

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ, ГУМОРАЛЬНЫХ И АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, А ТАКЖЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕМБРАН ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Т. Алимходжаева¹, А.Д. Зикиряходжаев²

¹РОИЦ МЗ Республики Узбекистан, Ташкент; ²ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

THE SPECIFIC FEATURES OF CELLULAR, HUMORAL, AND ACTIVATION MARKERS OF THE IMMUNE SYSTEM AND THE BIOPHYSICAL PARAMETERS OF SUPERFICIAL PERIPHERAL LYMPHOCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

L.T. Alimkhodzhaeva¹, A.D. Zikiryakhodzhaev²

¹Republican Cancer Research Center, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

The specific features of cellular and humoral factors of the immune system, as well as lymphocyte activation markers were studied in patients with breast cancer (BC). The biophysical parameters of superficial peripheral lymphocyte membranes were analyzed in BC patients. The peculiarities of an immune system response were significant T-cell immunodeficiency, CD4⁺ T helper/inducer cell deficiency along with increased CD8⁺ T lymphocyte expression, suppressed immunoregulatory index, imbalanced humoral immunity, activated CD16⁺ and CD56⁺ expression on the natural killer cells, and increased CD38⁺ and CD95⁺ expression on the lymphocytes. The study of the biophysical parameters of superficial lymphocyte membranes revealed the statistically significant changes characterizing the enhanced electric field and increased microviscosity, which are likely to result in the cessation or reduction of intercellular interactions.

Key words: cellular immunity, humoral immunity, lymphocyte activation markers, membrane microviscosity, superficial lymphocyte membrane discharge, breast cancer

Введение

В последнее десятилетие отмечен рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), в связи с чем вопросы профилактики, ранней диагностики и эффективности лечения данного заболевания являются весьма актуальными [1]. Одним из наиболее перспективных направлений современной онкологии является изучение роли иммунной системы в патогенезе злокачественных опухолей и возможности применения иммунологических методов для их диагностики и лечения. За 20-летний период изучения роли иммунологии в канцерогенезе получены данные, подтверждающие роль иммунной системы в противоопухолевой защите организма, изучаются механизмы, ведущие к деструкции клеток опухолей, а также механизмы феномена иммунологической толерантности клеток опухоли [2–6]. Так, по данным литературы, существенное значение в патогенезе злокачественных новообразований, в том числе и рака молочной железы (РМЖ), имеет состояние иммунной системы организма [3, 7, 8].

До сих пор механизмы иммунного ответа изучались на уровне отдельных популяций и клеток иммунной системы, при этом недостаточно рассматривались более глубокие стороны — мем-

бранные. Установлено, что чаще всего лимфоциты служат некой моделью в иммунологических и биохимических исследованиях. Для клеток иммунной системы, формирующих иммунный ответ и несущих на своей поверхности множество экспрессированных рецепторов, биофизическое состояние поверхности мембран имеет первостепенное значение. Эти исследования позволяют изучить физико-химические параметры иммунокомпетентных клеток при различных патологических процессах, в частности при онкологических. Более того, полагают, что нарушения в структуре мембран и липопротеинов во многих случаях являются первопричиной заболевания или, во всяком случае, причиной его наиболее тяжелых симптомов.

Несмотря на активное изучение роли иммунной системы в реализации противоопухолевого иммунитета, некоторые особенности реагирования клеточных и гуморальных факторов иммунитета и биофизических свойств мембран лимфоцитов остаются недостаточно изученными. Имеющиеся данные литературы, полученные при изучении иммунной системы у больных РМЖ противоречивы и немногочисленны, что диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

Материалы и методы

Нами обследованы 48 женщин с РМЖ, средний возраст их составил $52,7 \pm 6,6$ года. Все пациентки были обследованы и госпитализированы в отделение маммологии РОНЦ МЗ РУз. Диагноз был установлен на основании данных клинико-лабораторных и морфологических методов исследования. Материалом для иммунологического исследования служила периферическая кровь. Сбор материала осуществлялся до проведения оперативных вмешательств, химио- и лучевой терапии. Все пациентки с РМЖ имели III стадию заболевания. Больные предъявляли жалобы на общую слабость и быструю утомляемость, наличие образования в молочных железах. С целью уточнения диагноза всем женщинам проведены морфологические (гистологические и цитологические) исследования. У всех пациенток с РМЖ диагностированы аденокарцинома и инфильтративный РМЖ.

Иммунологические исследования были проведены в лаборатории иммуноцитоккинов Института иммунологии АН РУз. Определение клеточного иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ и $CD56^+$), а также идентификация активационных маркеров лимфоцитов ($CD23^+$, $CD25^+$, $CD38^+$ и $CD95^+$) осуществлялись с использованием моноклональных антител в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными Институтом иммунологии МЗ РФ и Институтом иммунологии АН РУз (2001) [9, 10].

Гуморальное звено иммунитета оценивали путем определения основных сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA и IgM методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1969) с помощью набора моноспецифических сывороток против IgG, IgA, IgM производства НИИ ЭМИЗ им. Н.Ф. Гамалеи (Москва) [11].

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) различных величин определяли спектрофотометрическим методом [11]. Использованные реактивы — боратный буфер 0,1N, pH 8,4; 1,24 г борной кислоты, 1,9 г буры, разведенные в 100 мл дистиллированной воды; 4 и 3% раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ) — 6000 в дистиллированной воде. Растворы ПЭГ готовят в день постановки реакции.

Для определения биофизических параметров поверхностных мембран лимфоцитов периферической крови применяли метод флуоресцентного зондирования. В работе использован зонд 1,8-АНС 1-N-фенилоаминонафтил сульфата фирмы «Serwa» (Германия). Флуоресценцию зонда АНС в суспензии лимфоцитов измеряли в кварцевых кюветах объемом 500 мкл на спектрофлуориметре Contron, длина волны возбуждения 370 нм. К преимуществу данного метода от-

носится то, что использованный зонд не нарушает транспортные потоки клеток, а лишь в них вовлекается, и по скорости его передвижения через клеточные мембраны и изменению его спектральных характеристик можно судить о модификациях биофизического состояния клеточных мембран. Исследования проводили в лаборатории молекулярной диагностики Института иммунологии АН РУз.

Результаты исследования подвергали статистической обработке с использованием критериев Стьюдента—Фишера. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью стандартных программ вычисления средней арифметической (M), средней ошибки по показателям и группам (m) и среднего квадратичного отклонения (σ). По вычисленным значениям по отношению к контролю и соответствующему значению степени свободы определяли вероятность ошибки по таблице Стьюдента—Фишера (t). Достоверность различий процентных показателей устанавливали по специальной формуле, применяемой в эпидемиологической статистике. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием персонального компьютера.

Результаты и обсуждение

Ведущее значение в противоопухолевой защите организма придается клеточному звену иммунитета, где ключевую роль играют Т-лимфоциты. Экспрессию Т-клеточных маркеров лимфоцитов определяли по относительному числу $CD3^+$ -Т-лимфоцитов, $CD4^+$ -Т-хелперов/индукторов и $CD8^+$ -Т-цитотоксических лимфоцитов, а также по значению соотношения $CD4^+/CD8^+$ (иммунорегуляторный индекс — ИРИ).

Так, в среднем содержание лейкоцитов было достоверно снижено в группе больных РМЖ по сравнению с данными контрольной группы. Количество лейкоцитов в группе больных РМЖ составило $5275,8 \pm 236,5$ кл/мкл, тогда как в контрольной группе этот показатель был 6500 ± 295 кл/мкл ($p < 0,05$).

При РМЖ наблюдалось достоверное сокращение общего числа лимфоцитов. Так, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов было достоверно снижено по сравнению с данными группы контроля ($p < 0,05$). Полученные результаты представлены на рисунке.

К фенотипическим маркерам Т-лимфоцитов относят $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -рецепторы. Показано, что запуск и регуляция эффективности иммунного ответа во многом определяются специфическим антигеном Т-лимфоцитов. Ответственными за эту функцию являются антигенраспознающие рецепторы (TCR). Известно, что степень поверхностной экспрессии $CD3^+$ -рецепто-

Иммуноглобулины играют важную функцию посредников в каскадном развитии иммунного ответа и частично могут обуславливать эффективность конечных, эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации мутантных клеток [3, 4, 18]. Известно, что циркулирующие антитела являются одним из эффекторных факторов иммунитета, оказывающих антигенспецифическую защиту [19, 20]. Изучение концентрации сывороточных иммуноглобулинов позволило выявить тенденцию к повышению IgG и IgA в группе больных РМЖ, однако достоверных отличий не обнаружено.

Таким образом, особенностями изменений гуморального звена иммунитета у больных РМЖ являлись повышенная экспрессия CD20⁺ на В-лимфоцитах и незначительная тенденция к увеличению числа сывороточных IgG и IgA в периферической крови.

Далее нами была изучена количественная характеристика ЦИК в сыворотке периферической крови больных РМЖ, в результате чего выявлено достоверное повышение 4% ЦИК, оказывающих патогенное влияние на сосуды и ткани организма. Так, 3 и 4% ЦИК были повышены в 1,8 и 2,99 раза относительно данных контрольной группы (см. рисунок).

Естественные факторы защиты обеспечивают неспецифическую противоопухолевую резистентность, которой отводят ведущую роль в распознавании и ликвидации опухолевых клеток. Существует несколько субпопуляций натуральных киллеров, которые различаются между собой по функциям и мембранному иммунофенотипу. Из естественных факторов защиты нами исследована экспрессия CD16⁺ и CD56⁺ на натуральных киллерах. Известно, что натуральные киллеры являются главными клеточными эффекторами системы иммунобиологического надзора. Они осуществляют в организме такие важные функции, как надзор за абберентными, опухолевыми и вирусинфицированными клетками [10, 21]. В связи с этим изучение как относительного, так и абсолютного числа натуральных киллеров, экспрессирующих данные маркеры лимфоцитов у больных РМЖ, представляет большой научный и практический интерес.

CD16⁺ является мембранным низкоаффинным IgG-рецептором 3-го типа. CD56⁺ представляет собой изоформу адгезивной молекулы. Наличие адгезивных молекул среди маркеров натуральных киллеров не случайно, они отражают важность межклеточных взаимодействий для осуществления цитолиза. Маркер натуральных киллеров CD56⁺ появляется на лимфоцитах на самой ранней стадии их развития. Например, он определяется на прекиллерах, когда клетка еще

не обладает способностью лизировать. На стадии активации киллерных клеток возникают дополнительные кофакторы, способствующие вступлению натуральных киллеров в цитолиз. При наличии соответствующих стимулов, чаще всего провоспалительных цитокинов ТХ 1-го типа (интерлейкин-2 — ИЛ-2, интерферон-γ — ИФН-γ, ИЛ-1), активные натуральные киллеры становятся вполне действующими клетками, обладающими высокой литической активностью с широким спектром мишеней [22–27]. На основании изложенного выше необходимо учитывать наличие ответственных за активацию и функциональную полноценность цитокинов, обладающих стимулирующим действием. Видимо, при онкологическом процессе, в частности при РМЖ, нарушается иммунологический надзор на всех этапах развития и функционирования клеток. Анализ показал, что в группе больных РМЖ зафиксировано достоверное повышение числа CD16⁺ и CD56⁺ в 1,3 и 1,5 раза соответственно (см. рисунок), что имело достоверное различие с данными контрольной группы ($p < 0,05$). Возможно, повышение CD16⁺ и CD56⁺ свидетельствует о значительном увеличении незрелых форм натуральных киллеров, что часто наблюдается при злокачественных процессах. Натуральные киллеры являются третьей популяцией лимфоцитов, обеспечивающих поддержание генетического гомеостаза, которые фенотипически и функционально существенно отличаются от Т- и В-лимфоцитов. Натуральные киллеры относят к категории основных эффекторов естественного или врожденного иммунитета, которые способны лизировать клетки-мишени или осуществлять антителозависимую клеточную цитотоксичность. Натуральные киллеры участвуют в противоопухолевой, противовирусной, антибактериальной и антипротозойной защите. Именно им присуще выполнение функций 1-й линии защиты до того, как возникнут иммунные Т-лимфоциты и специфические антитела [18, 24].

Далее нами представлены данные об активационных маркерах лимфоцитов периферической крови больных РМЖ. Активационные маркеры лимфоцитов начали изучать относительно недавно, поэтому в литературе пока мало работ, посвященных функциональной активности активационных маркеров лимфоцитов, в частности при злокачественных процессах. По имеющимся сведениям, важное научное и практическое значение принадлежит исследованию активационных маркеров лимфоцитов, особенно при злокачественных процессах, так как анализ активационных маркеров лимфоцитов позволяет изучить процессы активации, пролиферации, дифференцировки и апоптоза иммунокомпе-



тентных клеток и характеризует связанные с этими процессами клеточные циклы [8, 28, 29]. Из маркеров активации лимфоцитов нами исследована экспрессия CD23⁺, CD25⁺, CD95⁺ FAS/APO-1 и CD38⁺ на лимфоцитах (см. рисунок). CD23⁺ является специфическим рецептором иммуноглобулина Е. Этот рецептор присутствует на поверхности 30% В-лимфоцитов и 1% — Т-клеток и моноцитов [12]. По данным литературы, высокие уровни CD23⁺ наблюдаются при инфекционных заболеваниях и ревматоидном артрите [30]. По нашим сведениям, маркеры активации CD23⁺ на лимфоцитах в группе больных РМЖ были повышены, но достоверной разницы не выявлено.

Рецептор CD25⁺ представлен α -цепью, которая экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах. При активации Т-лимфоцитов цитокин ИЛ-2 и его рецепторы играют важную роль в развитии, созревании и регуляции иммунного ответа, который поддерживает пролиферацию активированных Т- и В-лимфоцитов [14, 31]. При анализе экспрессии CD25⁺ на лимфоцитах не обнаружено достоверной разницы между исследуемыми группами. Так, экспрессия CD25⁺ на лимфоцитах у больных РМЖ отличалась в 1,1 раза от данных, полученных в группе контроля.

Экспрессия CD95⁺ на активированных лимфоцитах у пациенток с РМЖ была достоверно выше по сравнению со значением контрольной группы ($p < 0,05$). Очевидно, это связано с апоптозом иммунокомпетентных клеток, приводящим к иммунодефицитному состоянию. По данным некоторых авторов, качественные и количественные изменения в экспрессии CD25⁺ и CD95⁺ имеют решающее значение в развитии патологического процесса [8, 32].

Экспрессия активационных маркеров CD38⁺ на лимфоцитах в группе больных РМЖ характеризовалась достоверным повышением по сравнению с показателями группы контроля. CD38⁺ — маркер, который рассматривается как мультифункциональный белок, обеспечивающий его главную иммунорегуляторную роль, заключающуюся в связывании различных агентов, что способствует усилению синтеза цитокинов и активации киназ. CD38⁺ является предшественником плазматических клеток, экспрессированным на незрелых Т- и В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах, плазмацитах [10, 33]. В группе пациенток с РМЖ экспрессия CD38⁺ была в 1,4 раза выше, чем в группе контроля, что имело достоверное отличие.

Таким образом, клеточный иммунитет у больных РМЖ характеризовался такой особенностью, как выраженный Т-клеточный иммунодефицит, проявлявшийся дефицитом CD4⁺-Т-

хелперов/индукторов на фоне повышенного числа CD8⁺-Т-лимфоцитов. Однако, несмотря на повышенное число CD8⁺-Т-цитотоксических лимфоцитов, главным биологическим предназначением которых служит санация организма от чужеродных агентов и уничтожение опухолевых клеток, наблюдалось снижение их абсолютных значений. Возможно, это снижение абсолютного числа Т-цитотоксических лимфоцитов, свидетельствовало о неполноценности иммунного ответа. В результате дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов отмечалось значительное уменьшение ИРИ, что является показателем неадекватности иммунного реагирования. Кроме того, выявлен дисбаланс в гуморальном звене иммунитета. При оценке функциональной активности В-лимфоцитов установлено наличие определенного дисбаланса в продукции иммуноглобулинов. Естественные факторы защиты характеризовались повышенной активностью экспрессии CD16⁺ и CD56⁺ на натуральных киллерах, маркеры активации лимфоцитов — повышением экспрессии CD38⁺ и CD95⁺ на лимфоцитах.

Функции мембран лимфоцитов тесно связаны с физическим состоянием липидного бислоя и белково-липидных комплексов. Установлено, что любые патологические процессы в организме в первую очередь затрагивают мембраны клеток, вызывая нарушения их биофизических параметров. Изменение липидного состава мембран клеток, в частности клеток иммунной системы, приводит к изменению экспрессии рецепторов, активации или ингибции функций иммунокомпетентных клеток. Применение флуоресцентных зондов позволяет исследовать некоторые физические параметры поверхностных мембран лимфоцитов.

Нами были проведены исследования по изучению микровязкости и заряда поверхностных мембран лимфоцитов у больных РМЖ. Исследования осуществляли с помощью мембранного флуоресцентного зонда 1,8-АНС 1-N-фениламинонафтил сульфоната фирмы «Serva» (Германия).

Изучены поверхностные мембраны лимфоцитов периферической крови у 22 пациенток с РМЖ и 20 здоровых женщин аналогичного возраста.

Микровязкость и заряд поверхностной мембраны лимфоцитов оценивали по величине максимальной флуоресценции с помощью флуоресцентного зонда 1,8-АНС. Об изменениях заряда поверхностной мембраны лимфоцитов судили по величине максимальной флуоресценции лимфоцитов в группе больных по сравнению с таковой в группе контроля. Увеличение у пациенток с РМЖ уровня максимальной флуоресценции АНС свидетельствовало о снижении поверхност-

ного заряда мембран лимфоцитов, выделенных из периферической крови больных. Снижение максимальной флуоресценции указывало на повышение суммарного отрицательного заряда поверхностной мембраны лимфоцитов. Сдвиг максимума в спектре флуоресценции АНС в длинноволновую область свидетельствовал о снижении микровязкости поверхностной мембраны лимфоцитов, т.е. о приобретении мембраной жидкостных свойств. И наоборот, сдвиг максимума флуоресценции в коротковолновый диапазон означал повышение микровязкости и приобретение поверхностной мембраной более жесткой структуры. Полученные данные представлены в таблице.

В группе здоровых лиц высота максимальной флуоресценции составила $85,2 \pm 8,11$, тогда как у больных данный показатель был равен $42,4 \pm 5,3$, что имело достоверные различия. Высота максимальной флуоресценции у больных РМЖ была в 2 раза ниже значения нормы. Так, при исследовании заряда поверхностных мембран лимфоцитов выявлено, что суммарный отрицательный заряд на мембране лимфоцитов был значительно увеличен у пациенток с РМЖ. Следовательно, повышение заряда электрического поля способствовало автоматическому увеличению числа противоионов, которые, формируя дополнительную «шубу» вокруг лимфоцитов, усложняли осуществление межклеточных контактов иммунокомпетентными клетками и способствовали возникновению более глубоких нарушений в функционировании иммунной системы больных РМЖ.

Микровязкость липидного бислоя поверхностной мембраны контролирует конформационные изменения белковых структур. Кроме того, липидные структуры образуют окружающую среду рецепторов клеток, и поэтому от их вязкости зависят подвижность и работа рецепторных комплексов и их взаимодействие друг с другом. В случае если злокачественные процессы сопровождаются изменениями в состоянии иммунной системы организма, оценка вышеперечисленных параметров мембран иммунокомпетентных клеток может пролить свет на механизм иммунодефицитного состояния при злокачественных процессах. Изменение микровязкости липидов, с од-

ной стороны, повышает подвижность рецепторного комплекса, но с другой — может видоизменить сам рецептор, так как известно, что молекулы липидов могут сами выполнять функции рецепторов. Нарушение рецепторных взаимодействий приводит к появлению сбоев в передвижении информационных потоков, а значит, и в работе целых клеточных комплексов. Интересные данные были получены при анализе микровязкости мембран лимфоцитов у больных РМЖ. Микровязкость мембран лимфоцитов у всех обследованных пациенток с РМЖ повышена, что было связано с отклонением длины волны максимальной флуоресценции у больных данной группы. Так, у здоровых лиц длина волны лимфоцитов составила $474,5 \pm 1,01$ нм, тогда как в группе больных РМЖ этот показатель был равен $463,2 \pm 1,27$ нм, что достоверно различалось с данными контрольной группы ($p < 0,001$).

Таким образом, отклонение длины волны максимальной флуоресценции в сторону коротковолнового диапазона указывало на повышение микровязкости поверхностных мембран лимфоцитов крови, что свидетельствовало о приобретении ими более жестких и менее пластических свойств. Жесткость мембраны лимфоцитов крови ассоциировалась с угасанием метаболических процессов в мембране клетки, что затрудняло активацию иммунокомпетентных клеток, процессы распознавания ими своих или чужих клеточных рецепторов и в конечном итоге приводило к формированию неадекватного иммунного ответа.

Флуоресцентные зонды могут выявлять дефекты, локализующиеся на уровне функционирования мембранных структур клеток. С их помощью можно обнаружить нарушение нормальной реакции лимфоцитов на уровне барьерной, транспортной, рецепторной, ферментативной систем. Применение зондов АНС также позволяет изучить физико-химическое состояние мембран лимфоцитов при параллельном исследовании их поверхностного фенотипа. Установлено, что эффективный суммарный поверхностный заряд мембраны, образуя электрическое поле, служит барьером для проникновения в клетку анионов и одновременно влияет на способность поверхностной клеточной мембраны принимать участие во всевозможных

Биофизические параметры поверхностных мембран лимфоцитов периферической крови больных РМЖ

Группы	Высота максимальной флуоресценции	заряд	Параметр длина волны максимальной флуоресценции	Микровязкость
Здоровые доноры (n=20)	$85,2 \pm 8,11$	Норма	$474,5 \pm 1,0$	Норма
Больные РМЖ (n=22)	$42,4 \pm 5,30^*$	Повышение на 50%	$463,2 \pm 1,27^*$	Повышена

* Достоверность различий с группой контроля.



взаимодействиях. Следовательно, использование флуоресцентных зондов представляет большой интерес, так как дает возможность диагностировать нарушения в иммунной системе на уровне тонких биофизических процессов, происходящих в клеточной мембране иммунокомпетентных клеток при злокачественных новообразованиях. Кроме того, оценка поверхностного заряда и вязкости мембран лимфоцитов периферической крови может быть использована для определения иммунодефицитного состояния при РМЖ и уста-

новления степени тяжести, а также прогрессирования заболевания.

Таким образом, нами выявлены статистически значимые изменения в состоянии клеточных и гуморальных параметров иммунной системы, а также биофизических параметров поверхностных мембран лимфоцитов, характеризующиеся усилением электрического поля и повышением вязкости и, очевидно, приводящие к исчезновению или ослаблению межклеточных взаимодействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кухарев Я.В., Стахеева М.Н., Кологривова Е.Н. Особенности иммунного статуса больных раком молочной железы с клиническими проявлениями иммунной недостаточности. Рос аллергол журн 2008;(1 апр 1):149—50.
2. Аничков Н.М. Патогенез кахексии при злокачественных опухолях. Арх патол 2005;67(5):51—6.
3. Балуева И.А., Семиглазов И.Ф. Иммунологические показатели больных раком молочных желез (зависимость от возраста, репродуктивной функции, клинико-патологической формы заболевания темпа роста опухоли). Вопр онкол 1996;42(3):31—4.
4. Кадагидзе З.Г. Субпопуляции лимфоцитов при злокачественном росте. Вопр онкол 1994;30(1):28—9.
5. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы. Вестн РАМН 2001;(9):65—70.
6. Моисеенко В.М. Возможности моноклональных антител в лечении злокачественных опухолей. Практик онкол 2002;3(4):253—61.
7. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Пинегин Б.В., Сетдикова Н.Х. Синдром вторичной иммунной недостаточности (протоколы диагностики и лечения). Иммунология 2000;(5):8—9.
8. Уткин О.В., Бабаев А.А., Алясова А.В. и др. Экспрессия альтернативных форм мРНК CD95 антигена при раке молочной железы. Рос аллергол журн 2008;(1):306—8.
9. Залыалиева М.В., Прохорова Р.С. Способы определения субпопуляций лимфоцитов. №1 DP 20000774 D/P МКП 6601 №33/48 26.02.2001.
10. Череев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий. Клин лабор диагност 1999;(6):25—31.
11. Имельбаева Э.А., Хайрулина Р.М., Медведев Ю.А. и др. Методические указания к занятиям по иммунологии и серологии: учебно-методическое пособие для специалистов по клинической лабораторной диагностике. Уфа: БГМУ, 2004.
12. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммунодиагностика заболеваний, связанных с нарушением иммунитета. Гематол трансфузиол 1997;42(2):40—4.
13. Malek T.R. T-helper cells, IL-2 and the generation of cytotoxic T-cells responses. Trends Immunol 2002;23:465—7.
14. Antony P., Restifo N. CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cell, immunotherapy of cancer, and interleukin-2. J Immunother 2005;28:120—8.
15. Barrat F., Cua D., Boonstra A. et al. In vitro generation of IL-10-producing regulatory CD4⁺ T-cells is induced by Immunosuppressive drugs and inhibited by T-helper type 1 and type 2-inducing cytokines. J Exp Med 2002;195:603—16.
16. Furtado G., Curotto de Lafaille M., Kutchukhize N. et al. Interleukin-2 signaling is required for CD4⁽⁺⁾ regulatory T-cell function. J Exp Med 2002;196:851—7.
17. Чухловин А.Б. Усиление апоптоза лейкоцитов периферической крови в связи с развитием лейкопении после интенсивной химиотерапии. Вопр онкол 1999;45(4):384—7.
18. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. Иммунология 2002;23(2):77—9.
19. Ломакин М.С., Бочко Г.М. Медиаторы системы иммунологического надзора. Иммунология 1987;(3):17—22.
20. Фрейдлин И.С., Кузнецова С.А. Иммунные комплексы и цитокины. Мед иммунол 1999;1(1—2):27—36.
21. Малащенко И.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и индукторы их синтеза. Тер арх 1998;(11):35—9.
22. Кетлинский С.А., Ищенко А.М. Цитокины и их антагонисты: теория и практика. Мед иммунол 1999;1(3—4):16.
23. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов. Rus J Immunol 1999;4(Suppl 1):46—52.
24. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека. Иммунология 1998;(3):9—17.
25. Симбирцев А.С. Механизмы иммуностимулирующего действия интерлейкина-1. Мед иммунол 1999;1(3—4):133—4.
26. Соловьева Ю.А. Продукция цитокинов у больных ВИД в динамике иммунокорректирующей терапии. Аллергол иммунол 2000;1(2):34.
27. Ballwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? Cytokine Growth Factor Rev 2002;13:135—41.
28. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей. Вопр онкол 2000;46(2):121—7.
29. Тугуз А.Р. Динамика содержания TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-8 в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка. Иммунология 2002;23(1):59—61.
30. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли-альфа — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Рус мед журн 2007;(7):18—22.
31. Jones E., Dahm-Vicker M., Simon A. et al. Depletion of CD25⁺ regulatory cells results in suppression of melanoma growth and induction of autoreactivity in mice. Cancer Immunol 2002;2:1—8.
32. Фильченков А.А., Степанов Ю.М., Липкин В.М., Кушлинский Н.Е. Участие системы FAS/FAS-лиганд в регуляции гомеостаза и функционировании клеток иммунной системы. Аллергол иммунол 2002;3(1):24—35.
33. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммуорегуляции. Аллергол астма и клин иммунол 2000;(8):73—80.