

УДК: 617.77- 006.06.6-097- 092.18

Дифференцировочные и активационные маркеры лимфоцитов периферической крови у больных злокачественными эпителиальными опухолями кожи век

И. А. Сафроненкова, к. м. н., ст. науч. сотр.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им.

В. П. Филатова НАМН Украины»,
отделение микрохирургического
лечения онкологических
заболеваний глаза (Одесса)

E-mail: safronenkova@ukr.net

Вступ. Важливу роль у виникненні та прогресуванні пухлинного процесу відіграє імунна система, нормальною функцією якої є розпізнавання і відторгнення пухлинних кліток. В деяких випадках пухлина не тільки втрачає чутливість до переважної дії імунної системи, а й набуває здатність до використання її факторів для стимуляції росту. До білків, здатних регулювати імунні механізми і виступати як фактори відходу пухлини від імунологічного контролю, відносяться мембранні антигени клітин імунної системи: CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 +, CD25 + і CD95 +. Порушення їх рівноважного вмісту в біологічних рідинах організму призводить до модуляції міжклітинних мембранних взаємодій і імунної відповіді.

Мета дослідження. Визначити інформативність експресії дифференціальних (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 +) і активаційних (CD25 +, CD95 +) маркерів лімфоцитів в периферичній крові хворих (ЗЕП) шкіри повік без рецидиву і з рецидивом пухлинного процесу.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведене у 165 хворих ЗЕП шкіри повік стадії T2a — 3b N0 M0. Чоловіків було 74 (44,8 %), жінок — 91 (55,2 %). Середній вік хворих (63,5 ± 11,7) років. Контрольну групу склали 28 умовно здорових осіб віком (64,0 ± 9,91) років, чоловіків було 12 (46,4 %), жінок — 16 (53,6 %). Фенотипічний склад лімфоцитів периферичної крові хворих ЗЕП оцінювали за допомогою панелі специфічних МкАТ (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 +, CD25, CD95).

Результати дослідження. Абсолютний і відносний вміст CD3 +, CD4 + і CD8 + в периферичній крові хворих ЗЕП шкіри повік як у групі без рецидивів, так і з рецидивами пухлини не відрізнявся. По відношенню до норми ці показники були достовірно знижені ($p = 0,000$). У групі без рецидиву рівень експресії (CD3 +) був нижче норми відповідно в 1,5 і 1,2 рази, а з рецидивом — в 1,8 і в 1,3 рази. Показники експресії (CD4 +) у досліджуваних групах були нижче контролю в 2 і 1,3 рази ($p = 0,000$). Експресія CD8 + в обох групах порівняно з контролем знижена відповідно в 1,3 і в 1,7 рази ($p_1 = 0,005$, $p_2 = 0,000$). Достовірно знижені абсолютні показники CD16 + по відношенню до норми в 1,4 рази в групі хворих з рецидивами ($p = 0,001$). Експресія CD25 + в групі з рецидивами пухлини в 1,3 і 1,5 рази вище, ніж у групі без рецидивів. Для CD95 + в групі з рецидивом пухлини вони в 1,6 і 1,2 разів нижче, ніж у групі без рецидиву. Рівень експресії CD25 + і CD95 + в обох досліджуваних групах достовірно перевищує контроль ($p = 0,000$).

Висновок. У хворих ЗЕП шкіри повік знижений клітинний імунітет за рахунок зниження (CD3 +, CD4 +, CD8 +) лімфоцитів. Підвищений вміст активаційних (CD25 +, CD95 +) лімфоцитів. При рецидивах порушений неспецифічний механізм імунного нагляду за рахунок зниження антигенів (CD16 +), розвивається ареактивність Т-клітин за рахунок підвищення антигенів (CD25 +) та індукція Fas — опосередкованого апоптозу лімфоцитів, що відповідають за формування протипухлинного імунітету за рахунок антигенів (CD95 +).

Ключевые слова: злокачественные эпителиальные опухоли кожи век, иммунологический статус, маркеры лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25, CD95).

Ключові слова: злоякісні епітеліальні пухлини шкіри повік, рецидив, імунологічний статус, маркери лімфоцитів (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 +, CD25 +, CD95 +).

Differentiation and activation marker of lymphocyte of peripheral blood of patients with malignant epithelial tumours of skin of eyelids

Safronenkova I. A.

SI «Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine», Odessa

Introduction. Important role in the onset and progression of the tumor process plays the immune system, normal function of which is the recognition of tumor rejection cells. In some cases, the tumor is not only loses sensitivity to inhibit the action of the immune system, but also gains the ability to use it to stimulate growth factors. For proteins able to regulate immune mechanisms and act as tumor factors care immunological monitoring include membrane antigens of immune system cells: CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 +, CD25 + and CD95 +. Violation of their equilibrium in biological fluids leads to modulation of cell-cell membrane interactions and the immune response respectively.

Purpose. Define informative expression of differentiation (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 + CD19 +) and activation (CD25 +, CD95 +) lymphocyte markers in the peripheral blood of patients with malignant epithelial tumors (MET) of the eyelid skin without relapse and recurrence of cancer.

Material and methods. The study was conducted in 165 patients with MET eyelid skin stage T2a -3b N0 M0. Men were 74 (44.8 %), women — 91 (55.2 %). The median age ($63,5 \pm 11,7$) years. Control group consisted of 28 apparently healthy individuals aged ($64,0 \pm 9,91$) years, there were 12 men (46.4 %), women — 16 (53.6 %). Phenotypic composition of peripheral blood lymphocyte Theo age was assessed using specific McAB panel (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 +, CD25, CD95).

Results. Absolute and relative abundance of CD3 +, CD4 + and CD8 + in peripheral blood of patients with MET eyelid skin as in the group without recurrence, and with tumor recurrence were observed. With respect to the norm, these figures were significantly lower ($p = 0.000$). In the group without recurrence expression levels (CD3 +) were below normal respectively, 1,5 and 1,2-fold, and relapse — 1,8 and 1,3 times. Indicators expression (CD4 +) in the test groups were lower in controls 2,0 and 1,3-fold ($p = 0.000$). CD8 + expression in both groups compared to the control is reduced and respectively, 1,3 and 1,7 times ($p_1 = 0.005$, $p_2 = 0.000$). Significantly lower in absolute figures CD16 + relative to 1,4 times normal in patients with relapses ($p = 0.001$). Expression of CD25 + group with tumor recurrence in 1,3 and 1,5 times higher than in the group without relapses. For CD95 + group with tumor recurrence are 1,6 and, .2 times lower than in the group without relapse. The expression level of CD25 + and CD95 + in both groups was significantly higher than controls ($p = 0.000$).

Conclusion. Patients with MET eyelid skin reduced cellular immunity by reducing (CD3 +, CD4 +, CD8 +) lymphocytes. Increased content of activation (CD25 +, CD95 +) lymphocytes. When relapse — broken nonspecific mechanism of immune surveillance by reducing antigen (CD16 +), develops unresponsiveness of T- cells by increasing antigen (CD25 +) and the induction of Fas -mediated apoptosis of lymphocytes responsible for the formation of tumor immunity by antigen (CD95 +).

Key words: malignant epithelial tumors of the eyelid skin, recurrence, immunologic status markers lymphocytes (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 +, CD25, CD95).

Введение. В структуре онкологических поражений органа зрения злокачественные эпителиальные опухоли (ЗЭО) кожи век составляют 4,6 % [9], а среди всех злокачественных новообразований органа зрения эта патология составляет 68,1–75 % [2, 7]. ЗЭО кожи век чаще встречаются у людей пожилого возраста, у которых, в силу возрастных изменений имеются нарушения иммунитета. Изменения иммунного статуса вызывает и проводимое противоопухолевое лечение, поскольку реализация лечебного эффекта происходит не только

за счет повреждающего действия физических лечебных факторов, а и путем активации различных биологических механизмов, направленных на углубление деструкции поврежденных клеток и резорбцию [6, 13].

Иммунное распознавание опухоли имеет свои особенности, так как опухолевые клетки происходят из «своего» и антигены опухолей не совсем соответствуют традиционной роли «чужого». Поэтому противоопухолевый иммунитет составляет особенную парадигму иммунного распознавания

«своего» и «измененного своего», что способствует инициации аутоиммунных процессов [14]. В некоторых случаях опухоль не только теряет чувствительность к подавляющему действию иммунной системы, но и приобретает способность к использованию ее факторов для стимуляции роста, так как происходит селекция и выживание только иммунологически «невидимых» клонов опухолевых клеток, которые в состоянии преодолеть иммунологический барьер [6, 13]. К белкам, способным регулировать иммунные механизмы и выступать в качестве факторов ухода опухоли от иммунологического контроля, относятся мембранные антигены клеток иммунной системы, в частности антигены CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+, CD95+. Нарушение их равновесного содержания в биологических жидкостях организма приводит к модуляции межклеточных мембранных взаимодействий и соответственно иммунного ответа. Играя роль межклеточных коммуникаторов, они связываются с лигандами своих мембранных гомологов на поверхности клеток и препятствуют передаче сигнала от клетки к клетке, что приводит к супрессии иммунного ответа. Являясь продуктом одной клетки, антигены могут выступать в качестве трансмиттера, активирующего или подавляющего функцию другой клетки вплоть до инициации ее гибели путем апоптоза [7].

Цель исследования. Определить информативность экспрессии дифференцировочных (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) и активационных (CD25+, CD95+) маркеров лимфоцитов в периферической крови больных ЗЭО кожи век без рецидива и с рецидивом опухолевого процесса.

Материал и методы исследования

Исследование проведено у 165 больных ЗЭО кожи век стадии T_{2a-3b} N₀ M₀, проходивших лечение в ГУ «Институте глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины». Средний возраст больных (63,5±11,7) лет. Мужчин было 74 (44,8 %), женщин — 91 (55,2 %). Контрольную группу составили 28 условно здоровых лиц в возрасте (64,0±9,91) лет, мужчин было 12 (46,4 %), женщин — 16 (53,6 %).

Фенотипический состав лимфоцитов периферической крови больных ЗЭО век оценивали при помощи панели специфических МкАТ (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25, CD95) в лаборатории иммунологии института [3].

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью лицензионной программы «Statistica 9.0». Определялись средние значения со стандартным отклонением (M±SD). Сравнение полученных данных проведено с использованием критерия Ньюмана — Кейлса. Различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Средние значения абсолютного и относительного содержания дифференцировочных (CD3+,

CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) и активационных (CD25, CD95) маркеров лимфоцитов в периферической крови больных ЗЭО кожи век в исследуемых группах (без рецидивов и с рецидивами) представлены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1, различий в показателях абсолютного и относительного общего содержания Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+) в периферической крови больных ЗЭО кожи век как в группе без рецидивов, так и с рецидивами опухоли не отмечалось. Вместе с тем, по отношению к норме эти показатели были достоверно снижены (во всех случаях p = 0,000). В группе без рецидива абсолютные и относительные показатели уровня экспрессии (CD3+) были ниже нормы в 1,5 и 1,2 раза, а относительные — в 1,8 и в 1,3 раза. Эти показатели при экспрессии (CD4+) как в группе без рецидивов, так и в группе с рецидивами опухолевого процесса были ниже контроля. По абсолютным показателям — в 2 и 1,3 раза и по относительным — в 1,2 и 1,3 (во всех случаях p = 0,000). Для Т-супрессоров (CD8+) в обеих группах больных по сравнению с контролем снижены только абсолютные показатели: при безрецидивном течении — в 1,3 раза, при рецидивах — в 1,7 (соответственно p₁ = 0,005, p₂ = 0,000). Понижение относительных показателей Т-супрессоров (CD8+) в обеих группах больных по сравнению с контролем носит только характер тенденции. При этом изменений иммуно-регуляторного индекса (соотношение CD4+ и CD8+) в обеих группах пациентов и по сравнению с нормой не выявлено.

Отсутствуют различия в показателях абсолютного содержания антигенов (CD19+), характеризующего состояние гуморального иммунитета в обеих исследуемых группах больных между собой и по сравнению с нормой. Относительные показатели в исследуемых группах достоверно повышены относительно контроля соответственно в 1,3 и 1,4 раза.

Различий между относительным содержанием NK-клеток (CD16+) в периферической крови в исследуемых и контрольной группе больных не выявлено. Достоверно снижены только абсолютные показатели CD16+ по отношению к норме в 1,4 раза в группе больных с рецидивами опухоли (p = 0,001).

В исследованных группах пациентов ЗЭО кожи век отчетливо видны нарушения в виде повышения количества лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры — CD25+ и CD95+. Различия абсолютного и относительного содержания (CD25+) и (CD95+) — лимфоцитов в периферической крови у больных с безрецидивным и рецидивирующим течением опухолевого процесса характеризуются высокой статистической достоверностью (рис. 1, 2). Абсолютные и относительные показатели CD25+ в группе с рецидивами опухоли соответственно в 1,3 и 1,5 раза выше, чем в группе без рецидивов, тогда

Таблица 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов в периферической крови больных ЗЭО кожи век с различным течением опухолевого процесса и в контрольной группе (M±SD)

Показатели иммунитета	Течение опухоли		Контроль (норма) n=28 (3)	p
	Без рецидива n=148 (1)	Рецидив n=16 (2)		
CD3+ абсолютные (кл/мкл)	815,5±321,1↓	689,1±267,3↓	1257,3±639,4	p ₁₋₂ =0,210 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
CD3+ относит. (%)	58,6±10,8↓	55,0±7,1↓	72,7±11,3	p ₁₋₂ =0,210 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
CD4+ абсолютные (кл/мкл)	569,7±266,4↓	461,3±39,8↓	931,3±515,6	p ₁₋₂ =0,186 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
CD4+ относит. (%)	40,9±11,9↓	39,8±8,6↓	52,9±13,9	p ₁₋₂ =0,731 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
CD8+ абсолютные (кл/мкл)	195,0±99,9↓	161,8±77,9↓	268,3±16,5	p ₁₋₂ =0,210 p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,000
CD8+ относит. (%)	14,3±6,0	13,3±5,9	16,5±4,3	p ₁₋₂ =0,150 p ₁₋₃ =0,060 p ₂₋₃ =0,080
Индекс CD4+/ CD8+	3,4±1,7	3,4±1,9	3,6±1,3	p ₁₋₂ =0,938 p ₁₋₃ =0,947 p ₂₋₃ =0,921
CD19+ абсолютные (кл/мкл)	242,6±118,2	205,6±115,6	237,1±122,5	p ₁₋₂ =0,591 p ₁₋₃ =0,732 p ₂₋₃ =0,831
CD19+ относит. (%)	18,0±5,9↑	18,8±5,6↑	13,4±4,9	p ₁₋₂ =0,610 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,001
CD16+ абсолютные (кл/мкл)	163,5±88,43↓	120,9±62,69↓	167,3±81,4	p ₁₋₂ =0,061 p ₁₋₃ =0,861 p ₂₋₃ =0,001
CD16+ относит. (%)	12,4±2,8	10,2±2,1	12,7±3,9	p ₁₋₂ =1,210 p ₁₋₃ =0,190 p ₂₋₃ =0,070
CD25+ абсолютные (кл/мкл)	270,5±163,0↑	352,9±119,7↑	136,9±57,0	p ₁₋₂ =0,043 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,001
CD25+ относит. (%)	20,7±18,5↑	31,7±11,1↑	10,7±2,1	p ₁₋₂ =0,021 p ₁₋₃ =0,030 p ₂₋₃ =0,000
CD95+ абсолютные (кл/мкл)	249,7±139,4↑	160,3±67,0↑	118,8±57,6	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,010 p ₂₋₃ =0,001
CD95+ относит. (%)	18,0±7,1↑	15,8±8,16↑	9,1±2,35	p ₁₋₂ =0,022 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000

Примечание: n — количество больных; p — уровень значимости различий по критерию Ньюмана–Кейлса; ↑ — значения выше или ↓ — ниже контрольного

как эти показатели для CD95+ в группе с рецидивом опухоли соответственно в 1,6 и 1,2 раз ниже, чем в группе без рецидива. При этом уровень экспрессии CD25+ в обеих исследуемых группах достоверно превышает контроль соответственно в 1,9 и 2,6 раза по абсолютным показателям и в 1,9 и 3

раза по относительным (во всех случаях p = 0,000). Уровень экспрессии CD95+ в обеих исследуемых группах достоверно превышает контроль соответственно в 2,1 и 1,4 раза по абсолютным показателям и в 1,9 и 1,7 раз по относительным (во всех случаях p = 0,000).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ЗЭО кожи век как в группе без рецидивов, так и в группе с рецидивами опухоли наблюдается дисбаланс в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови по отношению к контрольной группе. Отмечено снижение уровня экспрессии дифференцировочных (CD3+, CD4+, CD8+) и повышение уровня экспрессии активационных (CD25+ и CD95+) маркеров лимфоцитов. Снижение содержания антигенов (CD3+, CD4+, CD8+) в периферической крови у больных ЗЭО является с одной стороны — показателем истощения пролиферативного потенциала клеточного звена иммунитета, обеспечивающего

реализацию специфического иммунологического ответа организма на опухолевые антигены, а с другой — иммунодепрессивным воздействием на Т-клетки самой опухоли [4, 8, 11].

Пролиферативный потенциал В-клеточного звена иммунитета у пациентов с ЗЭО кожи век в сравниваемых группах по отношению к контролю достоверно повышен, что отмечено и при других онкологических заболеваниях [4, 13].

Повышение экспрессии маркеров ранней активации лимфоцитов (CD25+) у больных ЗЭО кожи век, особенно в группе с рецидивом опухолевого процесса, свидетельствует об усилении экспрессии интерлейкина -2 (IL-2).

IL-2 — фактор роста для всех субпопуляций Т-лимфоцитов. Основными эндогенными продуцентами IL-2 являются активированные CD4⁺ — лимфоциты (90 % продукции) и CD8⁺ — лимфоциты (10 % продукции) [1, 10, 12]. Клетками-мишенями для IL-2 являются активированные Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, моноциты, нейтрофилы и др. У Т-лимфоцитов, активированных опухолевым антигеном, он стимулирует клональную экспансию и, усиливает Т-клеточную цитотоксичность. IL-2 влияет на секрецию многих цитокинов и экспрессию соответствующих рецепторов, стимулируя выработку интерферона- γ (INF- γ), активируя пролиферацию ЛАК-клеток IL-2 повышает активность НК-клеток [4, 6, 10].

При взаимодействии иммунокомпетентных клеток с опухолью, Т-клетка может быть активирована к реализации как позитивного (усиление пролиферации, продукции цитокинов), так и негативного (активационно-индуцированного апоптоза, индукции анергии) ответа. Существует мнение, что развитию анергии предшествует мощный ответ Т-клеток, реагирующих на опухоль (суперантиген), после чего наблюдается гибель наиболее активных клеток, подвергающихся клональной делеции за счет апоптоза, а оставшиеся клетки становятся ареактивными. В дальнейшем клетки, находящиеся в состоянии анергии, лишаются способности продуцировать IL-2, что, в свою очередь, снижает киллерную активность против «свежих» злокачественных клеток [4, 6].

По нашему мнению, в данном исследовании повышенное содержание лимфоцитов с фенотипом (CD25+), активированных в результате взаимодействия иммунокомпетентных клеток с опухолью, могло привести к состоянию анергии, когда Т-клетки теряют способность реагировать на опухоль. Этот факт вполне может объяснить наличие превышения уровня содержания антигенов (CD25+) в периферической крови у больных с рецидивом опухоли по отношению к группе больных без рецидива.

Увеличение содержания антигенов поздней активации лимфоцитов (CD95+) способствует защи-

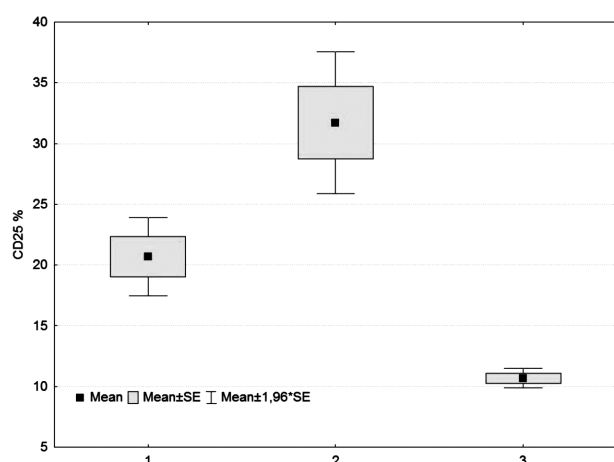


Рис. 1. Средние значения и разброс относительных показателей уровня экспрессии антигенов CD25+ (%) лимфоцитами периферической крови у больных ЗЭО кожи век с безрецидивным (1), рецидивирующим (2) течением опухолевого процесса и в контрольной группе (3).

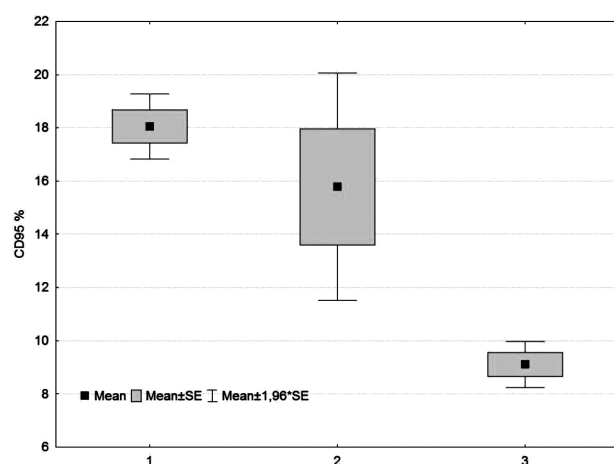


Рис. 2. Средние значения и разброс относительных показателей уровня экспрессии антигенов CD95+ (%) лимфоцитами периферической крови у больных ЗЭО кожи век с безрецидивным (1), рецидивирующим (2) течением опухолевого процесса и в контрольной группе (3).

те опухоли от иммунного надзора путем инициации апоптоза активированных иммунокомпетентных клеток, что приводит к снижению их содержания в периферической крови. Инициация апоптоза осуществляется через индукцию аутосекреции Fas-лиганда, который вызывает Fas-зависимую гибель активированных Fas-положительных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и NK-клеток (CD16+), которые являются важными эффекторами противоопухолевого иммунитета.

Таким образом, иммунологический статус больных ЗЭО кожи век характеризуется снижением пролиферативных резервов клеточного звена иммунитета за счет снижения субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+) и повышения субпопуляций активационных лимфоцитов — CD25+ и CD95+. При этом, при рецидивах наблюдается нарушение неспецифического механизма иммунного надзора за счет снижения содержания антигенов (CD16+), развития ареактивности Т-клеток за счет повышенного содержания антигенов (CD25+) и индукции Fas-опосредованного апоптоза основных субпопуляций лимфоцитов, отвечающих за формирование противоопухолевого иммунитета за счет антигенов (CD95+).

Выводы

1. У больных ЗЭО кожи век без рецидива и с рецидивом опухоли имеется дефицит клеточного звена иммунитета за счет снижения основных эффекторных клеток: общих Т-лимфоцитов (CD3+) соответственно в 1,8 и 1,3 раз, Т-хелперов (CD4+) — в 1,2 и 1,3, Т-супрессоров (CD8+) — в 1,3 и 1,7 раз, сопряжений с высокой готовностью иммунокомпетентных клеток к апоптозу за счет повышения в 2 раза активационных лимфоцитов (CD95+).

2. Снижение противоопухолевого иммунитета у больных ЗЭО кожи век в исследуемых группах происходит за счет повышения, соответственно в 1,9 и 3 раза активации основного противоопухолевого цитокина — IL-2 (CD25+) и развитием, в связи с его избытком, анергии иммунокомпетентных клеток.

3. В группе больных с рецидивом ЗЭО кожи век снижение противоопухолевого иммунитета обусловлено развитием анергии иммунокомпетентных клеток за счет избыточного, в 1,3 раза, по сравнению с группой без рецидива, содержанием антигена IL-2 (CD25+) и, как следствие, падением киллерной активности за счет снижения в 1,4 раза NK-клеток (CD16+).

Литература

1. Бережная Н. М. Система интерлейкинов и рак / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. — К.: «ДИА», 2000. — 224 с.
2. Важенни А. В. Избранные вопросы онкоофтальмологии / А. В. Важенни, И. Е. Панова. — М.: Издательство РАМН, 2006. — 156 с.
3. Глузман Д. Ф., Скляренко Л. М., Надгорная В. А., Крячок И. А. Диагностическая иммунология опухолей. — Киев: «Морион», 2003. — С. 6–15.
4. Гранов А. М. Канцерогенез и иммунология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты / А. М. Гранов, О. Е. Молчанов // *Вопр.онкол.* — 2008. — Т. 54, № 4. — С. 401–409.
5. Зиангирова Г. Г., Лихванцева В. Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. — М.: Последнее слово, 2003. — 456 с.
6. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы / Бережной Е. Е., Гнучев Н. В., Георгиев Г. П. [и др.] // *Вопросы онкологии.* — 2008. — Т. 54. — № 6. — С. 669–683.
7. Офтальмоонкология: руководство для врачей / [А. Ф. Бровкина, В. В. Вальский, Г. А. Гусев [и др.]; под ред. А. Ф. Бровкиной — Москва: Медицина, 2002. — 424 с.
8. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. — М.: Мир, 2006. — 320 с.
9. Усова Р. А., Панова И. Е. Базально-клеточный рак вспомогательного аппарата глаза (клиника, морфология) / Р. А. Усова, И. Е. Панова. — Челябинск, 2002. — 16 с.
10. Benczik M., Gaffen S. L. The interleukin (IL)-2 family cytokines: survival and proliferation signaling pathways in T-lymphocytes // *Immunol Invest.* — 2004. — Vol. 33. (2). — P. 109–42.
11. Cooper M. A. The biology of human natural killer-cell subsets / M. A. Cooper, T. A. Fehniger, M. A. Caligiuri // *Trends immunol.* — 2001. — Vol. 22, № 11. — P. 633–640.
12. Gaffen S. L., Liu K. D. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications // *Cytokine.* — 2004. — Vol. 28 (3). — P. 109–23.
13. Spadaro M. Immunological inhibition of carcinogenesis // M. Spadaro, A. Mantovani / *Cancer Immunol. Immunother.* — 2004. — Vol. 53. — P. 204–216.
14. Turk M. Multiple pathways to humor immunity and concomitant autoimmunity // M. Turk, J. Wolchok, J. Guevara-Patita / *Immunol.Rev.* — 2002. — Vol. 188. — P. 122–135.

Поступила 30.12.2013

References

1. **Berezhnaya NM, Chekhun VF.** The system of interleukins and cancer. K.: DIA; 2000. 224 p.
2. **Vazhenin AV, Panova IYe.** Slected questions of ophthalkmoonology. M.: Izdatelstvo RAMN; 2006. 156 p.
3. **Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA, Kryachok IA.** Diagnostic immunology of tumors. Kiev: Morion; 2003. 6–15.
4. **Granov AM, Molchanov OYe.** Carcinogenesis and tumor immunology. Basic and clinical aspects. Vopr. Onkoplogii. 2008; 54(4):401–9. Russian.
5. **Ziangirova GG, Likhvantseva VG.** Tumor of vascular tract of the eye. M.: Poslednee slovo; 2003 456 p.
6. **Berezhnoi EE, Gnuchev NV, Georgiev GP** at al. Molecular mechanisms of interaction between tumor and immune system. Voprosy onkologii. 2008;54(6):669–83. Russian.
7. **Brovkina AF, Valskii VV, Gusev GA** ey al. Ophthalmoonology: Guidance for doctors. Moscow: Meditsina; 2002. 424 p.
8. **Rabson A, Roitt A, Delves P.** Really Essential Medical Immunology. M.:Mir; 2006. 320 p. Russian.
9. **Usova RA, Panova IE.** Basal cell carcinoma of the auxiliary apparatus of the eye (clinic, morphology). Chelyabinsk. 2002. 16 p.
10. **Benczik M, Gaffen SL.** The interleukin (IL)-2 family cytokines: survival and proliferation signaling pathways in T-lymphocytes. Immunol Invest. 2004;33(2):109–42.
11. **Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA.** The biology of human natural killer-cell subsets. Trends immunol. 2001;22(11):633–40.
12. **Gaffen SL, Liu KD.** Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. Cytokine. 2004;28(3):109–23.
13. **Spadaro M, Mantovani A.** Immunologycal inhibition of carcinogenesis. Cancer Immunol. Immunother. 2004;53:204–16.
14. **Turk M, Wolchok J, Guevara-Patita J.** Multiple pathways to humor immunity and concomitant autoimmunity. Immunol.Rev. 2002;188:122–35.

Received 30.12.2013