

ЭКСПРЕССИЯ НОВОГО АЗ АНТИГЕНА В КЛЕТКАХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Дейнеко Н.Л., Булычева Т.И., Ковригина А.М., Григорьев А.А.

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Методом иммуноцитохимического окрашивания в реакции непрямой иммунофлюоресценции было проведено исследование полученных методами гибридомной биотехнологии моноклональных антител АЗ на клетках больных различными лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) и больных заболеваниями неопухоловой природы в сравнении с интактными лимфоцитами здоровых лиц. Определено, что при ЛПЗ с низким уровнем пролиферативной активности клеток, определяемой по содержанию Ki-67-позитивных клеток, и заболеваниях системы крови неопухоловой природы антиген АЗ локализуется в ядрышках и выявляется в виде одного фокуса свечения. При злокачественных ЛПЗ, характеризующихся резким повышением пролиферативной активности клеток, происходит нарастание количества фокусов свечения до 5 и более, с образованием из фокусов ожерелоподобных структур, находящихся в пределах ядрышка.

Полученные нами данные свидетельствуют о диагностической значимости МКА АЗ в оценке пролиферативного состояния клеток у больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями. Установлено, что, в отличие от Ki-67, стадия пролиферации может быть определена в каждой клетке по количеству фокусов свечения в ядрышках клеток. Эта отличительная способность АЗ антигена свидетельствует о его диагностической значимости в оценке злокачественности ЛПЗ.

Ключевые слова: антиген АЗ, лимфопролиферативные заболевания, ядрышки, иммуноцитохимия

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-437-442>

Введение

Прролиферативная активность клеток является важнейшим показателем, по которому можно судить о нормальном или злокачественном росте клеток. Количественный показатель пролиферативной активности клеток является наиболее объективной характеристикой клеточной популяции и повсеместно используется для ранней диагностики развития заболевания, прогнозирования его течения и выработки тактики адекватного лечения [1, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 15, 19].

К настоящему времени установлено, что большинство ядерных антигенов, ассоциированных

с клеточной пролиферацией, локализуются преимущественно в ядрышке, которое является основным структурным компонентом клеточного ядра. Важнейшим свойством ядрышка является возможность отображать общий уровень метаболизма и способность клеток к пролиферации. Установлено, что в активно пролиферирующих клетках ядрышки обладают более крупными размерами [13, 17]. Доказано, что размеры ядрышек прямо коррелируют со скоростью пролиферации опухолевых клеток. Все изменения функционального состояния ядрышек в ходе клеточного цикла сопровождаются изменением количественного содержания его белков [13, 14, 16].

Авторы:

Дейнеко Н.Л. — к.б.н., научный сотрудник, научно-клиническая лаборатория трансфузиологической иммунологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Булычева Т.И. — д.м.н., профессор, научный консультант, научно-клиническая лаборатория трансфузиологической иммунологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Ковригина А.М. — д.б.н., профессор, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Григорьев А.А. — к.б.н., научный сотрудник, научно-клиническая лаборатория трансфузиологической иммунологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Адрес для переписки:

Булычева Татьяна Ивановна
д.м.н., профессор, научный консультант, научно-клиническая лаборатория трансфузиологической иммунологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России
125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, 4.
Тел.: 8 (495) 613-26-56.
E-mail: tb@blood.ru

Поступила 26.02.2014

Отправлена на доработку 27.03.2014

Принята к печати 02.04.2014

© Дейнеко Н.Л. и соавт., 2014

В современной иммунодиагностике наиболее важное значение придается получению и внедрению в широкую клиническую практику новых моноклональных антител к ядрышковым белкам, обладающим ярко выраженной видоспецифичностью и высокой иммунореактивностью при различных способах фиксации. Нами были получены моноклональные антитела (МКА) АЗ к новому ядрышковому антигену АЗ [5]. В дальнейших исследованиях на модели искусственно вызванной с помощью ФГА пролиферации лимфоцитов установлено, что АЗ антиген, выявляемый МКА АЗ, локализуется в виде 1 фокуса в ядрышке лимфоцитов здоровых лиц и изменяется в соответствии с фазой пролиферативного цикла в виде увеличения количества светящихся фокусов в ядрышках клеток [6]. Это позволило определять степень пролиферативной активности клеток по количеству фокусов связывания АЗ антигена в ядрышках каждой клетки, отражающих степень пролиферации.

Целью настоящей работы явилось сравнительное иммуноцитохимическое исследование степени экспрессии АЗ антигена в клетках больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) и заболеваниями неопухолевого происхождения в сравнении с лимфоцитами здоровых лиц (доноров) для доказательства возможности его использования в качестве маркера пролиферативной активности клеток.

Материалы и методы

1. Лимфоциты из периферической крови здоровых лиц и больных ЛПЗ выделяли с помощью описанного нами ранее метода [2].

2. Иммуноцитохимическое исследование клеток в реакции непрямой иммунофлюоресценции проводили следующим способом.

Отмытую от примесей суспензию лимфоцитов раскапывали на стекла с лунками, предварительно обработанными 0,1% поли-L-лизинном (Serva, Германия) в течение 30 мин, инкубируя 30 мин во влажной камере. За счет этого достигалось прочное прикрепление клеток к поверхности стекла. Затем клетки фиксировали абсолютным ацетоном в течение 10 мин при -20°C .

Стекла с зафиксированными клетками промывали PBS и инкубировали с первичными антителами — МКА АЗ (ФГБУ ГНЦ МЗ, Москва) в разведении 1:100 во влажной камере в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем препараты промывали в фосфатно-солевом буфере (PBS) в трех сменах по 10 мин и инкубировали со вторичными антителами (козьей сывороткой против иммуноглобулинов мыши, меченой ФИТЦ (Сорбент, Россия) в разведении 1:80

в течение 30 мин при тех же условиях. После инкубации с вторичными антителами клетки отмывали в трех сменах PBS по 10 мин, после чего заключали в мовиол. Полученные препараты изучали с помощью люминесцентного микроскопа «Axiophot» (Carl Zeiss, Германия), используя объективы $\times 100/1,3$ и окуляры $\times 10$. Захват изображения производился с помощью цифровой камеры Delta Pix.

В качестве контрольных первичных антител использовали МКА к маркеру пролиферации Ki-67 (Dako, Дания) — в разведении 1:20. Использование этого антитела связано с тем, что в клинической практике этот белок имеет наибольшее применение для оценки количества пролиферирующих клеток и выявления опухолевого процесса. Этот белок появляется в ядрышках клеток в позднем G1-, а в основном в S-периоде клеточного цикла, присутствуя в G2- и M-периодах, практически не выявляясь в лимфоцитах периферической крови здоровых лиц ($< 1\%$), т.е. в G0-периоде [8, 11, 18, 19]. Для исключения неспецифического связывания вторичной сыворотки в клетках в качестве дополнительного отрицательного контроля использовали клетки без внесения специфических первичных антител.

Результаты

Иммуноцитохимическое исследование клеток проведено у 38 больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями, у 13 больных с заболеваниями нелимфоидной природы и у 12 здоровых лиц (доноров) (табл. 1). Окончательный диагноз устанавливали на основании гистологических, цитогенетических, иммуноморфо- и гистоцитохимических исследований. В связи с тем, что наши исследования проводились до установления окончательного диагноза, группы больных не были однородными по количеству обследованных лиц.

Результаты сравнительного иммуноцитохимического анализа степени экспрессии АЗ антигена в лимфоцитах здоровых лиц и лимфоидных клетках больных с различными ЛПЗ представлены в таблице 1. При проведении учета реакции результаты исследования каждого больного оценивались в зависимости от количества фокусов свечения АЗ антигена: 1, 2-3, 4-5 и более 6 фокусов свечения в 100 антиген-положительных клетках.

Как видно из таблицы, при исследовании лимфоцитов здоровых лиц (контрольная группа) с МКА АЗ антиген выявлялся в виде 1 фокуса свечения (рис. 1, см. 3-ю обложку) в ядрышках 100% клеток, что соответствовало ранее описанным нами свойствам АЗ антигена [3, 5, 6]. Сходные ре-

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЕН+ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ЛПЗ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА ФОКУСОВ СВЕЧЕНИЯ В ЯДРЫШКАХ

№ гр.	Группы обследуемых больных	Кол-во человек в группе (n)	Количество антиген+ клеток при использовании различных антител (в %)					
			Ki-67 (Дакто, Дания)	Общее кол-во АЗ+ клеток	Количество фокусов свечения в АЗ+ клетках (% от общего числа)			
					1	2-3	4-5	Более 6
1	Здоровые лица	(n = 12)	0	100	100	0	0	0
2	Нелимфолипролиферативные заболевания*	(n = 13)	0	100	100	0	0	0
3	В-клеточная лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны	(n = 7)	3 (1-8)	100	97 (93-98)	3 (2-7)	0	0
4	В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ)	(n = 9)	6 (5-8)	100	80 (65-93)	16 (7-27)	4 (1-8)	0
	В-ХЛЛ с наличием признаков прогрессии и активации	(n = 1)	65	100	10	16	36	38
5	В-клеточная лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны, богатая бластами	(n = 9)	14 (5-23)	100	Единичные клетки (около 1%)	6 (2-10)	25 (19-38)	68 (54-84)**
6	Лимфома из клеток мантии с преимущественным вовлечением селезенки (селезеночная форма)	(n = 3)	17 (10-23)	100	16 (12-20)	45 (42-48)	24 (15-37)	15 (9-20)**
7	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	(n = 9)	43 (17-63)	100	8 (2-29)	12 (4-16)	51 (32-64)	29 (15-56)**

Примечание. * – миелодиспластический синдром, апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;

** – наличие ожерелоподобных структур, состоящих из фокусов свечения в ядрышках клеток.

зультаты были нами получены при исследовании лимфоцитов больных нелимфолипролиферативными заболеваниями (группа 2).

При исследовании лимфоидных клеток больных с ЛПЗ без признаков прогрессии и активации (с низким содержанием Ki-67+ клеток – группа 3) было выявлено, что процент позитивных клеток остается прежним, но начинают появляться клетки, имеющие 2-3 фокуса свечения (около 3% от общего числа клеток). У одного больного с максимально высоким для этой группы количеством Ki-67-позитивных клеток (8%) число клеток с 2-3 фокусами свечения было значительно большим, чем в среднем по группе (7%). По-видимому, это было связано с наличием у этого больного признаков начала активации лимфо-

цитов, которые невозможно было определить по экспрессии Ki-67.

Результаты исследования больных с В-ХЛЛ с низкой степенью пролиферативной активности (группа 4) показали постепенное увеличение количества клеток с 2-3 фокусами свечения и появление клеток с 5 фокусами свечения в прямой корреляции с нарастанием количества Ki-67-позитивных клеток.

В группах больных ЛПЗ с признаками прогрессии и трансформации (1 больной из 4 и группы 5-7) наблюдалось нарастание количества клеток, имеющих несколько фокусов свечения (рис. 2, см. 3-ю обложку). При этом с увеличением количества Ki-67+ свыше 15% отмечено постепенное нарастание количества фокусов свечения

до 8. Следует отметить, что при большом количестве фокусов свечения они не сливались, а образовывали ожерелоподобные структуры (в виде бус), находящиеся в пределах ядрышка, что соответствовало полученным нами ранее данным [3, 5, 6].

Обсуждение

Приведенные нами данные показали, что белок АЗ, выявляемый практически во всех интактных клетках, находящихся в стадии G0 (в клетках здоровых лиц и больных неопухолевыми заболеваниями), а также в клетках на различных стадиях пролиферативного процесса, является новым структурным компонентом ядрышка. Увеличение количества гранул АЗ, происходящее параллельно увеличению пролиферативной активности клеток, обусловлено, по-видимому, тем, что при пролиферации наблюдается повышенный уровень синтеза белков, что связано с увеличе-

нием количества рибосом, синтезирующихся в ядрышке, то для обеспечения необходимого уровня биогенеза рибосом происходит также увеличение и размеров ядрышек.

Полученные нами результаты, свидетельствующие о том, что при пролиферации количество фокусов свечения в ядрышках клеток увеличивается с 1 до 5-8, позволяют утверждать, что с помощью МКА АЗ можно оценить пролиферативную активность клеток не только по общему количеству АЗ-позитивных клеток, но и по количеству фокусов свечения АЗ антигена в ядрышках каждой клетки, отражающему стадию пролиферации каждой клетки.

Все это позволяет рекомендовать полученные МКА к ядрышковому антигену АЗ для внедрения в широкую лабораторную практику в тех случаях, когда необходимо избирательно оценить степень пролиферации в конкретных опухолевых и здоровых клетках.

Список литературы / References

1. Булычева Т.И., Дейнеко Н.Л., Артеменко Е.Г., Самойлова Р.С. Диагностическое значение ядрышкового белка В23 — нуклеофозмина при хронических лимфопролиферативных заболеваниях // «Terra Medica», Лабораторная диагностика. 2006. № 2 (10). С. 6-9. [Bulycheva T.I., Deyneko N.L., Artemenko E.G., Samoylova R.S. Diagnosticheskoe znachenie yadryshkovogo belka V23 — nukleofozmina pri khronicheskikh limfoproliferativnykh zabolevaniyakh [Diagnostic significance of the nucleolar protein B23 — nucleophosmin during chronic lymphoproliferative diseases]. *Terra Medica. Laboratornaya diagnostika = Terra Medica. Laboratory Diagnostic*, 2006, Vol. 2, no. 10, pp. 6-9].
2. Булычева Т.И., Дейнеко Н.Л., Вольпина О.М., Владимирова Н.М. Иммуноцитохимическая визуализация мономерных и олигомерных форм ядрышкового белка В23/ нуклеофозмина в лимфоцитах человека в процессе пролиферации // Иммунология. 2011. № 5. С. 231-236. [Bulycheva T.I., Deyneko N.L., Vol'pina O.M., Vladimirova N.M. Immunotsitokhimicheskaya vizualizatsiya monomernykh i oligomernykh form yadryshkovogo belka V23/ nukleofozmina v limfotsitakh cheloveka v protsesse proliferatsii [Immunocytochemical visualization of monomeric and oligomeric forms of the nucleolar protein B23/nucleophosmin in human lymphocytes in the process of proliferation]. *Immunologiya = Immunology*, 2011, no. 5, pp. 231-236].
3. Булычева Т.И., Григорьев А.А., Зацепина О.В. Иммуноцитохимическое изучение природы ядрышкового белка, выявляемого новыми МКА АЗ // Иммунология. 2009. № 5. С. 287-289. [Bulycheva T.I., Grigor'ev A.A., Zatssepina O.V. Immunotsitokhimicheskoe izuchenie prirody yadryshkovogo belka, vyuyavlyаемого novymi MKA A3 [Immunocytochemical study of the nature of the nucleolar protein revealed with new monoclonal antibodies A3]. *Immunologiya = Immunology*, 2009, Vol. 5, pp. 287-289].
4. Булычева Т.И., Дейнеко Н.Л., Артеменко Е.Г., Самойлова Р.С., Зацепина О.В. Способ прогнозирования прогрессирования хронического лимфолейкоза по количественному содержанию ядрышкового белка В23/нуклеофозмина в лизатах лимфоидных клеток // Патент на изобретение РФ № 2310201 от 10.11.2007. [Bulycheva T.I., Deyneko N.L., Artemenko E.G., Samoylova R.S., Zatssepina O.V. *Sposob prognozirovaniya progressirovaniya khronicheskogo limfoleykoza po kolichestvennomu sodержaniyu yadryshkovogo belka V23/nukleofozmina v lizatakh limfoidnykh kletok* [A method for prognostication of progression of the chronic lympholeukosis according to the levels of the nucleolar protein B23/ nucleophosmin in the lysates of lymphoid cells]. Patent RF № 2310201. 10.11.2007].
5. Булычева Т.И., Калинина И.А., Григорьев А.А., Зацепина О.В. Штамм культивируемых клеток мышиной гибридомы АЗ, используемый для получения моноклональных антител к антигену ядрышек клеток человека // Патент на изобретение № 2296159 от 27.03.2007. [Bulycheva T.I., Kalinina I.A., Grigor'ev A.A., Zatssepina O.V. *Shtamm kul'tiviruemyykh kletok myshinoy gibridomy A3, ispol'zuemyy dlya polucheniya monoklona'l'nykh antitel k antigenu yadryshek kletok cheloveka* [A strain of cultured cells of murine hybridoma A3 used for production of monoclonal antibodies against an antigen from the nucleoli of human cells]. Patent RF № 2296159, 27.03.2007].

6. Булычева Т.И., Григорьев А.А., Дейнеко Н.Л. Способ иммуноцитохимической оценки пролиферации лимфоцитов человека с помощью нового маркера - ядрышкового белка A3 // Патент на изобретение РФ № 2431670 от 20.10.2011. [Bulycheva T.I., Grigor'ev A.A., Deyneko N.L. *Sposob immunotsitokhimicheskoy otsenki proliferatsii limfotsitov cheloveka s pomoshch'yu novogo markera - yadryshkovogo belka A3* [A method of immunocytochemical assessment of proliferation of human lymphocytes using a new marker – nucleolar protein A3]. Patent RF № 2431670, 20.10.2011].
7. Самойлова Р.С., Булычева Т.И. Иммунофенотипирование в диагностике хронических лимфоидных заболеваний // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 11. С. 35-39. [Samoylova R.S., Bulycheva T.I. Immunofenotipirovanie v diagnostike khronicheskikh limfoidnykh zabolevaniy [Immunophenotyping in the diagnostic of chronic lymphoid diseases]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2003, Vol. 11, pp. 35-39].
8. Шалавин И.А., Бабиченко И.И., Осипов С.А., Самойлов В.М. Экспрессия промежуточных филаментов и регуляторов клеточного цикла в уротеральных опухолях мочевого пузыря // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2008. № 3. С. 87-89. [Shalavin I.A., Babichenko I.I., Osipov S.A., Samoylov V.M. *Ekspressiya promezhtutchnykh filamentov i regulyatorov kletochnogo tsikla v uroterial'nykh opukholyakh mochevogo puzyrya* [Expression of intermediate filaments and regulators of the cell cycle in tumors of the bladder]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = Bulletin of the Russian University of International Friendship, Medicine Series*, 2008, Vol. 3, pp. 87-89].
9. Alon U., Barkai N., Notterman D.A., Gish K., Ybarra S., Mack D., Levine A.J. Broad patterns of gene expression revealed by clustering analysis of tumor and normal colon tissues probed by oligonucleotide arrays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, Vol. 96, pp. 6745-6750.
10. Beresford M.J., Wilson G.D., Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res.*, 2006, Vol. 8, no. 6, p. 216.
11. Broyde A., Boycov O., Strenov Y., Okon E., Shpilberg O., Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Hematol.*, 2009, Vol. 84, no. 6, pp. 338-343.
12. Derenzini M., Trerè D., Pession A., Govoni M., Sirri V., Chieco P. Nucleolar size indicates the rapidity of cell proliferation in cancer tissues. *J. Pathol.*, 2000, Vol. 191, no. 2, pp. 181-186.
13. Horký M., Kotala V., Anton M., Wesierska-Gadek J. Nucleolus and apoptosis. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2002, Vol. 973, pp. 258-264.
14. Leonard B., Maggi Jr., Jason D. Weber. Nucleolar Adaptation in Human Cancer. *Cancer Invest.* 2005, Vol. 23, no. 7, pp. 599-608.
15. Roussel P., Hernandez-Verdun D. Identification of Ag-NOR proteins, markers of proliferation related to ribosomal gene activity. *Exp. Cell. Res.*, 1994, Vol. 214, no. 2, pp. 465-472.
16. Ruggero D., Pandolfi P.P. Does the ribosome translate cancer? *Nat. Rev. Cancer*, 2003, Vol. 3, no. 3, pp. 179-192.
17. Stuart-Harris R., Caldas C., Pinder S.E., Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*, 2008, Vol. 17, no. 4, pp. 323-334.
18. Uechi T., Tanaka T., Kenmochi N. A complete map of the human ribosomal protein genes: assignment of 80 genes to the cytogenetic map and implications for human disorders. *Genomics*, 2001, Vol. 72, pp. 223-230.
19. Urruticoechea A., Smith I. E., Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2005, Vol. 23, no. 28, pp. 7212-7220.

EXPRESSION OF A NEW A3 ANTIGEN IN THE CELLS OF PATIENTS WITH VARIOUS LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Deineko N.L., Bulycheva T.I., Kovrigina A.M., Grigoriyev A.A.

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Abstract. We have conducted a study of a novel monoclonal A3 antibody raised by means of hybridoma biotechnology. The study was performed with malignant cells of the patients with various lymphoproliferative disorders, and persons with nonmalignant diseases, as compared with intact lymphocytes from healthy people, using a method of immunocytochemical staining and indirect immunofluorescence technique. It was found that in cases of lymphoproliferative diseases with low proliferation rates, as based on the numbers of Ki-67 positive cells, as well as in non-malignant blood diseases, the A3 antigen was localized in nucleoli, and it was

visualized as focal fluorescence. In malignant lymphoproliferative diseases with high proliferation indexes, the number of brightly fluorescent foci is observed, with formation of necklace-like structures within the nucleolar structures.

The obtained data point to a diagnostic significance of A3 Mab in assessment of cellular proliferative rates in patients with various lymphoproliferative diseases. It was established that, in contrast to Ki-67, the proliferation stage could be determined for each cell, according to the number of fluorescent foci in nucleoli. This specific property of the A3 antigen points to its significance for diagnostics and malignancy staging of lymphoproliferative disorders. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 5, pp 437-442)

Keywords: antigen A3, lymphoproliferative diseases, nucleoli, immunocytochemistry

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-437-442>

Authors:

Deineko N.L., PhD (Biology), Research Associate, Clinical Laboratory of Transfusion Immunology and Pathology Department, National Research Center for Hematology Moscow, Russian Federation

Bulycheva T.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Research Consultant, Clinical Laboratory of Transfusion Immunology and Pathology Department, National Research Center for Hematology Moscow, Russian Federation

Kovrigina A.M., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Pathology Department, National Research Center for Hematology Moscow, Russian Federation

Grigoriyev Andrey Alexandrovich, PhD (Biology), Research Associate, Clinical Laboratory of Transfusion Immunology and Pathology Department, National Research Center for Hematology Moscow, Russian Federation

Address for correspondence:

Bulycheva Tatiana I.

PhD, MD, Professor, Research Consultant, Clinical Laboratory of Transfusion Immunology and Pathology Department, National Research Center for Hematology

125167, Russian Federation, Moscow, Novozykovsky pass., 4.

Phone: 7 (495) 613-26-56.

E-mail: tb@blood.ru

Received 26.02.2014

Revision received 27.03.2014

Accepted 02.04.2014

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «ЭКСПРЕССИЯ НОВОГО АЗ АНТИГЕНА В КЛЕТКАХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ» (АВТОРЫ: ДЕЙНЕКО Н.Л., БУЛЫЧЕВА Т.И., КОВРИГИНА А.М., ГРИГОРЬЕВ А.А. (с. 437-442)

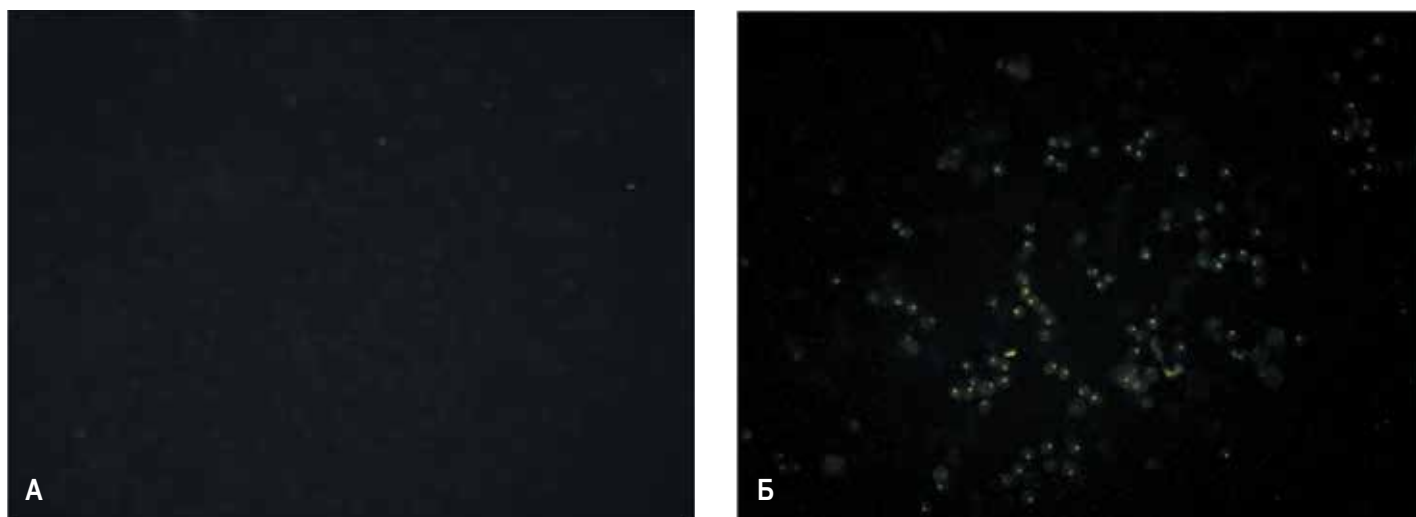


Рисунок 1. Иммуноцитохимическое выявление белков Ki 67 (А) и А3 (Б) в лимфоцитах донора

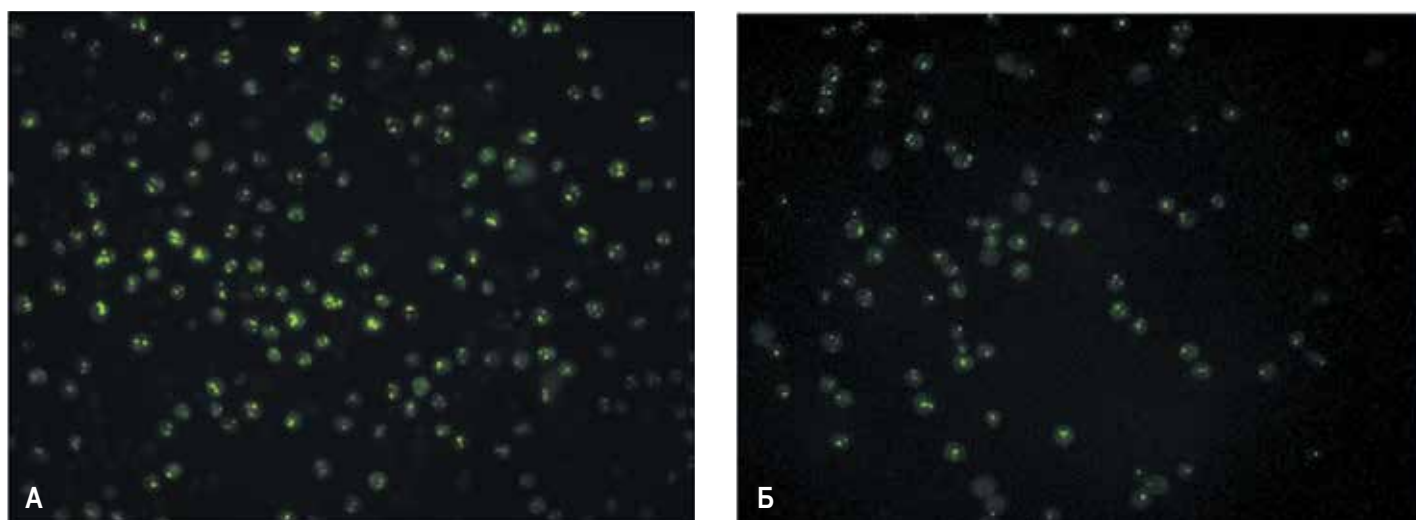


Рисунок 2. Иммуноцитохимическое выявление белков Ki 67 (А) и А3 (Б) в лимфоидных клетках больного диффузной В-крупноклеточной лимфомой