

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ

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

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Резюме. В работе приводятся сведения литературы и результаты собственных исследований авторов по взаимодействию лимфоцитов и тромбоцитов. Показано, что адгезия кровяных пластинок к лимфоцитам является надёжным и высокоинформативным тестом, дающим представление о состоянии иммунитета и системы гемостаза. Значительный раздел работы посвящен роли адгезивных молекул и цитокинов в регуляции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии.

Представлены работы последних лет по использованию антиадгезивных молекул в лечении различных заболеваний, сопровождающихся развитием тромбоэмболических заболеваний.

Ключевые слова: лимфоциты, тромбоциты, адгезивные молекулы, цитокины.

Vitkovsky Yu.A., Kuznick B.I., Solpov A.V.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF LYMPHOCYTE-TO-PLATELET ADHERENCE

Abstract. The data from literature and own results of the authors are presented in the article, concerning interactions between lymphocytes and platelets. It was demonstrated that the adherence of blood platelets to lymphocytes seems to be a reliable and highly informative test, which provides data on the state of immunity and haemostatic system. Sufficient section of this article deals with a role of adhesion molecules and cytokines in regulation of the lymphocyte-to-platelet adherence.

Recent works are presented about implementation of anti-adhesive molecules into treatment of various diseases that are accompanied by development of thromboembolic diseases. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 5-6, pp 745-753)

Адгезия – жизненно необходимый процесс. Она не только создает контакт между клетками, но и обеспечивает целостность тканей, способствует миграции лейкоцитов и принимает участие в иммунном ответе. Между тем главной функцией адгезивных молекул является обеспечение контакта между клетками. В то же время эти молекулы при контакте клеток между собой проводят дополнительный стимулирующий сигнал, передающийся в 2-х направлениях: 1) внутрь клетки через рецептор при его взаимодействии с лигандом, благодаря чему может наступать

пролиферация клетки и секреция цитокинов; 2) сигнал может передаваться изнутри клетки и, вызывая конформационные изменения самого адгезивного рецептора, повышать его сродство к лиганду. Более того, модулирующие сигналы при адгезии способны получать оба партнера: клетка, несущая рецептор, и клетка, содержащая его лиганд.

Известно, что кровяные пластинки не только являются участниками гемостаза, но и имеют непосредственное отношение к врожденному и адаптивному иммунитету, протеканию воспалительных реакций, регенерации и репарации повреждённых тканей [1, 2, 14, 16, 20, 30]. Эти свойства связаны с наличием значительного числа биологически активных соединений, синтезируемых и секретируемых кровяными пластинками, а также с их способностью вступать непосредственно в контакт с эндотелиальными клетками, гранулоцитами, моноцитами, лимфоцитами и эритроцитами.

Адрес для переписки:

Витковский Юрий Антонович, ГОУ ВПО
Читинская государственная медицинская
академия, г. Чита, 672090, ул. Горького, д.39-А.
Тел./факс (3022) 32-30-58.
E-mail: yuovitkovsky@rambler.ru

Взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами являются важными звеньями механизмов, обеспечивающих миграцию лейкоцитов в зону повреждения и развития там иммунных и репаративных процессов. В настоящее время установлено, что тромбоциты могут адгезировать к нейтрофилам, эозинофилам, моноцитам и лимфоцитам.

Наше внимание привлекли лимфоциты, как основные участники адаптивного клеточного и гуморального иммунитета. В исследованиях мы попытались ответить на вопрос, какую роль играет лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и как этот тест может быть использован в клинике, при лечении иммуностимулирующими и иммуномодулирующими препаратами различных заболеваний.

Нами установлено, что лимфоциты способны образовывать агрегаты с тромбоцитами (лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, или ЛТА) (рис. 1). В общем пуле лимфоцитов у здоровых людей обнаружено в среднем $14 \pm 1\%$ ЛТА. Оказалось, что с кровяными пластинками агрегаты образуют Т-лимфоциты, несущие маркеры $CD3^+$ и $CD4^+$ (Т-хелперы, Th), а также клетки $CD16^+$ (NK-лимфоциты) [6, 7, 8, 17, 24, 25].

После инкубации лимфоцитов с IL-2 число ЛТА повышалось более чем в 4 раза. Предварительная

инкубация лимфоцитов с моноклональными Ат против IL-2 полностью устраняет способность образовывать ЛТА для NK-лимфоцитов и значительно тормозит эту функцию у Th. Следовательно, IL-2 является индуктором взаимодействия тромбоцитов и лимфоцитов с маркерами $CD4^+$ и $CD16^+$ [9, 24, 25, 45, 46, 48].

Инкубация цельной крови здоровых людей с IL-1 β в 2,5 раза повышает число ЛТА, тогда как IL-8 и TNF α не изменяют способности лимфоцитов осуществлять взаимосвязь с кровяными пластинками [4, 7, 17]. Особенно резко повышается адгезия тромбоцитов к лимфоцитам в условиях тока жидкости на экстрацеллюлярном матриксе IL-16 [24, 25].

В отличие от IL-1 β , IL-2 и IL-16, противовоспалительные цитокины – IL-4, IL-10, а также IFN γ существенно ингибируют лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию [6, 25, 45, 49].

В основе взаимодействия лимфоцитов и тромбоцитов лежат иные механизмы адгезии, чем к коллагену, фактору фон Виллебранда (vWF) и фибриногену. Так, блокада антителами GP IIb/IIIa не нарушает образование ЛТА. Предварительная инкубация лимфоцитов с моноклональными антителами (MкАт) против ICAM-1 практически полностью ус-



Рис. 1. Спонтанная лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия. Ув. $\times 1350$.

СТРУКТУРА ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫХ «МОСТОВ»

Тромбоциты	Лиганды	Лимфоциты
$\alpha IIb/\beta 3$	фибриноген	$\alpha M/\beta 2$ (Mac-1)
$\alpha 2/\beta 1$	коллаген	$\alpha 1/\beta 1$, $\alpha 2/\beta 1$
$\alpha 5/\beta 1$	фибронектин	$\alpha 4/\beta 1$, $\alpha 5/\beta 1$
CD40/CD40L	-	CD40L/CD40
P-selectin	-	PSGL-1
$\alpha IIb/\beta 3$	Фибриноген (?)	ICAM-1

траняет способность этих клеток вступать в контакт с тромбоцитами [17, 24, 25, 45, 46]. Следовательно, клеточными поверхностными молекулами, участвующими в феномене ЛТА, являются ICAM-1, экспрессируемые субпопуляциями лимфоцитов, несущих маркеры CD3⁺ и CD4⁺. Взаимодействие этого лиганда способно усиливать экспрессию молекул CD4⁺ и CD16⁺ и тем самым повышать чувствительность Th к молекуле VLA-4, а NK-клеток к VLA-5 и к фибронектину [25, 45].

В то же время лигандом лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии на экстрацеллюлярном матриксе (рис. 3, 4) выступают не только молекулы ICAM-1. Механизм ЛТА включает в себя образование интегриновых и неинтегриновых мостов, таких как $\alpha_{\text{IIb}}/\beta_3$ - и β_1 -связанные интегрины, Р-селектин – PSGL и CD40 – CD40L [24, 25].

Активация тромбоцитов способствует усилению феномена ЛТА. Наиболее выражено повышают ЛТА коллаген и АДФ. Другие агонисты (PAF, адреналин, арахидоновая кислота) не оказывают существенного влияния на способность тромбоцитов прилипать к лимфоцитам [25].

ЛТА является чрезвычайно объективным тестом, характеризующим как состояние иммунитета, так и гемостаза. При различных патологических процессах, в том числе сопровождающихся развитием вторичных иммунодефицитов и хронического ДВС, сдвиги ЛТА протекают в 2 фазы. Вначале число ЛТА увеличивается (иногда в 2-3 раза), а по мере развития заболевания резко снижается. Такая динамика ЛТА отмечается при инфекционных и воспалительных заболеваниях, сахарном диабете и других. По всей видимости, это связано с уходом коагратов в ткани. В частности, при перитоните в лимфе можно обнаружить значительное число лимфоцитов, окруженных со всех сторон тромбоцитами (рис. 2).

Следует отметить, что исследование ЛТА зачастую не только позволяет прогнозировать течение патологического процесса, но и своевременно отменять иммуномодулирующие препараты [17, 25].

Для чего же требуется взаимодействие тромбоцитов и лимфоцитов?

Известно, что в нормальных условиях в общем кровотоке лимфоциты находятся в спокойном состоянии и на их поверхности экспрессируется лишь небольшое число молекул адгезии, необходимых для выхода этих клеток за пределы сосудистого русла в области венул с высоким эндотелием (адрессинов). Следовательно, интактные лимфоциты в физиологических условиях обладают низкой адгезивной способностью. Кроме того, клетки постоянно испытывают влияние напряжения сдвига и не могут адгезировать к участку повреждения в крупных сосудах.

При повреждении тканей и сосудистой стенки нарушается целостность эндотелия и тем самым затрудняется экспрессия большинства молекул адгезии, в результате чего в зоне травмы страдает кооперация и миграция клеток. В связи со сказанным, значительно расширяются функции тромбоцитов. В частности, благодаря ЛТА лимфоциты, контактирующие с кровяными пластинками, адгезированными к субэндотелию, могут вступать во взаимодействие с коллагеновыми волокнами. Более того, кровяные пластинки, адгезированные на коллагене, снижают реакцию лимфоцитов на эти волокна как на Ag, и тем самым проявляют супрессивные свойства. Одновременно тромбоциты отчасти компенсируют недостающую антигенпрезентирующую функцию, утраченную в связи с повреждением эндотелия. При этом контакт лимфоцитов с кровяными пластинками усиливается за счёт высвобождающегося из тромбоцитов IL-1, стимулирующего функцию Th₁. Под воздействием IL-1 индуцируется секреция IL-2, стиму-

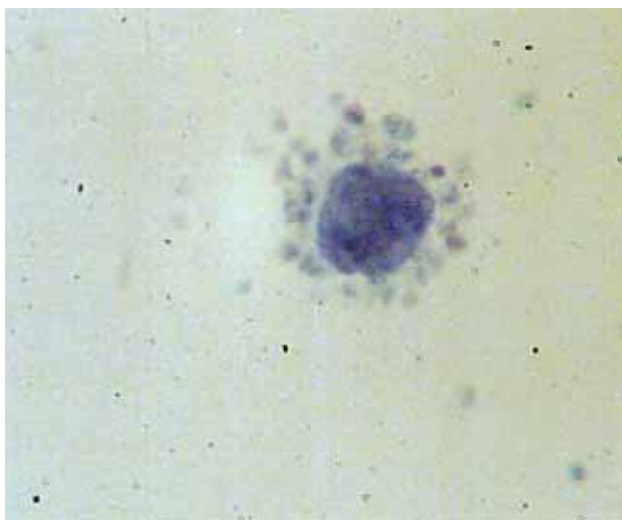


Рис.2. Стимулированная лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия. Ув. $\times 1350$.

лирующего Th₂ и NK-клетки. При этом IL-2 является специфическим индуктором экспрессии ICAM-1, рецептор к которой располагается на мембране лимфоцита [10, 11, 22, 23, 26, 31].

Известно, что лимфоциты не содержат актомиозинового комплекса и не способны самостоятельно проходить через повреждённую сосудистую стенку в ткани, где они выполняют свою основную функцию – участие в клеточном и гуморальном иммунитете. Перейти в очаг повреждения им помогают кровяные пластинки, содержащие весь комплекс сократительных белков и способные самостоятельно передвигаться и «тащить» за собой лимфоциты в зону распространения патологического процесса.

Следовательно, активированные лимфоциты усиленно адгезируют тромбоциты и, благодаря ретрак-

ции последних, продвигаются далее через повреждённую стенку сосудов вглубь травмированного участка. При этом кровяные пластинки влияют на трофику и репарацию тканей, секретировав в окружающую среду ростковые факторы.

Не подлежит сомнению, что гемостатические реакции развиваются значительно быстрее (секунды и минуты), чем иммунные (дни) и тем самым должны являться иницирующими в очаге повреждения. В первую очередь на обнаженные коллагеновые волокна прилипают тромбоциты с участием адгезивных молекул, общих с лейкоцитами, обеспечивая первичный гемостаз и запуская проферментно-ферментный каскад свертывания крови. При этом из тромбоцитов высвобождаются соединения, усиливающие гемостаз и активирующие фибринолиз [1, 2, 15, 16, 30].

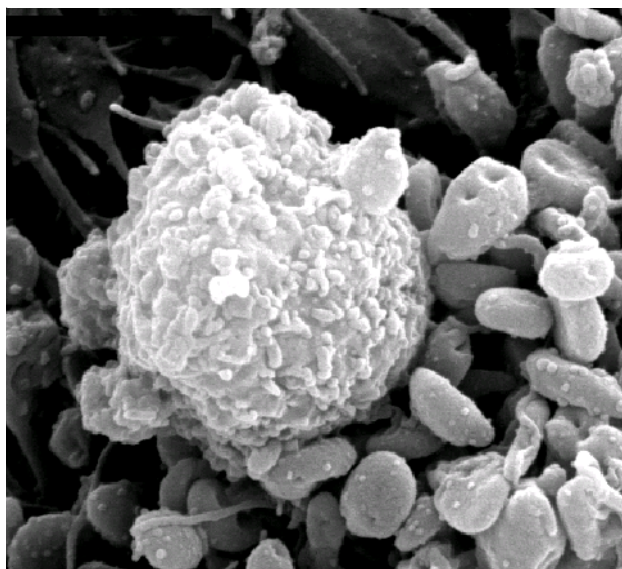


Рис. 3. Единичный Т-лимфоцит, контактирующий с тромбоцитами на поверхности экстрацеллюлярного матрикса. Электронограмма. Ув. $\times 10000$.

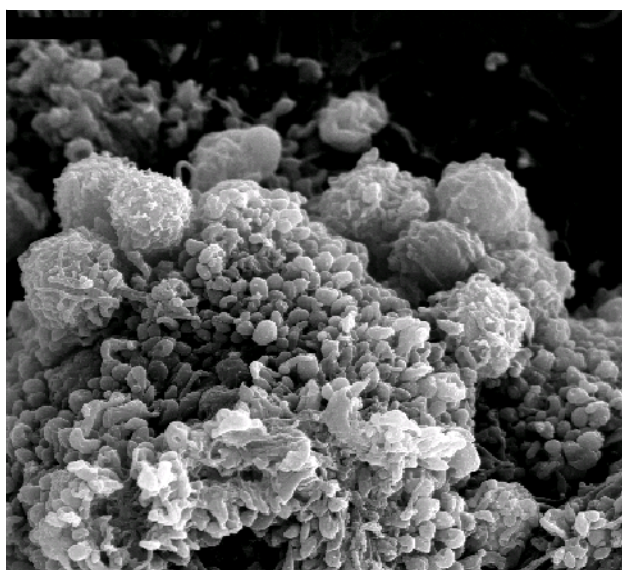


Рис. 4. Лимфоцитарно-тромбоцитарный кластер на поверхности экстрацеллюлярного матрикса. Электронограмма. Ув. $\times 10000$.

Следует отметить, что феномен взаимосвязи лимфоцитов и тромбоцитов открыт и детально исследован профессором Ю.А. Витковским и его сотрудниками на кафедре нормальной физиологии Читинской медицинской академии. Вот почему реакцию ЛТА мы [Кузник Б.И., Солпов А.В.] рекомендуем назвать **феноменом Витковского**.

Особо важную роль играет адгезия тромбоцитов к лимфоцитам в очаге воспаления. Адгезированные к травмированной сосудистой стенке активированные тромбоциты образуют связующий мост с лейкоцитами и таким образом привлекают их в зону повреждения, где они выполняют свои наиважнейшие функции.

Известно, что в α -гранулах тромбоцитов содержатся фактор P_4 , β -тромбомодулин (β -Tm), фактор, регулирующий активацию Т-клеток – RANTES (regulation upon activation normal T-cell expressed and presumably expressed), макрофагальный воспалительный пептид-1 α (MIP-1 α , macrophage inflammatory protein-1 α) [30]. Фактор P_4 является хемоаттрактантом для нейтрофилов, моноцитов и фибробластов. Он индуцирует высвобождение гистамина базофилами, а также стимулирует адгезию эозинофилов. Посредством P_4 усиливается адгезия нейтрофилов к нестимулированному эндотелию и высвобождение содержимого вторичных гранул [34]. В то же время белок β -Tm способствует ингибции деятельности нейтрофилов [32]. Представитель класса хемокинов RANTES индуцирует высвобождение гистамина базофилами и секрецию катионных белков эозинофилами [48]. Кроме того, RANTES содействует выходу моноцитов из общей циркуляции и их стойкой адгезии к активированному эндотелию. MIP-1 α , как и RANTES, влияет на высвобождение гистамина базофилами и является хемоаттрактантом для лимфоцитов CD8⁺ [39]. В дополнение ко всему MIP-1 α и RANTES оказывают непосредственное влияние на кровяные пластинки, повышая их агрегацию и ускоряя высвобождение содержимого гранул [39, 41], что приводит к развитию гиперкоагуляции.

Тромбоцитарные α -гранулы содержат значительную концентрацию IgG, IgM, IgA и IgE, которые способны выделяться в окружающую среду при стимуляции кровяных пластинок [14, 30, 41, 47].

В тромбоцитах находится фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF – vascular endothelial growth factor), высвобождаемый в процессе их агрегации. VEGF стимулирует выход белков плазмы за пределы сосудистого русла и тем самым вызывает отек [46]. Более того, VEGF поддерживает образование раневой жидкости и инициирует ангиогенез в стадии заживления раны. Тромбоцитарный фактор роста – PDGF (platelet derived growth factor) является хемоаттрактантом для нейтрофилов и моноцитов и контролирует пролиферацию фибробластов и гладких мышечных клеток [30].

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β – transforming growth factor β) влияет на заживление ран, начиная с ранних этапов воспаления и заканчивая восстановлением экстрацеллюлярного матрикса. TGF- β усиливает хемотаксис и активацию нейтрофилов и моноцитов, а на более поздних стадиях – угнетает воспалительную реакцию. Ростковый фактор фибробластов (FGF – fibroblast growth factor) усиливает хемотаксис нейтрофилов. Он также стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и совместно с ангиопоэтином и VEGF обеспечивает ангиогенез. Ангиопоэтин высвобождается стимулированными тромбоцитами и стабилизирует пролиферацию эндотелиальных клеток [42]. Эпидермальный фактор роста (EGF – epidermal growth factor) участвует в развитии фибробластов и эпителиальных клеток в процессе формирования грануляционной ткани.

Представленные факты говорят о том, что тромбоциты посредством высвобождения содержимого α -гранул выполняют центральную регуляторную роль на всех стадиях воспаления и последующего заживления раневой поверхности.

В то же время медиаторы, секретируемые из плотных гранул, ограничивают начальную фазу воспаления. Так, АДФ увеличивает агонист-индуцированную кислородную реакцию в нейтрофилах, а серотонин повышает сосудистую проницаемость. Гистамин, участвующий в регуляции проницаемости эндотелия, также способен увеличивать продукцию супероксид-ионов макрофагами.

Стимулированные тромбоциты синтезируют и секретируют эйкозаноиды, являющиеся продуктами метаболизма арахидоновой кислоты и образуемые при участии циклооксигеназы. К ним относятся вазоконстрикторы TxA₂ и P_gF_{2 α} и вазодилатор P_gE₂, одновременно являющийся модулятором боли. 12-гидроксиэйкозатриеновая кислота (12-НЕТЕ) служит хемоаттрактантом для эозинофилов. Кроме того, кровяные пластинки при стимуляции могут синтезировать пептидные медиаторы и, в частности, провоспалительный цитокин IL-1 β [1-3, 14, 30, 36].

В настоящее время невозможно ответить на вопрос, в какой последовательности происходит выделение различных биологически активных соединений при активации тромбоцитов и их контакте с лимфоцитами. В то же время эти реакции осуществляются в организме как в условиях нормы, так и патологии.

Не вызывает сомнения, что выделение тканевого фактора, являющегося мощным триггером внутрисосудистого свёртывания крови, происходит наиболее интенсивно в месте возникновения патологического очага, где наблюдается разрушение тканей [1, 2]. Мы хотим напомнить, что провоспалительные цитокины оказывают влияние на иммунокомпетентные клетки и макрофаги пре-

имущественно местно [10, 11, 22, 23, 26, 27, 31]. При этом должна происходить секреция тканевого фактора и других прокоагулянтов макрофагами сначала в тканевую жидкость, затем в лимфу и, наконец, в кровь [15]. Но и тканевая жидкость и лимфа содержат все без исключения факторы свёртывания крови. Наши наблюдения [15, 16, 40, 41], а также исследования Ю.М. Левина [18, 19], свидетельствуют о том, что при ДВС-синдроме наблюдается свёртывание не только крови, но и лимфы. Более того, нарушение циркуляции лимфы при развитии ДВС при многих заболеваниях должно предшествовать внутрисосудистому свёртыванию крови [14, 15, 17]

Затухание воспалительных реакций связано с повышением в патологическом очаге и крови противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, продуцируемых Th₂. Увеличение уровня IL-4 и IL-10 сопровождается уменьшением ЛТА и, следовательно, прекращением миграции иммунных клеток в очаг повреждения. В свою очередь IL-4 и IL-10 тормозят деятельность Th₁, являющихся продуцентами IL-2. Их действие позволяет регулировать, а в финале и разорвать миграционный поток лимфоцитов в месте развития воспалительной реакции. Одновременно с этим IL-4 и IL-10, замедляя свёртываемость крови и стимулируя фибринолиз, устраняют гиперкоагуляцию [3, 4, 5, 45, 49, 51].

В заключение нам хочется обратить внимание на новые направления терапии ДВС и тромбоэмболических осложнений. За последние годы в эксперименте и клинике показано, что инфузия анти-P-селективных антител, рекомбинантного иммуноглобулина PSGL-1, как и низкомолекулярных ингибиторов связывания P-sel с PSGL-1, приводит к хорошему терапевтическому эффекту при артериальных тромбозах и тромбозах глубоких вен, тромботическом гломерулонефрите, инсульте и других тромботических заболеваниях [33, 40, 41]. Более того, ингибиторы селектинов способствуют тромболизису и предупреждают развитие окклюзии сосудов. Терапия с использованием рекомбинантного иммуноглобулина, связывающего PSGL-1, уменьшает образование микровезикул, несущих TF, и тем самым ограничивает внутрисосудистое свёртывание крови [37, 39, 43].

Все представленные данные свидетельствуют о том, что лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия является общебиологическим процессом. Её роль в условиях нормы пока еще недостаточно изучена. В то же время при различных патологических состояниях образующиеся лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты принимают непосредственное участие в протекании местных иммунологических и гемостатических реакций, а также репаративных процессах, направленных на восстановление повреждённых тканей.

Список литературы

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. Физиология системы гемостаза. М.: Медицина, 1995. - 245 с.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Вестник гематол. - 2005.- № 2. - С. 5-14.
3. Витковский Ю.А. Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза. Автореф. дисс.... докт. мед. наук. - Чита. - 1997. - 40 с.
4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Влияние интерлейкина-1 на способность лимфоцитов выделять факторы, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2002. - Т. 88. - № 4. - С. 468-475.
5. Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Влияние свертывания крови и фибринолиза на содержание субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2001. - № 4. - С. 21-23.
6. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Еделев Д.А., Солпов А.В. Блокировка интерлейкинов 4 и 10 изменяет гемостатические свойства лимфоцитов // Иммунология. - 1999. - № 5. - С. 20-23.
7. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. - 1999. - № 4. - С. 35-37.
8. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Медицинская иммунология. - 2002. - Т. 4, - № 2. - С. 135-136.
9. 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.
10. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. - Киев: Наукова думка. - 1998. - 315 с.
11. Галактионов В.Г. Иммунология. - М. Academia. - 2004. - 520 с.
12. Зубаиров Д.А. Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования. - Казань, 2000. - 68 с.
13. Зубова С.Г., Акулов В.Б. Роль молекул адгезии в процессе распознавания чужеродных и трансформированных клеток макрофагами млекопитающих // Успехи совр. биол. - 2001. - № 1. - С. 59-66.
14. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина, 1989. - 320 с.
15. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Маложик Л.П. и др. Кровь, лимфа, тканевая жидкость, клетка – основные компоненты ДВС-синдрома // Матер. междунар. симпозиума «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». Тюмень. - 2005. - С. 246-249.

16. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Витковский Ю.А. и др. Пептидные биорегуляторы. Применение в хирургии, травматологии, стоматологии и онкологии. – М.: Вузовская книга, 2004. - 400 с.
17. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2005. - № 2. - С. 3-16.
18. Левин Ю.М. Эндоэкологическая медицина. М. Медицина, 2000. - 343 с.
19. Левин Ю.М. Основы общеклинической лимфологии и эндоэкологии. - М.: Медицина, 2003. - 366 с.
20. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерстве. - М.: Триада X, 2003. - 905 с.
21. Малезик Л.П. Клеточные механизмы регуляции системы гемостаза. Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. - Л., 1985. - 32 с.
22. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. - 2004. - № 10. - С. 3-9.
23. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. - 2002. - № 3. - С. 9-17.
24. Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию // Тромбоз, гемостаз, реология. - 2002. - № 1. - С. 34-36.
25. Солпов А.В. Механизмы лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Чита, 2005. - 24 с.
26. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001. - 223 с.
27. 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.
28. Цыбиков Н.Н. Материалы по взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза в эксперименте. Автореферат дисс. ... доктора мед. наук. - Л., 1984. - 40 с.
29. Цыбиков Н.Н. Мононуклеарные фагоциты – связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом // Успехи физиол. наук. - 1983. - № 4. - С. 114-123.
30. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. - СПб., 2000. - 224 с.
31. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М.: Медицина, 1999. - 720 с.
32. Brandt E., Ludwig A., Petersen F., Flad H.D. Platelet-derived CXC chemokines: old players in new games // Immunol. - 2000. - Vol. 17. - P. 204-216.
33. Dembinska-Kiec A., Zmuda A., Wenhryniewicz O. et al. Selectin-P mediated adherence of platelets to neutrophils is regulated by prostanoids and nitric oxide // Int. J. Tissue React. - 1993. - Vol. 15. - P. 55-64.
34. Dudek A., Nesselova I., Majo K. Platelet factor 4 promotes adhesion of hematopoietic progenitor cells and binds IL-8 // Blood. - 2003. - Vol. 101. - P. 4687-4692.
35. Hack C.E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in infection diseases // Contributions to microbiology. - 2003. - Vol. 10. - P. 19-37.
36. Herd C.M., Page C.P. Pulmonary immune cells in health and disease: platelets // Eur. Respir. J. - 1994. Vol 7. - P. 1145-1160.
37. Ito I., Yuzawa Y., Mizuno M., Nishikawa K., Jomori T., Hotta N., Matsuo S. Effects of a new synthetic selectin blocker in an acute rat thrombotic glomerulonephritis // Am. J. Kidney Dis. - 2001. - No 38. - P. 265-273.
38. Kumar A., Villani M.P., Patel U.K., Keith J.C., Schaub R.G. Recombinant soluble form of PSGL-I accelerates thrombolysis and prevents reocclusion in a porcine model // Circulation. - 1999. - No 99. - P. 1363-1369.
39. Kuna P., Peddigari S.R., Schall T.J., Rucinsky D., Viksman M.Y., Kaplan A.P. RANTES, a monocyte and T-lymphocyte chemotactic cytokine releases histamine from human basophils // J. Immunol. - 1992. - Vol. 149. - P. 636-642.
40. Kuznik B., Tsybikov N., Vitkovsky Yu. Immune mechanisms of the hemostatic system regulation // Thrombosis and Haemostasis, Suppl. Abstracts of XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Florence, Italy. 1997. - P. 111.
41. Kuznik B.I., Tsybikov N.N. Cytokines, Immunoglobulins and Hemostasis // Hematol. Rev. - 1996. - Vol. 7. - Part 2. - P. 43-70.
42. Li J.J., Huang Y.Q., Basch R., Karparkin S. Thrombin induces the release of angiopoietin-1 from platelets // Thrombosis and Haemostasis. - 2001. - Vol. 85. - P. 204-206.
43. Liekens S., De Clerco E., Neyts E. Angiogenesis: regulators and clinical applications // Biochem. Pharmacol. - 2001. - Vol. 61. - P. 253-270.
44. Schmidtke D.W., Diamond S.L. Direct observation of membrane tethers formed during neutrophil attachment to platelets or P-selectin under physiological flow // The Journal of Cell Biology. - 2000. - Vol. 149. - P. 719-729.
45. Solpov A., Kuznik B., Vitkovsky Yu., Yedelev D. Influence of interleukin 4 and 10 on haemostasis // Thrombosis and Haemostasis. Suppl. Abstr. XVII Congress of the ISTH. Washington D.C. August 14-21, - 1999. - P. 110.
46. 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.
47. Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets: signaling cells in the immune continuum // Trends Immunol. - 2004. - Vol. 25(9). - P. 489-495.
48. Vitkovsky Yu., Ilynykh L., Solpov A., Kuznik B. Lymphocyte-platelet adhesion in IL-2 therapy of patient

with laryngeal carcinoma // Journal of Leukocyte Biology. Suppl. - 2001. - P. 66.

49. Vitkovsky Yu., Kuznik B., Solpov A. The blocking of interleukins 4 and 10 changes haemostatic properties of lymphocytes // Abstracts of the 15th International Congress on Thrombosis. October 16-21, 1998. Antalya, Turkey. - 1998. - P. 524.

50. 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.

51. Vitkovsky Yu., Solpov A., Kuznik B. Interleukin 2 influence on platelet-lymphocyte adhesion // Thrombosis and Haemostasis. Suppl. Abstr. XVII Congress of the ISTH. Washington D.C. August 14-21, 1999. - P. 141-142.

поступила в редакцию 19.03.2006

принята к печати 26.04.2006