включая серозную оболочку, – 6 баллов;

– степень васкуляризации: слабая – 1 балл, умеренная – 2 балла, выраженная – 3 балла;

– метастазы в регионарные лимфоузлы: нет – 1 балл, одной группы – 2 балла, двух групп – 3 балла, трех групп – 4 балла, четырех групп – 5 баллов и т.д.

Обработка вариационных рядов включала подсчет значений средних величин (M) и ошибки средней (m). Статистическую значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни и точного метода Фишера. Ранговую корреляцию определяли по Спирмену, статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Изучение фенотипа МНК (табл. 1) позволило установить, что у больных I группы, по сравнению с III группой, достоверно были снижены следующие показатели: относительное содержание CD3⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, абсолютное содержание CD8⁺ лимфоцитов; достоверно повышены – ИРИ, относительное содержание клеток с маркерами активации CD25, CD38 и HLA-DR, а также абсолютное содержание CD25⁺ лимфоцитов. У больных II группы, по сравнению с III группой, отмечались достоверное снижение относительного содержания CD3⁺, CD8⁺ лимфо-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ (M±m) ПОПУЛЯЦИЙ И СУБПОПУЛЯЦИЙ МНК И ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЙ ИНДЕКС (M±m) У ИССЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА

Показатели	I группа	II группа	III группа	p
CD3, %	46,23±0,74	46,89±0,84	52,95±0,79	I-III < 0,001 II-III < 0,001
CD3, x 10 ⁹ /л	1,01±0,08	1,01±0,08	1,20±0,15	
CD4, %	33,77±0,61	34,94±0,89	33,68±0,65	
CD4, x 10 ⁹ /л	0,74±0,06	0,77±0,06	0,78±0,11	
CD8, %	13,17±0,61	12,89±0,82	19,37±0,75	I-III < 0,001 II-III < 0,001
CD8 x 10 ⁹ /л	0,28±0,02	0,27±0,02	0,42±0,04	I-III < 0,01 II-III < 0,01
ИРИ	2,73±0,14	2,90±0,19	1,79±0,08	I-III < 0,001 II-III < 0,001
CD20, %	9,77±0,74	9,11±0,49	9,95±0,56	
CD20, x 10 ⁹ /л	0,21±0,02	0,20±0,02	0,22±0,03	
CD25, %	7,13±0,76	5,17±0,78	3,79±0,35	I-II < 0,05 I-III < 0,01
CD25, x 10 ⁹ /л	0,16±0,02	0,12±0,02	0,08±0,01	I-III < 0,05
CD38, %	9,83±0,59	9,00±0,70	7,68±0,74	I-III < 0,05
CD38, x 10 ⁹ /л	0,21±0,02	0,20±0,03	0,16±0,02	
CD71, %	5,33±0,65	4,11±0,50	4,05±0,54	
CD71, x 10 ⁹ /л	0,11±0,02	0,09±0,02	0,10±0,02	
HLA-DR, %	11,83±0,86	10,06±0,89	8,05±0,46	I-III < 0,01 II-III < 0,05
HLA-DR, x 10 ⁹ /л	0,25±0,03	0,22±0,03	0,19±0,03	

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Параметры		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Количество опухолевых клеток в сосудах	r			0,742	0,700	0,445	0,653		0,481	0,594
	p			0,001	0,001	0,005	0,001		0,002	0,001
2. Инфильтрация лейкоцитами	r							0,451		
	p							0,005		
3. Количество митозов	r	0,742			0,630	0,583	0,700		0,614	0,710
	p	0,001			0,001	0,001	0,001		0,001	0,001
4. Количество патологических митозов	r	0,700		0,630		0,536	0,634		0,555	0,632
	p	0,001		0,001		0,001	0,001		0,001	0,001
5. Вариант дифференцировки	r	0,445		0,583	0,536		0,406		0,486	0,689
	p	0,005		0,001	0,001		0,011		0,002	0,001
6. Глубина инвазии	r	0,653		0,700	0,634	0,406			0,444	0,651
	p	0,001		0,001	0,001	0,011			0,005	0,001
7. Степень васкуляризации	r		0,451							
	p		0,005							
8. Число групп лимфоузлов, пораженных метастазами	r	0,481		0,614	0,555	0,486	0,444			0,731
	p	0,002		0,001	0,001	0,002	0,005			0,001
9. Степень злокачественности	r	0,594		0,710	0,632	0,689	0,651		0,731	
	p	0,001		0,001	0,001	0,001	0,001		0,001	

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Аденокарциномы	Частота встречаемости низкодифференцированных клеток		Частота встречаемости умереннодифференцированных клеток		Частота встречаемости высокодифференцированных клеток	
	0-24%	25% и выше	0-24%	25% и выше	0-24%	25% и выше
1. Высокодифференцированная (n = 8)	100% (n = 8)	0% (n = 0)	75% (n = 6)	25% (n = 2)	0% (n = 0)	100% (n = 8)
2. Умереннодифференцированная (n = 24)	79,2% (n = 19)	20,8% (n = 5)	0% (n = 0)	100% (n = 24)	83,3% (n = 20)	16,7% (n = 4)
3. Низкодифференцированная (n = 6)	16,7% (n = 1)	83,3% (n = 5)	0% (n = 0)	100% (n = 6)	100% (n = 6)	0% (n = 0)
	$p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$		$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,01$		$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$	

цитов и абсолютного содержания CD8⁺ лимфоцитов, достоверное повышение ИРИ и относительного содержания HLA-DR⁺ лимфоцитов. Кроме того, у больных I группы, по сравнению с больными II группы, было достоверно выше относительное содержание CD25⁺ лимфоцитов.

Корреляционный анализ параметров патогистологической картины (табл. 2) показал, что между ними существуют достоверные прямые корреляционные связи с той или иной частотой встречаемости. Так, они были установлены между семью сопряженными между собой показателями: количеством опухолевых клеток в сосудах, количеством митозов, патологических митозов, вариантом дифференцировки, глубиной инвазии, числом пораженных метастазами лимфоузлов и степенью злокачественности. О взаимосвязи между некоторыми из вышеуказанных по-

казателей свидетельствуют и данные литературы. Так, в аденокарциномах желудка митотический индекс возрастал от высокодифференцированных опухолей к низкодифференцированным [3]. Кроме того, отмечено, что при низкодифференцированных опухолях чаще, чем при умеренно- и высокодифференцированных, выявлялись метастазы в регионарные лимфоузлы [1]. Показатели инфильтрации опухоли лейкоцитами и степень васкуляризации не были сопряжены с другими параметрами патогистологической картины, но оказались между собой в достоверно прямой корреляционной связи, что подтверждается известными сведениями о том, что выраженная инфильтрация опухоли лейкоцитами приводит к усилению роста и развития новых сосудов за счет биологически активных веществ, в том числе и факторов ангиогенеза, высвобождаемых этими клетками, а это,

ТАБЛИЦА 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И СОДЕРЖАНИЕМ МНК С МАРКЕРАМИ АКТИВАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Параметры		CD25, %	CD25, x 10 ⁹ /л	CD38, %	CD38, x 10 ⁹ /л	CD71, x 10 ⁹ /л	HLA-DR, %	HLA-DR, x 10 ⁹ /л
		r						
Количество митозов	r					-0,532		-0,427
	p					0,007		0,037
Количество патологических митозов	r				-0,425	-0,434	-0,408	-0,504
	p				0,039	0,034	0,048	0,012
Вариант дифференцировки	r		-0,439		-0,505	-0,565		-0,506
	p		0,032		0,012	0,004		0,012
Глубина инвазии	r		-0,472		-0,488	-0,512		-0,555
	p		0,020		0,016	0,011		0,005
Число групп лимфоузлов с метастазами	r	-0,425	-0,457			-0,448		
	p	0,039	0,025			0,028		
Степень злокачественности	r	-0,420	-0,524	-0,433	-0,608	-0,621	-0,407	-0,631
	p	0,041	0,009	0,035	0,002	0,001	0,048	0,001

в свою очередь, способствует привлечению в очаг новых клеток воспаления, которые также продолжают стимулировать ангиогенез (васкуляризацию) опухолевой ткани [8].

Что же касается дифференцировки опухоли, то критерием ее варианта служили представленные в таблице 3 данные. Распределение частот встречаемости относительного содержания клеток с той или иной степенью дифференцировки позволило объективизировать заключение о варианте дифференцировки опухолей желудочно-кишечного тракта. Варианты дифференцировки опухолей устанавливались на основании относительного содержания низко-, умеренно- и высокодифференцированных клеток в двух диапазонах: от 0 до 24% и от 25% и выше. Разделение опухолевых клеток по этому принципу показало высокую достоверность различий в частоте встречаемости по указанным выше критериям.

Поскольку активация иммунной системы, установленная по тем или иным признакам, была присуща, за редким исключением, только больным раком желудка, сопряженность ее показателей с параметрами патогистологической картины была исследована именно в этой группе (табл. 4).

Было обнаружено, что содержание клеток с маркерами активации имеет достоверно обратные корреляционные связи с различным количеством параметров патогистологической картины. Так, относительное содержание CD25⁺ лимфоцитов связано с двумя параметрами (числом групп лимфоузлов, пораженных метастазами и степенью злокачественности), относительное содержание CD38⁺ лимфоцитов – с одним (степенью злокачественности), относительное содержание HLA-DR⁺ лимфоцитов – с двумя (количеством патологических митозов и степенью злокачественности). Абсолютное содержание CD25⁺ лимфоцитов было взаимосвязано с четырьмя (вариантом дифференцировки, глубиной инвазии, числом групп лимфоузлов, пораженных метастазами, и степенью злокачественности), абсолютное содержание CD38⁺ лимфоцитов – с четырьмя (количеством патологических митозов, вариантом дифференцировки, глубиной инвазии и степенью злокачественности), абсолютное содержание CD71⁺ лимфоцитов – с шестью (количеством митозов, патологических митозов, вариантом дифференцировки, глубиной инвазии, числом групп лимфоузлов, пораженных метастазами, и степенью злокачественности) и абсолютное содержание HLA-DR⁺ лимфоцитов – с пятью (количеством митозов, патологических митозов, вариантом дифференцировки, глубиной инвазии и степенью злокачественности) параметрами патогистологической картины. То есть абсолютное содержание изученных МНК с маркерами активации, в отличие от их относительного содержания, у больных раком желудка имело наибольшую частоту встре-

чаемости достоверных корреляционных связей с элементами патогистологической картины.

Подобная взаимосвязь между содержанием клеток с маркерами активации и показателями, отражающими степень злокачественности опухолей, была выявлена при раке легкого и раке молочной железы [2].

Как видно из таблицы 1, только абсолютное содержание CD25⁺ лимфоцитов было достоверно выше аналогичного показателя здоровых лиц. Поэтому больные раком желудка были подразделены на две группы именно в зависимости от величины этого показателя. Группу Ia составили больные с абсолютным содержанием CD25⁺ лимфоцитов выше 0,15 x 10⁹/л. В группу Ib вошли больные с абсолютным содержанием CD25⁺ лимфоцитов, не превышающим указанный уровень. Такое разделение было обусловлено тем, что среди здоровых лиц в 95% случаев абсолютное содержание CD25⁺ клеток не превышало установленный порог в 0,15 x 10⁹/л.

Чем же характеризовались больные раком желудка, разделенные по этому принципу? Так, у больных Ia группы, по сравнению с Ib группой, было отмечено достоверно более высокое содержание CD20⁺ лимфоцитов (относительное и абсолютное), а также абсолютное содержание CD3⁺ и CD8⁺ лимфоцитов (табл. 5). Кроме того, у больных Ia группы, по сравнению с больными Ib группы, показатели активации иммунной системы, определенные по другим параметрам, были до-

ТАБЛИЦА 5. СОДЕРЖАНИЕ (M±m) ПОПУЛЯЦИЙ И СУБПОПУЛЯЦИЙ МНК И ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЙ ИНДЕКС (M±m) ПРИ АКТИВИРОВАННОЙ (Ia) И НЕАКТИВИРОВАННОЙ (Ib) ПО АБСОЛЮТНОМУ СОДЕРЖАНИЮ CD25⁺ ЛИМФОЦИТОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Показатели	Ia группа	Ib группа	p
CD3, %	48,00±1,49	44,87±1,01	
CD3, x 10 ⁹ /л	1,24±0,17	0,78±0,08	< 0,05
CD4, %	33,11±1,21	33,27±0,83	
CD4, x 10 ⁹ /л	0,87±0,14	0,59±0,07	
CD8, %	15,22±1,42	12,47±0,71	
CD8, x 10 ⁹ /л	0,38±0,05	0,21±0,02	< 0,001
ИРИ	2,37±0,28	2,80±0,18	
CD20, %	13,89±1,34	7,87±0,69	< 0,001
CD20, x 10 ⁹ /л	0,34±0,04	0,13±0,01	< 0,001
CD25, %	11,78±1,54	5,13±0,45	< 0,001
CD38, %	12,44±0,99	8,87±0,72	< 0,01
CD38, x 10 ⁹ /л	0,31±0,03	0,15±0,01	< 0,001
CD71, %	8,67±1,53	3,93±0,51	< 0,01
CD71, x 10 ⁹ /л	0,20±0,03	0,06±0,01	< 0,001
HLA-DR, %	16,11±1,06	9,73±1,17	< 0,01
HLA-DR, x 10 ⁹ /л	0,40±0,04	0,16±0,02	< 0,001

стоверно более высокими по относительному содержанию CD25⁺, CD38⁺, CD71⁺ и HLA-DR⁺ лимфоцитов и по абсолютному содержанию CD38⁺, CD71⁺ и HLA-DR⁺ лимфоцитов. В большинстве своем показатели патогистологической картины опухолей у больных Ia и Ib групп также достоверно отличались. У больных Ia группы, по сравнению с Ib, было достоверно меньшее количество опухолевых клеток в сосудах (2,22±0,40 и 3,20±0,20 балла, соответственно), количество митозов (3,89±0,20 и 4,67±0,16 балла, соответственно), патологических митозов (1,67±0,17 и 2,33±0,16 балла, соответственно), относительное содержание низкокодифференцированных клеток в опухоли (10,22±4,00 и 23,53±3,29%, соответственно), глубина инвазии (2,89±0,51 и 5,27±0,30 баллов, соответственно), количество пораженных метастазами лимфоузлов (1,33±0,24 и 3,00±0,55 балла, соответственно), степень злокачественности опухоли (1,78±0,15 и 2,60±0,16 балла, соответственно), а также более низкий балл (менее злокачественный) варианта дифференцировки (1,89±0,20 и 2,67±0,16, соответственно). В то же время, у больных Ia группы, по сравнению с больными Ib группы, было достоверно выше относительное содержание высококодифференцированных клеток в опухоли (43,33±12,51 и 17,40±4,52%, соответственно).

Следовательно, активация иммунной системы, критерием которой явилось абсолютное содержание CD25⁺ лимфоцитов, сочеталась с более низкой степенью опухолевой прогрессии.

Однако, с учетом указанных выше сопряженностей, целесообразно использовать в качестве критерия степени опухолевой прогрессии абсолютное содержание только тех клеток, которые были взаимосвязаны с наибольшим количеством составляющих патогистологической картины. Такими явились CD71⁺ и HLA-DR⁺ лимфоциты.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить достоверные взаимосвязи между параметрами иммунной системы и патогистологической картины и показать, что о тяжести опухолевой прогрессии у больных раком желудка можно судить с достаточной степенью точности в дооперационный период, основываясь на абсолютном содержании клеток с маркерами активации.

Список литературы

1. Абдурахмонов Ю.Б., Мельников О.Р., Егоренков В.В., Моисеенко В.М. Интраоперационное стадирование рака толстой кишки // *Вопр. онкологии.* – 2007. – № 2. – С. 210-214.
2. Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н., Проскура А.В., Седова Ю.В., Сидоров С.В., Иванова Г.Г., Михайлова Е.С., Морозов Д.В., Рахманов К.Г. Реакция мононуклеарных клеток на фетальные протеины и результаты патогистологического исследования злокачественных новообразований в легком и молочной железе // *Цитокины и воспаление.* – 2005. – № 2. – С. 16-22.
3. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
4. Олейник Е.К., Шибяев М.И., Олейник В.М. Динамика экспрессии маркеров активации лимфоцитов больных с опухолями желудочно-кишечного тракта на разных стадиях заболевания // *Вопр. онкологии.* – 2005. – № 5. – С. 571-574.
5. Панченко К.И., Надежин А.С., Евгеньева Е.В. Связь между количеством различных форм внутриэпителиальных мононуклеарных лейкоцитов и степенью прогрессии опухолей желудка // *Вопр. онкологии.* – 1998. – № 6. – С. 676-679.
6. Цой И.Г., Сапаров А.С. Булегенова М.Г. Джумагулова А.Б., Сексенбаев Б.Д. Функциональная активность цитотоксических субпопуляций лимфоцитов локального и системного иммунитета при раке и язвенной болезни желудка // *Иммунология.* – 1994. – № 4. – С. 43-45.
7. Wang X., Xu S., Lü G., Feng J., Zhou X., Zhu C. Clinical significance of examining IL-2R in peripheral blood lymphocytes of patients with gastric cancer. // *Chin. Med. J.* – 2001. – Vol. 114, N 12. – P. 1320-1322.
8. Yan L., Anderson G.M., DeWitte M., Nakada M.T. Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy // *Eur. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 42, N 6. – P. 793-802.

поступила в редакцию 22.11.2007

принята к печати 29.12.2007