

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Смирнова О.В., Манчук В.Т.

ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Резюме. Авторами выявлены особенности функционирования клеток иммунной системы у больных острым лимфобластным лейкозом в зависимости от стадии заболевания. На всех стадиях ОЛЛ у больных развивался Т-клеточный иммунодефицит. Снижение Т-лимфоцитов и уменьшение величины соотношения CD4/CD8 способствовало появлению первичной атаки ОЛЛ. Особенностью рецидива ОЛЛ являлось увеличение содержания NK-клеток. На всех стадиях ОЛЛ наблюдалось выраженное уменьшение интенсивности внутриклеточных метаболических процессов лимфоцитов. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов изменялась у больных ОЛЛ по мере прогрессирования заболевания, на стадии первичной атаки отмечалось усиление ее активности, на стадиях полной ремиссии и повторного рецидива регистрировалось снижение активности, вероятно, обусловленное истощением внутренних резервов организма. Проведенное исследование подтвердило, что при ОЛЛ значительно меняется функциональное и метаболическое состояние лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов по мере прогрессирования заболевания, которое, вероятно, является ответственным не только за возникновение осложнений, но и обуславливает возникновение повторного рецидива и ухудшает прогноз заболевания в целом.

Ключевые слова: иммунитет, острый лимфобластный лейкоз

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
д.м.н., руководитель лаборатории клинической патофизиологии и аллергологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел./факс: 8 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Авторы:

Смирнова О.В. — д.м.н., руководитель лаборатории клинической патофизиологии и аллергологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия
Манчук В.Т. — д.м.н., член-корреспондент РАМН, профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Поступила 10.04.2013

Отправлена на доработку 18.04.2013

Принята к печати 23.04.2013

FEATURES OF IMMUNE CELLS IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Smirnova O.V., Manchuk V.T.

*Research Institute of Medical Problems in the North, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch,
Krasnoyarsk, Russian Federation*

Abstract. In this study, we have identified functional features of immune system cells in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), depending on clinical stage of the disease. At all stages of the disease, the patients developed T-cell immunodeficiency. A decrease in T lymphocyte scores and diminished CD4/CD8 ratio was associated with development of primary ALL attack. An increase in NK-cells was typical to ALL relapse. In general, ALL cell populations were characterized by a significant reduction of intracellular metabolic processes in lymphocytes. Chemiluminescent activity of neutrophil granulocytes changed in ALL patients with disease progression, being intensified at the stage of primary attack, followed by decreased activity during complete clinical remission and relapse, probably, due to depletion of internal reserves. The study confirmed that significant changes in ALL are associated with functional and metabolic state of lymphocytes and neutrophils upon progression of the disease, which is probably responsible both for development of complications, but it also may influence relapse risks and determine worse prognosis in general. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 6, pp 577-584)

Keywords: immunity, acute lymphoblastic leukemia

Address for correspondence:

Smirnova Olga V.
PhD, MD, Chief, Laboratory of Clinical
Pathophysiology and Allergology, Research Institute of
Medical Problems in the North, Russian Academy of
Medical Sciences, Siberian Branch
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
P. Zhelesniak str., 3g.
Phone/fax: 7 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Authors:

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Chief,
Laboratory of Clinical Pathophysiology and Allergology,
Research Institute of Medical Problems in the North,
Russian Academy of Medical Sciences, Siberian
Branch, Krasnoyarsk, Russian Federation
Manchuk V.T., PhD, MD (Medicine), Professor,
Corresponding Member, Russian Academy of Medical
Sciences, Director, Research Institute of Medical
Problems of the North, Russian Academy of Medical
Sciences, Siberian Branch, Krasnoyarsk, Russian
Federation

Received 10.04.2013

Revision received 18.04.2013

Accepted 23.04.2013

Острые лейкозы (ОЛ) представляют собой разнородную группу гемобластозов, которые характеризуются первичным нарушением функции костного мозга морфологически незрелыми бластными клетками с вытеснением ими нормальных элементов и инфильтрацией различных тканей и органов, благодаря способности их к миграции [1, 2]. Все ОЛ возникают из одной мутировавшей кроветворной клетки. Принадлежность бластных клеток к линии кроветворения, степень их дифференцировки обуславливают особенности течения лейкоза, его терапию, эффективность лечения и прогноз. ОЛ составляют около 3% всех злокачественных опухолей человека, а среди гемобластозов ОЛ занимает одно из первых мест по частоте встречаемости. В год заболеваемость ОЛ составляет в среднем 5 случаев на 100 000 населения. 75% случаев заболевания выявляется у взрослых больных. При этом соотношение острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) к острым лимфоидным лейкозам составляет 6:1. У пациентов в возрасте 40 лет и старше 80% составляют ОМЛ, а у детей – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). В связи с этим медиана возраста больных ОМЛ – 60-65 лет, а ОЛЛ – 10 лет. Следовательно, имеются выраженные особенности течения ОЛЛ у взрослых больных. Рост числа больных с острыми лейкозами, высокая ранняя летальность, низкий процент полных клинико-гематологических ремиссий требуют от врачей поиска новых диагностических и лечебных подходов к данной категории больных [1-4]. Кроме того, на возникновение и прогрессирование опухолевого заболевания оказывают влияние особенности индивидуального иммунного реагирования [6, 7].

В связи с этим **целью настоящего исследования** явилось изучение особенностей функционирования клеток иммунной системы (лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов) у больных ОЛЛ до и после химиотерапии с выявлением особенностей реагирования метаболических ферментов лимфоцитов у этих больных.

Материалы и методы

ОЛЛ диагностировался у 73 взрослых пациентов, при этом у 25 из них (34,2%) выявлялась первичная атака, у 26 больных (35,6%) – полная ремиссия после проведенной терапии и у 22 больных (30,2%) – повторный рецидив. Полная ремиссия у больных характеризовалась наличием в костном мозге не более 5% бластных клеток при нормальной его клеточности, отсутствовали лейкоэмические клетки в ликворе. Рецидив диагностировали при появлении в показателях мие-

лограммы более 25% бластов после достигнутой ранее ремиссии. Контрольную группу составили 125 практически здоровых лиц.

Оценку клеточного звена иммунитета проводили с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием панели моноклональных антител (МАТ) к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLA-DR (ОО «Сорбент», Москва). Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя тест-системы ЗАО «Вектор-Бест».

Биолюминесцентное определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ проводили по ранее разработанным методикам [5]. Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ соответственно) и глутатионредуктазы (ГР). Активность дегидрогеназ в лимфоцитах крови выражали в ферментативных единицах ($1 \text{ E} = 1 \text{ мкмоль/мин}$) на 10^4 клеток.

Оценка функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов производилась по результатам спонтанной и индуцированной хемилюминесценции в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL3604». Определялись время выхода на максимум (Tmax), максимальное значение (Imax), площадь кривой (S). В качестве индуктора респираторного «взрыва» использовался опсонизированный зимозан («Sigma», США). Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, относительно спонтанной оценивали соотношением Sзим./Sспон. По результатам исследования в электронных таблицах MS Excel 2000 была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакетов прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004) производился статистический анализ методами описательной статистики с t-критерием Стьюдента, непараметрическим с использованием точных критериев Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В целом при исследовании особенностей иммунного статуса больных ОЛЛ до начала проведе-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N = 118 1		Атака, N = 25 2		Ремиссия, N = 26 3		Рецидив, N = 22 4	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,73	4,85-7,75	6,70	3,60-12,00	5,95	3,70-7,20	5,90	5,30-7,10
Лимфоциты, (%)	38,0	31,0-45,0	37,0	21,0-70,0	26,5	21,0-37,0	37,0	27,0-70,0
					p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01		p ₃ < 0,05	
CD3 ⁺ , (%)	67,0	60,0-72,0	59,0	40,0-70,0	55,0	50,0-64,0	59,0	50,0-64,0
			p ₁ < 0,05		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,05	
CD4 ⁺ , (%)	44,0	34,0-49,0	31,0	27,0-45,0	35,0	30,0-38,0	42,0	38,0-52
					p ₁ < 0,001		p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,001	
CD8 ⁺ , (%)	27,0	20,0-34,0	27,0	16,0-38,0	20,5	16,0-27,0	29,0	20,0-34,0
					p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05		p ₃ < 0,05	
CD16 ⁺ , (%)	20,0	17,0-23,0	20,0	8,0-23,0	14,5	7,0-28,0	25,0	14,0-31,0
							p ₁ < 0,01	
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0-16,0	12,0	4,0-22,0	13,0	3,0-15,0	13,0	3,0-17,0
HLA-DR ⁺ , (%)	15,0	12,0-20,0	11,5	7,5-25,5	16,0	7,5-23,0	22,0	10,0-37,0
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13-1,95	1,30	0,90-1,50	1,45	1,25-2,00	1,50	1,46-1,80
			p ₁ < 0,05				p ₂ < 0,05	
IgA, (г/л)	1,91	1,33-3,20	1,60	1,15-2,80	1,13	0,70-3,90	1,03	0,73-1,05
					p ₁ < 0,05		p _{1,2} < 0,001	
IgM, (г/л)	1,20	0,50-1,80	1,10	0,72-2,13	1,02	0,44-1,60	0,42	0,31-1,16
							p _{1,2} < 0,01 p ₃ < 0,05	
IgG, (г/л)	10,30	8,18-14,12	11,00	6,07-26,00	7,45	5,14-10,00	14,75	7,60-41,00
					p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05		p ₃ < 0,05	

Примечание. p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – статистически достоверные различия с показателями больных на стадии первичной атаки; p₃ – статистически достоверные различия с показателями больных на стадии ремиссии ОЛЛ.

ния химиотерапии наиболее значимые изменения выявлены на стадии ремиссии (табл. 1). Состояние клеточного иммунитета у больных на стадии атаки характеризовалось повышением абсолютного содержания лимфоцитов и снижением относительной концентрации Т-клеток. У больных снижена величина соотношения CD4/CD8.

При ремиссии ОЛЛ на фоне снижения процентного и абсолютного содержания лимфоцитов в крови понижались относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов, абсолютный уровень НК-клеток, В-лимфоцитов и лимфоидных клеток, экспрессирующих маркер HLA-DR. Снижение количества Т-лимфоцитов у больных

ТАБЛИЦА 2. АКТИВНОСТЬ НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ В ЛИМФОЦИТАХ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N = 118 1		Атака, N = 25 2		Ремиссия, N = 26 3		Рецидив, N = 22 4	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Г6ФДГ	4,32	0,90-13,87	1,88	0,00-21,74	2,25	0,00-6,15	4,27	1,42-8,36
ГЗФДГ	0,63	0,00-1,96	0,00	0,00-0,60	0,06	0,00-0,85	0,00	0,00-0,00
			p ₁ < 0,05				p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,05	
ЛДГ	38,43	14,85-98,98	3,87	0,30-14,96	3,34	0,64-13,92	4,02	0,00-8,80
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
НАДФМДГ	2,84	0,64-12,75	1,15	0,00-5,78	1,01	0,01-7,30	2,02	0,78-9,16
НАДФГДГ	0,59	0,00-2,56	0,18	0,00-2,38	0,07	0,00-0,32	0,32	0,14-7,63
НАДФИЦДГ	33,33	14,70-63,63	0,45	0,16-1,27	0,56	0,22-3,09	1,27	0,27-7,93
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05	
МДГ	70,43	17,99-144,34	15,25	6,24-30,00	11,53	4,65-39,25	25,10	4,65-37,74
			p ₁ < 0,01		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
НАДГДГ	5,64	0,47-16,76	1,70	0,50-5,05	2,00	0,22-4,66	4,34	1,37-31,17
			p ₁ < 0,05					
НАДИЦДГ	4,05	1,00-12,93	0,01	0,00-0,49	0,24	0,00-2,41	1,79	0,24-12,10
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,01		p ₂ < 0,05	
НАДН-ЛДГ	72,87	8,56-196,34	0,00	0,00-118,48	0,00	0,00-5,15	0,00	0,00-64,02
			p ₁ < 0,05		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
НАДН-МДГ	128,37	35,45-357,11	141,42	32,00-228,54	3,78	0,00-71,46	86,35	0,00-137,18
					p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01		p _{1,2} < 0,05	
ГР	19,64	1,67-113,62	8,54	1,24-42,20	0,44	0,00-11,53	1,24	0,00-24,34
					p ₁ < 0,01		p ₁ < 0,05	
НАДН-ГДГ	49,94	13,93-83,36	22,38	1,68-48,42	15,25	0,84-27,34	8,73	0,55-50,51
							p ₁ < 0,05	
НАДФН-ГДГ	52,87	29,59-84,88	42,37	12,26-107,15	39,21	11,44-157,23	56,94	48,90-69,45

происходило за счет понижения в процентном и абсолютном содержании CD4⁺ и цитотоксических Т-лимфоцитов. Единственным показателем иммунного статуса, величина которого восста-

навливалась при ремиссии ОЛЛ, является соотношение CD4/CD8.

При рецидиве ОЛЛ большинство исследуемых параметров иммунного статуса восстано-

ливалось до контрольного уровня. На данной стадии патологического процесса сохранялось только снижение относительного содержания Т-лимфоцитов. Особенностью данной стадии являлось увеличение в периферической крови больных процентного содержания НК-клеток, что, вероятно, является компенсаторной реакцией на рост бластных клеток в костном мозге.

При исследовании состояния гуморального звена иммунной системы обнаружено, что на стадии первичной атаки никаких отклонений от нормы нет. При ремиссии заболевания установлено выраженное снижение концентрации IgA и IgG. При рецидиве ОЛЛ сохранялось понижение в содержании IgA, до уровня нормы восстанавливался уровень IgG в сыворотке крови и снижалась концентрация IgM.

При исследовании состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ОЛЛ с первичной атакой снижена активность ГЗФДГ, которая определяла пониженный уровень переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза (табл. 2). Сниженный уровень гликолиза в лимфоцитах характеризовался понижением активности анаэробной реакции ЛДГ. Ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных осуществлялось на терминальных реакциях (понижен уровень активности НАДН-ЛДГ). Пониженные уровни активности НАДИЦДГ и МДГ отражали снижение интенсивности субстратного потока по лимонному циклу у больных с первичной атакой. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента определялась снижением активности вспомогательных дегидрогеназных реакций (НАДФИЦДГ) и нарушением взаимосвязей между реакциями цикла Кребса и процессами аминокислотного обмена (понижение активности НАДГДГ).

У больных в стадии ремиссии ОЛЛ дополнительно к нарушениям в циклах Кребса и лимонном цикле присоединялось снижение перекисных процессов в лимфоцитах, так как наблюдалось снижение активности ГР.

У больных при повторном рецидиве ОЛЛ дополнительно к изменениям больных при ремиссии выявлялся пониженный уровень активности ГЗФДГ. Подобное состояние реакций приводило к ингибированию гликолиза, что подтверждалось сниженной активностью анаэробной реакции ЛДГ. Ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных осуществлялось на терминальных реакциях (понижены уровни активности НАДН-ЛДГ и НАДН-МДГ).

В лимфоцитах крови активность аэробной реакции ЛДГ снижена, в результате этого в митохондриальный компартмент поступало пониженное количество пирувата, что приводило к ингибированию ферментативных реакций цикла трикарбоновых кислот. Пониженные уровни активности НАДИЦДГ и МДГ отражали снижение интенсивности субстратного потока по лимонному циклу. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента также определялась понижением активности вспомогательной дегидрогеназной реакции (НАДФИЦДГ) и нарушением взаимосвязей между реакциями цикла Кребса и процессами аминокислотного обмена (понижена активность НАДН-ГДГ). Сниженная активность ГР отражала понижение перекисных процессов в клетках крови у больных ОЛЛ в стадии рецидива.

Таким образом, на всех стадиях ОЛЛ у больных развивался Т-клеточный иммунодефицит. Снижение Т-лимфоцитов и уменьшение величины соотношения CD4/CD8 способствовало появлению первичной атаки ОЛЛ. Особенностью рецидива ОЛЛ являлось увеличение содержания НК-клеток. На всех стадиях ОЛЛ наблюдалось выраженное уменьшение интенсивности внутриклеточных метаболических процессов лимфоцитов, снижались митохондриальный транспорт, гликолиз, метаболизм лимонной кислоты. Особенностью атаки ОЛЛ являлись нормальные перекисные процессы в лимфоцитах, снижался внутриклеточный липидный катаболизм и увеличивалось переаминирование. На стадиях ремиссии и рецидива снижались перекисные процессы в лимфоцитах. Дополнительно при рецидиве снижался внутриклеточный липидный катаболизм и нарушались взаимосвязи цикла Кребса с аминокислотным обменом.

Успехи химиотерапии, достигнутые в последние годы, позволяют добиться полной ремиссии у страдающих ОЛ. Так, по данным литературы, при использовании современных цитостатических протоколов у 70-93% взрослых пациентов и у 85-100% детей ОЛЛ удается достичь полной ремиссии. Однако у 60-80% больных с полной ремиссии развивается рецидив заболевания, который обусловлен резистентностью лейкозного клона к проводимой химиотерапии, развитием вторичной резистентности бластных клеток к лечению, ухудшением клинического течения заболевания, развитием осложнений от самого лейкозного процесса и химиотерапии. Принципиальное значение для эффективного лечения ОЛ имеет программное лечение, то есть прове-

дение поэтапной полихимиотерапии с соблюдением доз и интервалов введения химиопрепаратов. Использование поэтапной химиотерапии, ростовых факторов позволяет сокращать период постцитостатического агранулоцитоза и за счет этого уменьшить частоту инфекционных осложнений.

Клетки иммунной системы, осуществляющие функции фагоцитоза и элиминации чужеродных агентов, участвующие в воспалении и уменьшающие или предотвращающие развитие инфекционных осложнений являются нейтрофильные гранулоциты. В связи с этим мы изучили особенности функционирования нейтрофильных гранулоцитов до проведения химиотерапии у больных ОЛЛ. Хемилюминесцентная активность нейтро-

фильных гранулоцитов меняется у больных ОЛЛ по мере прогрессирования заболевания, и если на стадии первичной атаки отмечается усиление ее активности, то на стадиях полной ремиссии и повторного рецидива регистрировалось снижение активности, вероятно, обусловленное истощением внутренних резервов организма.

Таким образом, проведенное нами исследование подтвердило, что при ОЛЛ значительно меняется функциональное и метаболическое состояние лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов по мере прогрессирования заболевания, которое, вероятно, является ответственным не только за возникновение осложнений, но и обуславливает возникновение повторного рецидива и ухудшает прогноз заболевания в целом.

Список литературы

1. Василевский М.Г., Камарли З.П. Статистика и проблемы гемобластозов // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. — 2007. — Т. 7, № 9. — С. 84-89.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии в 3-х томах. Т. 1. — М.: Ньюдиамед, 2002. — 280 с.
3. Галстян Г.М., Кесельман С.А., Городецкий В.М. Алексанян М. Ж., Куликов С. М., Гемджян Э. Г., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г., Воробьев А. И. Сочетанное проведение химиотерапии гемобластозов и терапии острой дыхательной недостаточности в реанимационных условиях // Терапевтический архив. — 2009. — № 12. — С. 37-43
4. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. — М.: Медицина, 1990. — 212 с.
5. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биoluminesцентным методом // Лабораторное дело. — 1989. — № 11. — С. 23-25.
6. Смирнова О.В. Хронический миелолейкоз — клинические и иммунологические особенности у взрослых больных // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2012. — № 3 (85) часть 2. — С. 185-189.
7. Смирнова О.В., Манчук В.Т. Особенности прогнозирования возникновения инфекционных осложнений после проведения химиотерапии у больных острыми лейкозами // Медицинская иммунология. — 2012. — Т. 14, № 4-5. — С. 403-408.

References

1. Vasilevskiy M.G., Kamarli Z.P. Statistika i problemy gemoblastozov [Statistics and problems Leukemia]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta — Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University, 2007, vol. 7, no. 9, pp. 84-89.*
2. Vorobyov A.I. Rukovodstvo po gematologii v 3-kh tomakh. T. 1. [Guide to Hematology in 3 volumes. Vol. 1.]. *Moscow, Nyudiamed, 2002. 280 p.*
3. Galstyan G.M., Kesel'man S.A., Gorodetskiy V.M. Aleksanyan M. Zh., Kulikov S.M., Gemdzhyan E.G., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G., Vorobyov A. I. Sochetannoe provedenie khimioterapii gemoblastozov i terapii ostroy dykhatel'noy nedostatocchnosti v reanimatsionnykh usloviyakh [Combined chemotherapy Leukemia and treatment of acute respiratory failure in intensive care conditions]. *Terapevticheskiy arkhiv — Therapeutic Archive, 2009, no. 12, pp. 37-43.*
4. Kovaleva L.G. Ostrye leykozy [Acute leukemias]. *Moscow, Medicine, 1990. 212 p.*
5. Savchenko A.A., Suntsova L.N. Vysokochuvstvitel'noe opredelenie aktivnosti degidrogenaz v limfotsitakh perifericheskoy krovi bioluminescentnym metodom [Highly sensitive determination of dehydrogenase activity in peripheral blood lymphocytes bioluminescent method]. *Laboratornoe delo — Laboratory Work, 1989, no. 11, pp. 23-25.*

6. Smirnova O.V. Hronicheskiy mieloleykoz - klinicheskie i immunologicheskie osobennosti u vzroslykh bol'nykh [Chronic myelogenous leukemia - clinical and immunological features of adult patients]. *Byulleten' Vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk – Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, no. 3 (85) part 2, pp. 185-189.

7. Smirnova O.V., Manchuk V.T. Osobennosti prognozirovaniya voznikoveniya infektsionnykh oslozhneniy posle provedeniya khimioterapii u bol'nykh ostrymi leykozami [Features predicting the occurrence of infectious complications after chemotherapy in patients with acute leukemia]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2012, vol. 14, no. 4-5, pp. 403-408.