

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ЛИМФОЦИТАРНО- ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ РАКЕ ГОРТАНИ

Витковский Ю.А., Ильиных Л.В., Кузник Б.И., Солпов А.В.

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита

Резюме. Установлено, что у больных раком гортани увеличивается общее количество лейкоцитов, тогда как число лимфоцитов и их основных субпопуляций (CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22), а также иммунорегуляторный индекс значительно снижаются. Одновременно у больных отмечалось увеличение уровня IgA и падение концентрации IgM. Кроме того, при раке гортани уменьшается относительное и абсолютное количество лимфоцитов, несущих маркеры CD4⁺ и CD16⁺ и способных присоединять тромбоциты. В то же время у больных раком гортани увеличена экспрессия рецепторов к IL-2. В работе приводится детальное обсуждение полученных данных.

Ключевые слова: рак гортани, иммунитет, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА).

Vitkovsky Yu.A., Il'inykh L.V., Kuznik B.I., Solpov A.V.

IMMUNE PARAMETERS AND LYMPHOCYTE-PLATELET ADHERENCE IN LARYNGEAL CARCINOMA

Abstract. It was established that in patients with laryngeal carcinoma the leukocytes total count increased, but lymphocytes number and their main subpopulations (CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22) and CD4⁺/CD8⁺ ratio decreased. At the same time in patients the IgA level elevated and IgM concentration decreased. In patients with laryngeal carcinoma the number of CD4⁺ and CD16⁺ which had ability to bind platelets decreased. In these patients the lymphocytes IL-2 receptors increased. The received data are discussed in paper. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 6, pp 653-659)

Рак гортани является одной из самых распространенных форм злокачественных новообразований верхних дыхательных путей. Не последнюю роль в патогенезе этого патологического процесса играют нарушения клеточного и гуморального иммунитета.

Известно, что важнейшими эффекторными звеньями противоопухолевого иммунитета являются натуральные киллеры, цитотоксические лимфоциты, макрофаги и цитокины [15, 16, 20, 21, 23, 24].

Адрес для переписки:

672000, Чита, Горького 39а, Медицинская академия,
кафедра нормальной физиологии,
Кузнику Борису Ильичу.
Тел.: (3022) 35-31-33 (дом.),
(3022) 32-16-23 (служ.).
Факс: (3022) 32-30-58.
E-mail: bi_kuznik@mail.ru

В настоящее время досконально изучен функциональный ответ и фенотипическая характеристика периферических Т-лимфоцитов и их корреляция с клинической стадией у больных раком гортани. Установлено, что у таких больных снижается число периферических Т-лимфоцитов (CD2⁺, CD3⁺). У больных с T₄-стадией также уменьшается субпопуляция клеток с фенотипом CD4⁺. Подобный эффект наблюдался и со стороны бластогенной функции. Считается, что изменения в Т-популяции лимфоцитов зависят от стадии опухоли и нарушения бластогенной функции и продукции IL-2 [26].

Более того, иммунный статус больных раком гортани характеризуется угнетением функциональной активности лимфоцитов и уменьшением показателей в крови дифференцированных Т- и В-клеток с увеличением числа 0-клеток и ЦИК. Эти изменения слабо выражены в начальных стадиях процесса и усиливаются с ростом опухоли.

Увеличение размеров новообразования сопровождается уменьшением в крови количества Т- и В-клеток [12, 14, 24, 26].

Вместе с тем, исследованиями, проведенными Ю.А. Витковским и др. (3, 6, 38), установлено, что Т-лимфоциты, являющиеся непосредственными участниками клеточного иммунитета, способны образовывать агрегаты с кровяными пластинками. Этот тест, получивший наименование лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА), является объективным показателем, отражающим состояние иммунологической реактивности организма [6, 13, 19]. Однако в литературе отсутствуют сведения, как изменяется характер лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных раком гортани. В то же время выяснение данного вопроса позволило бы дополнительно объективно оценить состояние иммунологической реактивности при раке гортани различной степени тяжести.

Материалы и методы

Нами обследовано 68 больных раком гортани обоего пола в возрасте от 35 до 75 лет. Исследования проводились у пациентов со стадиями опухолевого процесса Т₂, Т₃ и Т₄, поскольку больные со стадией Т₁ в условиях стационара практически не встречаются. Полученные данные сравнивались с результатами исследований, проведенных на 120 здоровых донорах в возрасте от 18 до 40 лет.

В работе использовалась классификация Международного противоракового союза по системе TNM последней редакции от 1978 г., а также клиническая классификация рака гортани, утвержденная МЗ СССР в 1984 г. По этой классификации Т₂ стадия рака гортани была диагностирована

у 3 больных, Т₃ — у 38, Т₄ — у 27 пациентов. У всех больных диагноз злокачественной опухоли был подтвержден гистологическими исследованиями биопсийного и операционного материала. Плоскоклеточный ороговевающий рак диагностирован у 45 пациентов, неороговевающий — у 23, в 3 случаях — низкодифференцированный рак.

Лимфоциты выделяли из цельной гепаринизированной крови на градиенте плотности урографин-фикол (плотность 1,077). Субпопуляции лимфоцитов определяли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Исследование показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) проводили по методу Ю.А. Витковского и др. [3]. Исследование уровня иммуноглобулинов определяли методом иммуноферментного анализа.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для связанных и не связанных между собой наблюдений, а также вычислен показатель достоверности различий (P) при помощи электронной программы (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional).

Результаты и обсуждение

Установлено, что у больных раком гортани увеличивалось число лейкоцитов. Общее и относительное количество лимфоцитов снижалось в зависимости от стадии патологического процесса (табл. 1).

Одновременно у больных на фоне резкого снижения общего числа клеток уменьшалась численность основных субпопуляций лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22). Аналогичное снижение отмечается среди Т-хелперов, цитотоксических (киллерных) лимфоцитов

ТАБЛИЦА 1. СОСТАВ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ (M±m)

Показатели	Здоровые люди n = 30	Больные раком гортани		
		Т ₂ стадия n = 3	Т ₃ стадия n = 38	Т ₄ стадия n = 27
Число лейкоцитов × 10 ⁹ /л	5,8±0,9	11,3±1,3*	13,8±1,6*	14,2±2,3*
Число лимфоцитов, %	34,2±3,2	13,6±2,6 *	9,4±2,4*	8,4±1,5*
абс./мкл	1970±183	1540±296	1120±287	1200±214
CD3 ⁺ , %	64,3±2,5	51,9±3,4	57,3±4,6	46,4±3,8*
абс./мкл	1260±42	800±52*	640±52*	660±54*
CD4 ⁺ , %	37,8±3,2	39,5±4,1	28,5±3,2*	26,1±1,7
абс./мкл	744±70	610±64*	320±36*	370±24*
CD8 ⁺ , %	27,9±2,5	29,8±4,1	26,7±3,7	23,9±2,1
абс./мкл	549±51	461±63*	302±42*	342±30*
CD16 ⁺ , %	14,4±1,2	10,1±3,0	8,9±1,3*	8,4±1,1*
абс./мкл	284±20	161±47*	101±15*	122±16*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,45±0,1	1,31±0,1	1,12±0,1	1,14±0,1
CD22 ⁺ , %	31,2±2,5	27,2±2,1	16,2±1,4	18,7±1,9
абс./мкл	614±5	420±32	230±20*	211±21*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению со здоровыми людьми (p < 0,05).

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ (M±m)

Иммуноглобулины	Здоровые люди n = 20	Больные раком гортани		
		T ₂ n = 3	T ₃ n = 38	T ₄ n = 27
		IgA, г/л	1,8±0,2	2,9±0,2 p < 0,05
IgG, г/л	12,4±1,1	8,2±1,3 p > 0,05	9,8±1,7 p > 0,05	11,4±1,1 p > 0,05
IgM, г/л	0,9±0,1	0,7±0,1 p > 0,05	0,5±0,1 p < 0,05	0,5±0,1 p < 0,05

Примечание: p – достоверность различий по сравнению со здоровыми людьми.

и естественных киллеров (NK-лимфоцитов) – основных эффекторов противоопухолевой защиты. Кроме того, у больных также снижался иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4⁺/CD8⁺), что в основном связано с низким содержанием Т-хелперов и указывает на развитие клеточного иммунодефицита, степень выраженности которого пропорциональна стадии опухолевого процесса.

На фоне снижения числа клеток, составляющих Т-популяцию, уменьшается число В-лимфоцитов (CD22⁺). Чем тяжелее протекает заболевание, тем резче падает содержание В-клеток (табл. 1).

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что при раке гортани происходит угнетение Т-клеточного звена иммунитета, степень выраженности которого находится в прямой зависимости от стадии развития опухолевого процесса, а также снижается число В-лимфоцитов.

В следующей серии экспериментов нами были изучены основные показатели гуморального иммунитета (табл. 2).

Оказалось, что уровень иммуноглобулинов класса А у больных раком гортани был выше, чем у здоровых людей. Максимальный подъем концентрации IgA выявлялся при стадии опухолевого процесса T₃ (p < 0,05), а при стадии T₄ его концентрация падала. Выявленная динамика IgA, на наш взгляд, биологически целесообразна, так как направлена на защиту организма не только от опухолевых антигенов, которые могут находиться в слизистых оболочках, но и от сопутствующей инфекции. Уровень IgM проявлял тенденцию к снижению пропорционально степени тяжести заболевания, что может свидетельствовать о развитии гуморального иммунодефицита, подтверждаемого также снижением содержания В-лимфоцитов. Концентрация IgG у больных раком гортани не имела существенных отличий от здоровых людей.

В отдельной серии экспериментов нами изучена функция лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (табл. 3).

Оказалось, что у больных раком гортани резко тормозится способность лимфоцитов к взаимо-

ТАБЛИЦА 3. СОСТОЯНИЕ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

Показатели	Здоровые люди n = 30	Больные раком гортани		
		T ₂ стадия n = 3	T ₃ стадия n = 38	T ₄ стадия n = 27
Общий % ЛТА p1 p2	14,4±1,1	7,4±0,8 < 0,001	3,4±0,5 < 0,001	3,2±0,5 < 0,001
Абсолютное число ЛТА/ мкл p1 p2	283,7±21,6	114,0±9,2 < 0,001	38,1±6,8 < 0,001	38,4±6,4 < 0,001
% ЛТА по отношению к CD4 ⁺ p1 p2	38,0±3,3	18,7±1,9 < 0,001	11,9±1,4 < 0,001	10,4±0,8 < 0,001
Абсолютное число Th+NK/ мкл p1 p2	1028±93,4	771±54,3 < 0,01	421±24,8 < 0,001	442±44,7 < 0,001
% ЛТА по отношению к Th+NK p1 p2	27,6±2,9	14,8±1,6 < 0,001	9,0±1,3 < 0,001	8,6±0,7 < 0,001

Примечание: p1 – достоверность различий между здоровыми и больными, p2 – между больными T₂ и T₃ или T₄.

действию с тромбоцитами. Чем тяжелее протекает заболевание, тем меньшее число лимфоцитов способно присоединять к себе кровяные пластинки.

Таким образом, при раке гортани существенно снижаются адгезивные свойства лимфоцитов, что существенно затрудняет проявление механизмов противоопухолевой защиты. Этот функциональный показатель может быть результатом развития как Т-клеточного иммунодефицита, так и феномена лейкоцитарной депрессии, который часто сопровождает тяжелое течение заболевания [2, 13].

Вместе с тем, исследованиями, проведенными в нашей лаборатории, установлено, что способностью присоединять к себе тромбоциты обладают лишь клетки, несущие маркеры CD4⁺ (Т-хелперы – Th), а также CD16⁺ (NK-лимфоциты), в случае активации их IL-2 [4, 5, 18, 32, 35, 36, 37].

Нами установлено, что у больных раком гортани значительно снижено относительное и абсолютное число Th, а также Th совместно с NK-клетками, способными присоединять к себе тромбоциты. Эти нарушения более выражены при раке гортани T₃ и T₄.

В связи с тем, что способность лимфоцитов образовывать агрегаты с кровяными пластинками возрастает под воздействием IL-2, мы решили проследить степень экспрессии рецептора данного цитокина (табл. 4).

Как следует из полученных данных, при раке гортани на лимфоцитах значительно усиливается экспрессия рецепторов к IL-2 (CD25⁺).

Как же могут быть расценены наши наблюдения?

Не вызывает сомнений, что тромбоциты играют чрезвычайно важную роль не только в метастазировании злокачественных опухолей, но и в «выборе» места, наиболее благоприятного для жизни

ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ ЛИМФОЦИТОВ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОР К IL-2 (CD25⁺) У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ (M±m)

Наблюдаемые группы	n	Количество лимфоцитов с маркером CD25 ⁺ , %
Здоровые люди	10	18,5±3,2
Рак гортани (стадии)		
T ₂	3	29,6±3,4 p < 0,05
T ₃	6	38,8±4,2 p < 0,01
T ₄	6	32,4±2,9 p < 0,05

Примечание: p – достоверность различий по сравнению со здоровыми людьми.

опухолевых клеток [1, 9, 11, 31]. Gasic et al. еще в 1968 году в эксперименте показали, что присутствие тромбоцитов необходимо для метастазирования опухолевых клеток. Оказалось, что при инъекции опухолевых клеток в хвостовую вену можно обнаружить метастазы в легких. Если же у крыс предварительно вызывалась выраженная тромбоцитопения, то инъекции опухолевых клеток не приводили к появлению метастазов в легких. Введение таким животным тромбоцитов человека и последующая инъекция опухолевых клеток всегда сопровождалась возникновением метастазов [27].

G. Lugassy et al. [31] указывают на следующие механизмы, приводящие к развитию данного феномена.

При опухолевом процессе активируются как тромбоциты, так и раковые клетки. Ведущим индуктором при этом выступает тромбин. Активированные кровяные пластинки генерируют тромбин на своей поверхности, что может стимулировать тромбоцитарно-опухолевую адгезию, а также адгезию тромбоцитов и опухолевых клеток к эндотелию. Все это в конечном итоге сопровождается ростом опухоли и метастазами. Опухолевые клетки сами способны вызывать генерацию тромбина, вследствие продукции опухоль-зависимого тканевого фактора (так называемого ракового прокоагулянта – РП), который в условиях нормы не экспрессируется эпителиальными клетками [1, 11, 17]. Тромбин-активированные тромбоциты повышают экспрессию GP IIb/IIIa, vWF, P-селектина и других адгезивных молекул, таких как фибронектин. Тромбин-активированные опухолевые клетки увеличивают свою адгезию к эндотелиальным клеткам. Активация PAR-1 тромбин-PAR-1-активирующим пептидом (TRAP) усиливает процесс метастазирования в эксперименте, независимо от способности раковых клеток прилипать к тромбоцитам. В то же время, тромбоциты, соединенные с поверхностью опухолевых клеток, способствуют их выживаемости в циркуляторном русле. При этом тромбоцитарно-опухолевые эмболы индуцируют ишемическое повреждение эндотелия, ведущее к повышению адгезивных свойств эндотелиальных клеток. Активированные тромбоциты в близком контакте с опухолевыми клетками секретируют соединения, способные повышать проницаемость сосудистой стенки, и тем самым облегчают опухолевую инвазию. Считают также, что кровяные пластинки могут поддерживать рост метастатических очагов, так как являются источниками ростковых факторов, в частности, усиливающих ангиогенез, ведущий к новому метастазированию опухоли [29, 30].

Вместе с тем, существует и иной аспект указанной проблемы.

В настоящее время не вызывает сомнений, что злокачественные новообразования являются иммунозависимой патологией, при которой развивается целый каскад защитных клеточно-гуморальных реакций и в которых принимают участие кровяные пластинки. Мы считаем, что их роль в противоопухолевой защите может быть следующей. Во-первых, активированные тромбоциты принимают участие в гемостазе [1, 9, 10, 22, 34]. Гиперкоагуляция, развивающаяся при опухолевом росте, ведет к тромбированию сосудов, питающих раковые клетки. Индукторами тромбообразования являются активированные тромбоциты и тканевой фактор, экспрессируемый эндотелиальными клетками, моноцитами и макрофагами в ответ на действие IL-1 и TNF α [2, 28], а также РП, продуцируемый опухолевыми клетками [1, 9, 11, 17, 31]. Полагают, что последний способствует маскировке злокачественных клеток и тем самым препятствует их выживанию, поскольку усиливает адгезию к ним тромбоцитов.

Однако эти реакции могут усиливаться следующим образом. Известно, что тромбоциты, являясь вспомогательным звеном, принимают непосредственное участие в реакциях клеточного иммунитета [10]. Наряду с высокой адгезивной способностью к опухолевым клеткам, они стимулируют экспрессию HLA I класса и тем самым усиливают механизмы клеточного иммунитета, осуществляемого Т-лимфоцитами хелперами, ЦТЛ и макрофагами [22]. Амплификация клеточных реакций сопровождается высокой продукцией IL-2. Одновременно под воздействием IL-2 увеличивается лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия [4, 5, 18, 36, 37], направленная на миграцию Т-клеток в опухолевый очаг. Увеличение экспрессии рецептора IL-2 у больных раком гортани, установленное в наших исследованиях, подтверждает высказанные представления.

Известно, что одним из механизмов инвазии и метастазирования является разрушение базальной мембраны, которая окружает опухоль, и внеклеточного матрикса, ассоциированного с опухолью протеазами. Последние также способствуют неоангиогенезу, усиливая тем самым питание опухоли. Одно из центральных мест в протеолитических реакциях, протекающих в опухолевых тканях, занимают активаторы плазминогена и плазмин [7, 8]. Плазмин разрушает компоненты опухолевой стромы, а также активирует металлопротеиназы, в частности, коллагеназу IV, расщепляющую коллаген и другие компоненты базальной мембраны, что и способствует метастазированию и инвазии опухолей.

В активации плазминогена принимают участие как урокиназный (u-PA), так и тканевой (t-PA) активаторы плазминогена. Но если u-PA, способствуя образованию плазмина, усиливает процессы метастазирования, то t-PA приводит не только к образованию плазмина, но и к разрушению опухолевых клеток, а также к защите окружающих тканей от разрастания опухоли [7, 8].

Кровяные пластинки в своем составе содержат более 700 различных белков, из которых более 400 пока еще не идентифицированы [22]. Среди этих соединений имеются u-PA, t-PA и ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 (PAI-1 и PAI-2) типов, а также α 2-антиплазмин, α 2-макроглобулин и α 1-антитрипсин, препятствующие образованию плазмина. Кроме того, в тромбоцитах содержится целый отряд протеолитических ферментов, способных разрушать мембрану раковых клеток. Если в процессе высвобождения тромбоцитов будет преобладать выделение t-PA и комплекса ингибиторов, связывающих плазмин, то это может препятствовать развитию онкологического процесса.

Вместе с тем, известно, что основная роль в удалении из организма чужеродных эндогенных клеток принадлежит триаде: макрофаги – NK-клетки – антигенспецифические цитотоксические Т-лимфоциты. Эти компоненты работают в теснейшей взаимосвязи между собой и выполняют функции контроля над постоянством внутренней среды организма [20, 21, 23].

Но клетки рака гортани являются иммуногенетически зависимыми опухолями, при которых опухоль-инфильтрирующие лимфоциты состоят в значительной степени из клеток с поверхностными маркерами CD4⁺ (среди которых Th1 и Th2), CD8⁺ и в меньшей степени из макрофагов, В-лимфоцитов и др. [39].

Но как же проникают иммунокомпетентные клетки в ткани, пораженные опухолевым процессом? Известно, что лимфоциты не содержат в своем составе актинмиозинового комплекса и не способны к самостоятельному передвижению в тканях.

Мы считаем, что эту функцию берут на себя тромбоциты. Доставляя лимфоциты, в том числе Th1 и Th2, а также NK-клетки (а возможно, и ЦТЛ) к месту патологического процесса, кровяные пластинки должны способствовать уничтожению опухоли.

И вместе с тем, до сих пор остается загадкой, является «бедой» или «благом» уменьшение числа ЛТА в кровотоке при злокачественном росте. Ведь основное назначение этих клеток заключается в том, чтобы на месте патологического процесса проявлять свои защитные функции. Не исключено, что уменьшение ЛТА в кровотоке

связано с тем, что большинство таких конгломератов, попадая в лимфу, переносится к опухолевой ткани и выполняет там свои специфические функции. На вопрос: «беда или благо — уменьшение числа ЛТА в циркулирующей крови при опухолевом процессе» — мы постараемся ответить в последующих наших сообщениях.

Список литературы

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Тлепушков И.К., Цыб А.Ф. Рак и тромбоз. — Москва-Обнинск, 2001. — 154 с.
2. Витковский Ю.А. Цитокины в регуляции системы гемостаза: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Чита, 1997. — 40 с.
3. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. — 1999. — №4. — С. 35-37.
4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Медицинская иммунология. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 135-136.
5. Витковский Ю.А., Солпов А.В. Влияние интерлейкина-2 на бластную трансформацию лимфоцитов *in vitro* // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. Сборник научно-практических трудов. Выпуск 2. — Чита, 1998. — С. 134-135.
6. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Мед. иммунология. — 2006. — № 5-6. — С. 745-752.
7. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 в опухолях человека // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 2001. — № 1. — С. 81-87.
8. Герштейн Е.С., Талаева Ш.Ж., Сандыбаев М.Н., Кушлинский Н.Е. Клиническая роль системы активации плазминогена в опухолях человека. // Молекуляр. медицина. — 2007. — № 1. — С. 4-8.
9. Зубаиров Д.А. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань, 2000. — 368 с.
10. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. — М.: Медицина, 1989. — 320 с.
11. Кузник Б.И., Михайлов В.Д., Альфонсов В.В. Тромбогеморрагический синдром в онкогинекологии. — Томск: Изд-во Томского университета, 1983. — 168 с.
12. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Витковский Ю.А., Пинелис И.С., Абдулаев Р.А., Сулим Н.И. Пептидные биорегуляторы. Применение в хирургии, травматологии, стоматологии и онкологии. — М.: Вузовская книга, 2004. — 400 с.
13. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2005. — № 2. — С. 3-16.
14. Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Иммуноterapia при злокачественных новообразованиях. — М.: Медицина, 1999. — 136 с.
15. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. — 2004. — № 10. — С. 3-9.
16. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 3. — С. 9-17.
17. Скипетров В.П., Власов А.П., Голышенков С.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбогеморрагический синдром в хирургии. — Саранск, 1999. — 230 с.
18. Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2002. — № 1. — С. 34-36.
19. Солпов А.В. Механизмы лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Чита, 2005. — 24 с.
20. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. — М.: ВИНТИ РАН, 2001. — 223 с.
21. Хаитов Р.М., Минько В.М., Ярилин А.А. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие или ингибирующие клетки иммунной системы // Успехи соврем. биол. — 2005. — № 4. — С. 348-359.
22. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. — С.-Петербург, 2000. — 224 с.
23. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 720 с.
24. An W. Comparative study on cytotoxicity of lymphocytes from different tissues in laryngeal cancer // Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi (China). — 1993. — Vol. 28(5). — P. 292-294, 314-315.
25. Gasic G.J., Gasic T.B., Galanti N., Twardy D.J. Platelet tumor cell interaction in mice // Int. J. Cancer. — 2003. — Vol. 11. — P. 704-718.
26. Gonzalez F.M., Vargas J.A., Gea-Banacloche J.C. Functional and phenotypic analysis of T-lymphocytes in laryngeal carcinoma // Acta Otolaryngol. — 1994. — Vol. 114, N 6. — P. 663-668.
27. Karpatkin S., Ambrogo C., Pearlstein E. Lack of effect of prostaglandin I₂ on the development of pulmonary metastases in mice following intravenous injection of CT26 colon carcinoma // Cancer Res. — 1984. — Vol. 84. — P. 3880-3883.
28. Kuznik B.I., Tsibikov N.N. Cytokines, immunoglobulins and hemostasis // Hematol. Rev. — 1996. — Vol. 7, Part 2. — P. 43-70.

29. Li J.J., Huang Y.Q., Basch R., Karpatkin S. Thrombin induces the release of angiopoietin-1 from platelets // *J. Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 85. – P. 204-206.
30. Liekens S., De Clerco E., Neyts E. Angiogenesis: regulators and clinical applications // *Biochem. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 61. – P. 253-270.
31. Lugassy G., Falanga A., Kakkar A.K., Rickles F.A. Thrombosis and cancer. – London and New York.: MD Martin Dunitz, 2004. – 230 p.
32. Solpov A., Kuznik B., Vitkovsky Yu., Yedelev D. Influence of interleukin 4 and 10 on haemostasis // *J. Thromb. Haemost. (Suppl.)*, Abstr. XVII Congress of the ISTH. Washington D.C. – August 14-21, 1999. – P. 110.
33. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Yu., Kuznik B. Platelets enhance CD4⁺ lymphocyte adhesion to extracellular matrix: role of CD40 ligand and P-selectin glycoprotein ligand // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2004. – № 4. – С. 25-27.
34. Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets: signaling cells in the immune continuum // *Trends Immunol.* – 2004. – Vol. 25, N 9. – P. 489-495.
35. Vitkovsky Yu., Ilynykh L., Solpov A., Kuznik B. Lymphocyte-platelet adhesion in IL-2 therapy of patient with laryngeal carcinoma // *J. Leukoc. Biol. (Suppl.)* – 2001. – P. 66.
36. Vitkovsky Yu., Kuznik B., Solpov A. Role of interleukin-2 in lymphocytes rosette formation with platelet // *Platelets 2000 Symposium.* – 18-22 May 2000, Ma'ale Hachamisha, Israel. – P. 32.
37. Vitkovsky Yu., Solpov A., Kuznik B. Interleukin 2 influence on platelet-lymphocyte adhesion // *J. Thromb. Haemost. (Suppl.)*, Abstr. XVII Congress of the ISTH. Washington D.C. – August 14-21, 1999. – P. 141-142.
38. Vitkovsky Yu., Ilynykh L. Lymphocyte-platelet adhesion in patients with laryngeal carcinoma // *J. Thromb. Haemost. (Suppl.)* – 2001. – P. 3460.
39. Vitolo D., Gallo A., Ciocci L., Cicerone E., Baroni C.D. Interleukin-12 related cytokine gene expression at a tissue level in carcinomas of the larynx // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2000. – Vol. 257, N 5. – P. 290-294.

*поступила в редакцию 04.05.2007
отправлена на доработку 20.08.2007
принята к печати 22.08.2007*