

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ИНДОЛЕНТНЫМИ И АГРЕССИВНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

Йовдий А.В., Шардаков В.И., Загоскина Т.П.,
Назарова Е.Л., Хоробрых М.Н.

ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»,
г. Киров

Резюме. У больных неходжкинскими лимфомами проведено исследование иммунного статуса, включавшее определение субпопуляционного состава лимфоцитов, функциональной активности нейтрофилов, уровня иммуноглобулинов в периферической крови и концентрации цитокинов в культуре мононуклеаров и сыворотке крови. Выявлены снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также дисбаланс продукции Th1/Th2-цитокинов. У пациентов с агрессивными формами лимфом дефект Т-клеточного иммунитета более выражен и сочетался со значительным отклонением в цитокиновом статусе по сравнению с больными индолентными лимфомами.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, показатели иммунитета, цитокины

Yovdiy A.V., Shardakov V.I., Zagoskina T.P., Nazarova E.L., Khorobrykh M.N.

EVALUATION OF IMMUNE INDICES IN PATIENTS WITH INDOLENT AND AGGRESSIVE NON-HODKIN'S LYMPHOMAS

Abstract. A survey of immunological indices in patients with non-Hodkin's lymphomas was performed, including evaluation of lymphocyte subpopulations, functional activity of neutrophils, immunoglobulin levels in peripheral blood and cytokine concentrations in mononuclear blood cell cultures and blood serum. The study revealed depressed indices of cellular and humoral immunity, like as an imbalance in Th1/Th2 cytokine production. T cell immune deficiency in the patients with aggressive lymphomas was more expressed, being also combined with significant deviations in cytokine status, as compared to a group of patients with indolent lymphomas. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 1, pp 67-72)

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, immune parameters, cytokines

Введение

Характерным отличием неходжкинских лимфом (НХЛ) от других онкогематологических заболеваний является непосредственное вовлечение в опухолевый процесс клеток иммунной системы. В большинстве работ, посвященных изучению иммунного ответа у больных НХЛ, показано, что у пациентов с данной патологией отмечается дефект как гуморального, так и

клеточного звеньев иммунитета [2, 5, 6, 9]. При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов выявлено снижение величины $CD4^+/CD8^+$ за счет увеличения числа $CD8^+$ лимфоцитов [3, 4]. Некоторые исследователи отмечают также дефицит числа $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ клеток [10]. В ряде научных работ, кроме того, показана функциональная неполноценность Т-лимфоцитов [13]. Для больных НХЛ также свойственно повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Есть данные, что секреция IL-1 и других плейотропных цитокинов (TNF α , IL-6) является паракринным и/или аутокринным ростовым фактором клеток НХЛ [1, 11, 14, 15]. При характеристике способности мононуклеаров

Адрес для переписки:

Йовдий Анна Васильевна
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72.
Тел./факс: (8332) 54-97-31, 54-51-83.
E-mail: annaovdii@bk.ru, immunlab@yandex.ru

крови больных НХЛ к продукции цитокинов некоторые авторы отмечают достоверное снижение спонтанной и индуцированной продукции IL-1 β , IL-2, повышение спонтанной выработки TNF α . Все изменения в иммунной системе организма, вызванные опухолевым ростом, имеют тесную взаимосвязь с морфологическим вариантом опухоли, степенью ее агрессивности и стадией процесса [2, 3, 5]. Так, по данным некоторых авторов, для агрессивных лимфом более характерен дефицит CD8⁺ клеток [2]. В системе иммунорегуляторных пептидов сыворотки крови при генерализованном опухолевом процессе преобладают провоспалительные цитокины IL-1 и TNF α [7]. Кроме того, синтез внутриклеточного IL-8 опухолевым клоном CD5⁺/19⁺ у больных НХЛ зависит от агрессивности течения заболевания. У больных с прогрессирующими формами процесса уровень данного цитокина выше, чем у здоровых лиц и у пациентов с доброкачественным течением болезни [6, 8].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению характера иммунодепрессии на фоне лимфоидной пролиферации, данных, отражающих взаимосвязь степени вторичной иммунной недостаточности у больных НХЛ с уровнем секретируемых мононуклеарными иммунорегуляторных пептидов, в литературе не представлено.

Целью настоящего исследования явился анализ состояния клеточного иммунитета у больных НХЛ в совокупности с оценкой цитокинового статуса.

Материалы и методы

Для выявления возможных изменений показателей иммунитета у больных с различной степенью злокачественности опухоли обследуемые лица с НХЛ были разделены на две группы. В первую группу вошли 85 пациентов индолентными лимфомами (лимфома из малых лимфоцитов/ХЛЛ, ВОЗ 2001), во вторую – 21 больной с агрессивными лимфомами (16 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой и 5 человек с лимфомой из клеток мантийной зоны). Показатели иммунного статуса больных сравнивали с параметрами иммунитета здоровых жителей г. Кирова.

Проведен анализ показателей клеточного иммунитета, уровня ряда цитокинов (интерлейкина-1 β , -2, -4, -6, -8, -10, фактора некроза опухолей- α , интерферона- α и интерферона- γ) в супернатанте культуральной взвеси лимфоидных клеток и в сыворотке крови. Лимфоидные клетки выделяли из гепаринизированной венозной крови центри-

фугированием на градиенте плотности фикол-верографин (1,077 г/л). Лимфоциты для исследований использовали в рабочей концентрации $2,0 \times 10^6$ в 1 мл. Культивирование клеток проводили в 96 луночных планшетах для иммунологических исследований при 37 °С в CO₂-инкубаторе в среде RPMI-1640 с добавлением 10% телячьей эмбриональной сыворотки и 100 мкг/мл гентамицина. Для стимуляции клеток использовали фитогемагглютинин (ФГА) в концентрации 100 мкг/мл культуральной взвеси. Продолжительность инкубации составляла 72 ч для IFN α и IFN γ , а для остальных цитокинов – 24 ч.

Концентрацию цитокинов в супернатанте культуральной взвеси и сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Полученные оптические плотности определяли на иммуноферментном анализаторе TECAN (Австрия). Расчет содержания цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2003. Количество поверхностных антигенных детерминант лимфоцитов оценивали в лимфоцитотоксическом тесте (Tarasaki P.I. et al., 1970) с использованием специфических моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва).

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 6.0. Достоверность различий полученных показателей подтверждали с помощью расчета непараметрического критерия U (Манна–Уитни).

Результаты и обсуждение

У пациентов проанализирован количественный состав Т-лимфоцитов, ЕК-клеток, а также определена экспрессия активационных маркеров (CD25⁺ и CD95⁺) на лимфоцитах (табл. 1). В результате было выявлено снижение относительного количества CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов у всех больных по сравнению с аналогичными данными здоровых лиц. У обследуемых пациентов с индолентными лимфомами наблюдалось снижение соотношения CD4⁺/CD8⁺. При этом число CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD95⁺ клеток у больных агрессивными лимфомами имело достоверно более значимые отклонения по сравнению с данными пациентов с индолентными лимфомами. Значимо низкие показатели Т-звена иммунитета у больных с агрессивными лимфомами, скорее всего, связаны с высокой степенью злокачественности патологического процесса.

Для оценки регуляторного и функционального потенциала лимфоцитов больных неходжкин-

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НХЛ

Исследуемые показатели	Здоровые лица (n = 50)	Больные индолентными лимфомами (n = 85)	Больные агрессивными лимфомами (n = 21)
CD3 ⁺ , %	64,3 (59,4; 68,4)	44,7 (41,4; 49,6) ^{1**}	41,0 (34,7; 45,9) ^{1**,2*}
CD4 ⁺ , %	38,5 (33,7; 41,1)	25,5 (20,9; 30,1) ^{1**}	23,1 (19,4; 28,6) ^{1**}
CD8 ⁺ , %	19,8 (16,3; 22,5)	16,9 (13,7; 21,1) ^{1*}	14,3 (8,5; 19,3) ^{1**,2*}
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , ед	1,83 (1,47; 2,32)	1,44 (1,25; 1,73) ^{1**}	1,59 (1,29; 2,43)
CD16 ⁺ , %	17,4 (13,3; 21,4)	20,3 (15,5; 24,7)	14,2 (9,0; 22,5) ^{2*}
CD25 ⁺ , %	19,4 (14,2; 23,7)	21,9 (18,0; 26,8)	19,3 (14,2; 24,6)
CD95 ⁺ , %	18,8 (15,4; 23,5)	25,3 (19,3; 29,4) ^{1*}	17,5 (11,2; 23,3) ^{2*}

Примечание. Данные представлены в виде медиан и квартилей. Достоверность различий * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$: 1 – данные больных лимфомами по сравнению с показателями здоровых лиц; 2 – данные больных агрессивными лимфомами по сравнению с показателями больных индолентными лимфомами.

скими лимфомами проведено исследование спонтанной и стимулированной концентрации ряда цитокинов (TNF α , IL-1 β , -2, -4, -6, -8, -10, IFN α , IFN γ) в культуральной взвеси мононуклеарных клеток крови и в сыворотке крови. Цитокинсекретирующий ответ лимфоцитов на стимуляцию митогеном изучали с целью выявления резервного потенциала клеток к продукции иммунорегуляторных пептидов (табл. 2).

Из приведенных в таблице 2 данных видно, что в системе цитокинов, вырабатываемых лимфоидными клетками пациентов, наблюдался дисбаланс. Так, у больных индолентными лимфомами отмечалось достоверное снижение спонтанной секреции TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10,

IFN α и IFN γ , а также рост концентрации IL-2. У пациентов с агрессивными лимфомами наблюдалось снижение спонтанной продукции IL-1 β , IL-10, IFN α и IFN γ наряду с повышением содержания IL-2.

Уровни провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β у пациентов с НХЛ оказались снижены по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц. Необходимо отметить, что у больных агрессивными лимфомами уровень данных цитокинов был выше, чем в группе пациентов с индолентными лимфомами. Снижение концентрации TNF α и IL-1 β при НХЛ, вероятно, обусловлено проводимой химиотерапией, оказывающей подавляющее влияние на процессы вос-

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПОНТАННОЙ СЕКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ НХЛ

Уровни цитокинов, пг/мл	Здоровые лица (n = 50)	Больные индолентными лимфомами (n = 85)	Больные агрессивными лимфомами (n = 21)
TNF α	524,0 (509,4; 530,9)	239,7 (35,0; 502,6) ^{1**}	375,0 (162,2; 681,6)
IL-1 β	602,3 (532,2; 614,7)	263,1(101,1; 566,3) ^{1**}	364,9(185,1; 469,1) ^{1**,2*}
IL-2	6,8 (4,3; 10,3)	24,8 (12,7; 38,6) ^{1**}	13,3 (7,3; 27,2) ^{1*}
IL-4	14,6 (14,4; 15,8)	9,4 (4,5; 15,0) ^{1**}	15,1 (9,1; 111,6) ^{2*}
IL-6	897,5 (874,2; 917,1)	767,3 (524,6; 1014,6)	795,6 (518,8; 941,3)
IL-8	687,6 (671,9; 720,6)	508,7(377,5; 760,6) ^{1**}	752,7 (523,1; 807,2) ^{2*}
IL-10	558,2 (312,5; 1135,4)	68,4 (24,6; 194,3) ^{1***}	185,7 (45,5; 321,9) ^{1**}
IFN α	18,3 (18,0; 19,4)	16,6 (7,2; 18,6) ^{1**}	4,6 (2,6; 8,1) ^{1*}
IFN γ	69,5 (48,3; 3511,1)	5,4 (0,5; 41,1) ^{1***}	11,0 (4,3; 42,3) ^{1**}

Примечание. Данные представлены в виде медиан и квартилей. Достоверность различий * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$: 1 – концентрация цитокинов в культуре лимфоцитов больных лимфомами по сравнению с показателями здоровых лиц; 2 – концентрация цитокинов в культуре лимфоцитов больных агрессивными лимфомами по сравнению с показателями больных индолентными лимфомами.

паления любого геноза. Подавление их синтеза согласуется с нарушением процесса дифференцировки Т-лимфоцитов-хелперов, что наглядно подтверждено в таблице 1. IL-10 представляет собой ингибитор клеточного иммунитета, усиливает развитие Th2-клеток путем ингибирования продукции IFN γ Т-лимфоцитами [2, 7, 11].

Особое внимание вызывало снижение продукции IFN γ и IFN α у всех обследованных лиц с НХЛ. Как известно, система интерферонов играет контрольно-регулирующую роль в поддержании гомеостаза, являясь одной из важнейших составляющих естественного иммунитета, во многом определяя течение и исход вирусных инфекций. Учитывая эти обстоятельства, можно предположить, что снижение продукции IFN γ и IFN α способствовало недостаточности противовирусной резистентности у больных НХЛ. У больных НХЛ наблюдалось повышение спонтанного уровня IL-2, причем более значимое – у больных с индолентными лимфомами. IL-2 запускает иммунный ответ и активирует факторы, участвующие как в противовирусной и противобактериальной, так и в противоопухолевой защите, что в рассматриваемой ситуации может являться признаком более благоприятного течения опухолевого процесса.

Уровень IL-8 имел достоверно более низкое значение только в первой группе больных по сравнению с показателями второй группы и здоровых лиц. Возможно, это обусловлено значимо низкими концентрациями TNF α и IL-1 β

у данной категории больных, которые являются наиболее сильными индукторами синтеза IL-8. Кроме того, в литературе приведены сведения, что концентрация IL-8 зависит от злокачественности течения заболевания, и этим можно объяснить высокий уровень изучаемого цитокина у больных агрессивными лимфомами.

Уровень базальной секреции цитокинов характеризовал функциональную активность мононуклеаров без воздействия на них антигена. После стимуляции лимфоидных клеток ФГА были отмечены некоторые изменения в показателях цитокинового профиля (табл. 3). Так, у пациентов с индолентными лимфомами отмечено снижение стимулированной концентрации IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 и IFN α . У больных агрессивными лимфомами наблюдался рост содержания стимулированной продукции TNF α , снижение секреции IL-2, IL-10 и IFN α . В обеих исследуемых группах больных выявлено снижение уровня IL-2, причем в большей степени эти изменения наблюдались у пациентов с агрессивными лимфомами и сочетались с высоким содержанием у них IL-4 и IL-10. Найденные отклонения в содержании цитокинов, вероятно, связаны с опухолевой прогрессией заболевания. Данный факт свидетельствует о том, что у больных с В-клеточными опухолями повышение концентрации исследуемых цитокинов может рассматриваться в качестве маркеров более агрессивного течения заболевания, что согласуется с данными литературы [12]. Кроме того, у боль-

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТИМУЛИРОВАННОЙ СЕКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ НХЛ

Уровни цитокинов, пг/мл	Здоровые лица (n = 50)	Больные индолентными лимфомами (n = 85)	Больные агрессивными лимфомами (n = 21)
TNF α	532,1 (522,7; 541,7)	494,1 (308,1; 673,0)	739,7(638,7; 767,5) ^{1**;} 2**
IL-1 β	607,3 (485,5; 625,5)	258,6 (109,8; 575,2) ^{1*}	431,3 (31,6; 750,8)
IL-2	1283,1(1146,5; 1345,6)	38,6 (26,8; 337,6) ^{1***}	27,7 (14,1; 34,2) ^{1***;} 2*
IL-4	15,1 (14,6; 16,2)	11,8 (8,6; 16,1) ^{1*}	21,2 (10,5; 234,7) ^{2*}
IL-6	904,8 (872,5; 939,9)	805,8 (552,7; 1062,5)	768,9 (532,5; 942,3)
IL-8	677,3 (666,8; 731,2)	508,7 (379,4; 765,8) ^{1*}	545,8 (375,4; 798,2)
IL-10	1522,9 (790,6; 2227,2)	72,5 (24,6; 194,3) ^{1***}	191,7 (61,7; 486,3) ^{1***;} 2*
IFN α	18,8 (18,3; 19,4)	16,6 (7,1; 18,9) ^{1**}	4,6 (3,2; 9,4) ^{1**}
IFN γ	3393,9(1674,7; 3538,1)	1977,4 (391,6; 3680,6)	1891 (470,5; 3297,8)

Примечание. Данные представлены в виде медиан и квартилей. Достоверность различий *p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001: 1 – концентрация цитокинов в культуре лимфоцитов больных лимфомами по сравнению с показателями здоровых лиц; 2 – концентрация цитокинов в культуре лимфоцитов больных агрессивными лимфомами по сравнению с показателями больных индолентными лимфомами.

ных агрессивными лимфомами установлено повышение концентрации TNF α после стимуляции мононуклеаров ФГА.

Уровень цитокинов в культуральной взвеси характеризовал функцию мононуклеаров крови, без учета всего пула иммунорегуляторных пептидов, вырабатываемых другими популяциями клеток. В сыворотке периферической крови больных индолентными лимфомами отмечено повышение уровня IL-4 (4,5 пг/мл к 1,7 пг/мл у здоровых лиц) и IL-10 (44,7 пг/мл к 6,2 пг/мл у здоровых лиц), также как и у пациентов из группы с агрессивными лимфомами (IL-4 – 3,1 пг/мл; IL-10 – 182,3 пг/мл). Кроме того, во второй группе наблюдался рост базальной секреции IFN γ (28,9 пг/мл к 10,1 пг/мл у больных индолентными лимфомами) и IL-6 (9,1 пг/мл к 5,9 пг/мл у больных индолентными лимфомами). Выявленные изменения согласуются с данными литературы [4, 8] и указывают на связь сывороточного IL-6 с агрессивностью заболевания. При этом соотношение IFN γ /IL-4 смещено в сторону интерферона, что подтверждают результаты других исследований [8].

Следовательно, проведенные исследования могут свидетельствовать о количественных изменениях у наблюдаемых больных клеточного иммунитета (уменьшение относительного содержания CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов, а также величины соотношения CD4⁺/CD8⁺). Выявлен заметный дисбаланс в цитокиновом статусе у больных НХЛ по сравнению со здоровыми лицами. В культуре мононуклеаров прослеживалось компенсаторное увеличение иммунорегуляторных пептидов, синтезируемых Th1, в частности IL-2, и последующее их снижение после стимуляции ФГА. Уровни таких цитокинов как IL-4, IL-10, IFN γ и IFN α в культуре мононуклеаров в большинстве случаев были понижены по сравнению с данными здоровых лиц, что, возможно, связано с функциональной неполноценностью лимфоидных клеток. При этом в сыворотке крови наблюдалось достоверное повышение концентрации IL-4, IL-10 и IL-6 у большинства обследованных лиц. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о развитии вторичной иммунной недостаточности у больных НХЛ преимущественно по Т-клеточному типу.

Сравнение показателей субпопуляционного состава лимфоцитов в зависимости от характера течения заболевания выявило уменьшение количества CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD95⁺ клеток у больных агрессивными НХЛ по сравнению с пациентами, страдающими индолентными формами лимфом. Анализ цитокинсекретирующей функ-

ции лимфоцитов выявил увеличение секреции цитокинов, продуцируемых Th2 при быстром прогрессировании заболевания. Это отражалось в повышении концентрации IL-4 и IL-10 в культуре мононуклеаров крови у больных второй группы как при спонтанной секреции, так и после стимуляции ФГА, а также IL-6 в сыворотке крови пациентов с агрессивными НХЛ по сравнению с больными индолентными формами заболевания. Кроме этого, уровень TNF α в стимулированной культуре мононуклеаров был достоверно выше во второй группе по сравнению с аналогичным показателем первой группы. У больных с агрессивными лимфомами наблюдался высокий уровень спонтанной и стимулированной секреции IL-8 по отношению к показателю пациентов с индолентными НХЛ.

Исходя из вышесказанного, можно сделать заключение об угнетении звеньев противовирусного иммунитета у больных НХЛ, имеющем в своей основе снижение числа клеток Т-ряда, а также функциональную неполноценность последних. При этом пациенты с агрессивными формами лимфом имели более значительный дефект Т-иммунитета и выраженные отклонения в цитокиновом статусе с увеличением уровня таких цитокинов, как IL-10, IL-4 по сравнению с аналогичными показателями больных индолентными лимфомами.

Список литературы

1. Бережная Н.М. Система интерлейкинов и рак: новые аспекты взаимодействия опухоли и организма / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. — Киев: ДИА, 2000. — 224 с.
2. Долгополова Е.В., Никитин В.Ю., Цыган В.Н., Санжаревский В.А. Особенности иммунного статуса у больных с некоторыми формами злокачественных лимфом // Вестн. гематологии. — 2005. — № 3. — С. 30-36.
3. Долгополова Е.В., Никитин В.Ю., Цыган В.Н., Санжаревский В.А. Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса больных неходжкинскими лимфомами // Мед. иммунология. — 2003. — № 3-4. — С. 354.
4. Короткова О.В., Ларионова В.Б., Заботина Т.Н., Турнянская Е.Г., Птушкин В.В., Кадагидзе З.Г. Особенности нарушения иммунного статуса у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией клеток — предшественников гемопоэза // Аллергология и иммунология. — 2002. — № 1. — С. 105-110.
5. Назарова Е.Л., Шардаков В.И., Шерстнев С.М. Оценка иммунного статуса у больных

хроническим лимфолейкозом на различных стадиях заболевания // Вопросы трансфузиологии и клинической медицины: Мат-лы V научн. конф. молодых ученых. – Киров, 1996. – С. 32.

6. Никитин Е.А., Баранова А.В., Асеева Е.А., Домрачева Е.В. Молекулярно-цитогенетические нарушения при хроническом лимфолейкозе // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 3. – С. 61-63.

7. Поспелова Т.Н., Скворцова Н.В., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н. Цитокиновый профиль больных лимфомами как дополнительный фактор прогноза // Гематология и трансфузиология. – 2008. – Т. 53. – № 3. – С. 10-14.

8. Шерстнева Е.С., Исаева Н.В., Загоскина Т.П., Шардаков В.И. Клиническое значение внутриклеточного ИЛ-8 у больных В-клеточным ХЛЛ // Вестн. гематологии. – 2007. – № 2. – С. 49-50.

9. Borche L., Lim A., Binet J., Dighiero G. Evidence that chronic lymphocytic leukemia B lymphocytes are frequently committed to production of natural antibodies // Blood. – 1990. – Vol. 76. – P. 562.

10. Dianzani U., Omede P., Marmont F., DiFranco D., Fusaro A., Giaretta F., Mairone L., Bragardo M., Redoglia V., Voccadoro M. Expansion of T cell expressing low CD4 or CD8 levels in B- cell chronic lymphocytic leukemia: Correlation with

disease status and neoplastic phenotype // Blood. – 1994. – Vol. 83. – P. 2198-2205

11. Dighiero G., Travade P., Chevret S., Fenaux P., Chastang C., Binet J.L. B-cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions // Blood. – 1991. – Vol. 78. – P. 1901.

12. Fayad L., Keating M.J., O'Brien S., Ruben J.M., Lee B.N., Lerner S., Kurzrock R. Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukaemia: Correlation with phenotypic characteristics and outcome // Blood. – 2001. – Vol. 97. – P. 256-262.

13. Görgün Güllü, Holderried Tobias A. W., Zahrieh D., Neuberg D., Gribben J.G. Chronic lymphocytic leukemia cells induce changes in gene expression of CD4 and CD8 T cells // The Journal of clinical investigation. – 2005. – Vol. 115, N 7. – P. 1797-1805.

14. Hsu B., Marin M.C., Brishay S. Expression of bcl-2 gene confers multidrug to chemotherapy-induced cell death // Cancer Bull. – 2004. – Vol. 46, N 2. – P. 125-129.

15. Isaacson P.G. The current status of lymphoma classification // Br. J. Haematol. – 2000. – Vol. 109. – P. 258.

поступила в редакцию 05.05.2010

отправлена на доработку 13.05.2010

принята к печати 01.09.2010