

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Смирнова О.В., Манчук В.Т., Поливанова Т.В., Агилова Ю.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Резюме. Цитокины являются модификаторами широкого спектра биологических реакций. Цитокиновой регуляцией обеспечиваются пролиферация, дифференцировка, функционирование клеток, межклеточные и межсистемные взаимодействия, направление и характер иммунного ответа на внедрение патогенов инфекционного и неинфекционного генеза. Выделяют несколько групп цитокинов — провоспалительные, противовоспалительные и регуляторы клеточного и гуморального звеньев иммунитета и др. При возникновении множественной миеломы (ММ), появлении инфекционных осложнений также не исключается патогенетическая роль цитокинов. Особенности цитокиновой регуляции влияют на иммунологическую защиту организма в целом, от баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови больного человека зависит процесс прогрессирования миеломной болезни и возможность возникновения инфекционных осложнений. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение баланса про- и противовоспалительных цитокинов и особенностей цитокиновой регуляции у больных ММ G-иммунохимического варианта. Объектом исследования явились 101 больной ММ G-иммунохимического варианта, в возрасте от 40–76 лет. Диагноз верифицировался по результатам клинического и лабораторного исследования. Идентификацию G-варианта ММ проводили методом иммунофиксации и электрофореза. Диагноз подтвержден сочетанием диагностических критериев. Объектом исследования была венозная кровь, которая забиралась у больных утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены, в пробирки с гепарином, при поступлении в стационар, до назначения патогенетической терапии. Динамическое наблюдение за больными осуществлялось на протяжении всего периода пребывания их в стационаре. Все больные согласно классификации Durie—Salmon (1975 г.) были разделены на стадии (II, III). На каждой стадии дополнительно выделялись две подгруппы: А — без поражения почек, В — с поражением почек. Контрольную группу составили 125 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Уровни IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ в сыворотке крови больных и здоровых лиц определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). При ММ наблюдается дисбаланс провоспалительных (IL-2, IL-8, TNF α , IFN γ) и противовоспалительных цитокинов (IL-4), с преобладанием провоспалительных, что не исключает их патогенетическую роль в стимуляции и росте самой опухоли и возникновении инфекционных осложнений на всех стадиях заболевания. Установлено нарушение в цитокиновой регуляции при ММ в виде девиации клеточного иммунного ответа по Th1-типу. Наиболее значимыми цитокинами, по результатам нашего исследования, в прогрессировании ММ являются TNF α , IL-2 и IL-4.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, регуляция, множественная миелома

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера»
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Address for correspondence:

Smirnova Olga V.
Research Institute for Medical Problems of the North
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizan
Zhelesnyak str., 3g.
Phone: 7 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Смирнова, В.Т. Манчук, Т.В. Поливанова,
Ю.Н. Агилова, «Особенности цитокиновой регуляции
при прогрессировании множественной миеломы» // *Медицинская иммунология*, 2015. Т. 17, № 3. С. 261–268.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-261-268

© Смирнова О.В. и соавт., 2015

For citation:

O.V. Smirnova, V.T. Manchuk, T.V. Polivanova, Yu.N. Agilova,
“Cytokine regulation in the course of multiple myeloma progression”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2015, Vol. 17, no. 3, pp. 261–268.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-261-268

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-261-268>

CYTOKINE REGULATION IN THE COURSE OF MULTIPLE MYELOMA PROGRESSION

Smirnova O.V., Manchuk V.T., Polivanova T.V., Agilova Yu.N.

Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Cytokines are wide-range modifiers of biological reactions. Cytokine regulation provides proliferation, differentiation, cell function, cell-cell and inter-systemic interaction, direction and nature of immune response to invasion of infectious and non-infectious pathogens. There are several distinct groups of cytokines: pro-inflammatory, anti-inflammatory factors, regulators of cellular and humoral immunity etc. A distinct role of cytokines is not excluded for infectious complications accompanying multiple myeloma (MM). Cytokine regulatory effects on immune defense in the organism as a whole, and a balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in blood of MM patients depend on the stage of multiple myeloma progression and possibility of infectious complications. Therefore, the aim of our study was to evaluate pro- and anti-inflammatory cytokines and cytokine regulation in patients with MM G-immunochemical option. Our study involved 101 patients with MM (IgG-variant), their age ranging between 40 and 76 years. The diagnosis was verified by clinical and laboratory examinations. The G-variant of MM was verified by immunofixation and electrophoresis. The definite diagnosis and disease staging was confirmed by a combination of diagnostic criteria. Heparinized blood samples were taken from the cubital vein in the morning (8 to 9 hours), in fasting state upon admission, prior to the starting a pathogenetic therapy. Dynamic monitoring of patients was carried out over the period of their staying in hospital. All patients were staged according to Durie and Salmon (1975) (stages II, III). At each stage, we discerned two sub-groups: A, without renal disease, B, with renal impairment. The control group consisted of 125 healthy volunteers matched for age and sex with the main group. IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , and IFN γ levels in sera of the patients and healthy individuals were determined by enzyme immunoassay kits (JSC "Vector-Best", Novosibirsk). In the myeloma patients, we have revealed an imbalance between pro-inflammatory (IL-2, IL-8, TNF α , IFN γ), and antiinflammatory cytokines (IL-4), with a predominance of pro-inflammatory factors. This finding does not exclude their potential pathogenetic role in growth and stimulation of tumor progression, and occurrence of infectious complications at any stage of the disease. The disturbances in cytokine regulation in MM patients may manifest as a deviation of cellular immune response by Th-1 way. As seen from our data, TNF α , IL-2 and IL-4 are the most significant cytokines for MM progression.

Keywords: pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, regulation, multiple myeloma

Введение

Цитокины — наиболее многочисленная и функциональная группа биологически активных веществ белковой природы. Цитокины являются модификаторами широкого спектра биологических реакций. Их функции универсальны, цитокины могут как стимулировать, так и тормозить активность и дифференцировку воспалительных реакций. Могут быть эффекторами реакций и обладать цитотоксическими эффектами. Цитокиновой регуляцией обеспечиваются пролиферация, дифференцировка, функционирование клеток, межклеточные и межсистемные взаимодействия, направление и характер иммунного ответа на внедрение патогенов инфекционного и неинфекционного генеза [2]. Цитокины усиливают апоптоз клеток, а также подавляют

дифференцировку клеток. Цитокины продуцируются различными клетками и способны моделировать их функциональную активность, в конечном итоге влияя на иммунный ответ в целом [13]. Таким образом, цитокины играют важную регуляторную и эффекторную роль в иммунном ответе. Не исключается их участие при прогрессировании множественной миеломы (ММ) [7, 13, 15]. У больных острыми и хроническими лейкозами выявляются значительные нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета [3, 4, 9, 10, 11, 12, 14].

С момента открытия с 70-х гг. XX столетия до настоящего времени выделено более 200 цитокинов, разнообразных по строению и по функциональной активности, в соответствии с чем их подразделяют на следующие группы:

– провоспалительные, функция которых мобилизовать воспалительный эффект; к ним относят IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ ;

– противовоспалительные, максимально снижающие и ограничивающие развитие воспаления, в группу которых входят IL-4, IL-10;

– и регуляторы клеточного и гуморального иммунитета, выполняющие функции противовирусные и цитотоксические (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ).

Цитокины, являются важнейшим регуляторным механизмом межклеточных взаимодействий между иммунной системой и опухолью. В настоящее время доказано, что опухолевые клетки, подобно лимфоцитам, способны вырабатывать некоторые цитокины (IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ) [1, 2].

Существует теория возникновения ММ, согласно которой опухолевые клетки продуцируют цитокины, сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), которые стимулируют рост миеломных клеток и запускают продукцию IL-6, который вызывает прогрессирование заболевания [7]. При прогрессировании ММ IL-6 является наиболее значимым, так как способствует стимуляции и пролиферации миеломных клеток и их предшественниц [7]. Высокая концентрация IL-6 отмечается при агрессивном течении и прогрессировании ММ. Проллиферацию плазматических клеток могут стимулировать и другие цитокины (IL-1, IL-3, IL-5, GM-CSF). Развитие генерализованного остеопороза, очагов костной деструкции и гиперкальциемии обусловлено действием цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6, M-CSF), которые продуцируются миеломными и стромальными клетками, стимулированными с другой стороны, способствуют резорбции костной ткани. Цитокины IFN γ , IFN α , IL-4, IL-2, напротив, ингибируют пролиферацию миеломных клеток [1].

TNF α играет важную роль во взаимодействии между опухолевыми миеломными клетками и клетками стромы костного мозга. При активации данного цитокина происходит увеличение синтеза молекул адгезии на миеломных (LFA-1, VLA-4) и стромальных клетках (ICAM-1, VCAM-1). Это приводит к усилению адгезии миеломных клеток к стромальным клеткам костного мозга и увеличению секреции IL-6 костномозго-

вым микроокружением [1]. По данным В. Klein (2012 г.), нарушение в синтезе IL-6 ведет к увеличению числа миеломных клеток и является главным ростовым фактором опухоли. Избыточная продукция IL-6 способствует активации и росту опухолевого клона при ММ, остеокластов и угнетает иммунный ответ организма. Также большую роль в активации остеокластов придает увеличению взаимодействия между рецептором RANK активатора ядерного фактора – В (NF- κ B), который экспрессируется остеокластами и хондроцитами. Другой макрофагальный воспалительный протеин – 1 α (MIP-1 α) – также является остеокластактивирующим фактором и может стимулировать пролиферацию и выживание миеломных клеток, одновременно угнетая эритропоэз при ММ. Наиболее мощным ингибитором роста плазматических клеток при ММ является интерферон-6, IL-4 и интерферон-альфа.

Таким образом, особенности цитокиновой регуляции влияют на иммунологическую защиту организма в целом, от баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови больного человека зависит процесс прогрессирования онкологического заболевания и возможность возникновения инфекционных осложнений [5, 6, 8].

В связи с этим **целью нашего исследования** явилось изучение баланса про- и противовоспалительных цитокинов и особенностей цитокиновой регуляции у больных ММ G-иммунохимического варианта.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 101 больной ММ G- иммунохимического варианта, в возрасте от 40-76 лет. Отбор больных производился методом случайной выборки по мере поступления в гематологическое отделение Краевой клинической больницы № 1 г. Красноярск. Диагноз верифицировался по результатам клинического и лабораторного исследования. Идентификацию G-варианта ММ проводили методом иммунофиксации и электрофореза (г. Новосибирск). Диагноз подтвержден сочетанием диагностических критериев. Степень поражения костей подтверждалась рентгенологическими исследованиями и МРТ. Объектом исследования была венозная кровь, которая забиралась у больных утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены, в пробирки с гепарином, при поступлении в стационар, до назначения патогенетической терапии. Дина-

мическое наблюдение за больными осуществлялось на протяжении всего периода пребывания их в стационаре. Все больные согласно классификации Durie—Salmon (1975 г.) были разделены на стадии. На каждой стадии дополнительно выделялись две подгруппы: А — без поражения почек, В — с поражением почек. Контрольную группу составили 125 практически здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Средний возраст больных ММ составил $60,53 \pm 6,78$ лет. Среди 101 обследованных больных ММ — мужчин 39%, женщин 62%. Соотношение мужчин и женщин по стадиям составило: ПА стадия — 58 больных из них 42 женщины и 16 мужчин, на ПИА стадии — 27 больных, из них 14 женщин и 13 мужчин. С поражениями почек на ПВ стадии — 8 больных, из которых 4 женщины и 4 мужчины, на ППВ стадии — 8 больных, из них 2 женщины и 6 мужчин. За период клинического наблюдения в гематологическом отделении у 46% больных развились инфекционные осложнения.

Уровни IL-2, IL-4, IL-8, TNF α , IFN γ в сыворотке крови больных и здоровых лиц определяли

иммуноферментным анализом с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Результаты и обсуждение

Изучение уровней цитокинов в сыворотке крови больных ММ — G иммунохимического варианта и практически здоровых лиц позволило выявить статистически значимые различия показателей в исследуемых группах. При ММ статистически значимо повышены уровни TNF α и IFN γ при III стадии заболевания относительно контрольной группы ($p < 0,001$) (табл. 1), при этом IFN γ на III стадии заболевания статистически значимо увеличен относительно и II стадии заболевания ($p < 0,001$).

Содержание IL-2 статистически значимо увеличивается при II и III стадиях заболевания относительно контрольной группы ($p < 0,001$), и на III стадии заболевания относительно II стадии заболевания, при этом максимальное его содержание регистрируется на последней стадии ММ ($p < 0,001$).

Уровень IL-8 статистически значимо повышен на III стадии ММ относительно контроль-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ММ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (Me, Q₂₅-Q₇₅, p_{m-и})

Показатели	Контроль, N = 125 1		Стадия II, N = 65 2		Стадия III, N = 35 3	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
TNF α (пг/мл)	0,54	0,38-0,87	0,45	0,4-3,0	1,0	0,4-4,0
					$p_1 < 0,025$	
IL-2 (пг/мл)	1,1	0,5-3,05	8,0	6,0-13,0	10,0	7,0-15,0
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	
IL-8 (пг/мл)	2,1	0,5-4,0	3,0	2,0-4,0	6,0	3,0-20,0
					$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,011$	
IL-4 (пг/мл)	7,0	5,6-7,8	1,0	0,5-2,0	0,6	0,2-1,0
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,016$	
IFN γ (пг/мл)	0,6	0,22-4,0	4,0	3,0-15,0	7,0	6,0-15,0
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	

Примечание. p_1 — статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p_2 — с показателями больных на II стадии.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ММ НА II СТАДИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК И БЕЗ (Me, Q₂₅-Q₇₅, p_{m-u})

Показатели	Контроль, N = 125 1		Стадия IIA, N = 57 2		Стадия IIB, N = 8 3	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
TNFα (пг/мл)	0,54	0,38-0,87	0,45	0,4-3,0	2,5	1,25-5,5
					p ₁ < 0,003 p ₂ < 0,023	
IL-2 (пг/мл)	1,1	0,5-3,05	8,0	6,0-13,0	15,0	10,5-15,0
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,012	
IL-8 (пг/мл)	2,1	0,5-4,0	3,0	3,0-4,0	2,9	1,4-4,5
			p ₁ < 0,001			
IL-4 (пг/мл)	7,0	5,6-7,8	1,0	0,9-2,0	0,35	0,2-0,9
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,026	
IFNγ (пг/мл)	0,6	0,22-4,0	4,0	3,0-10,0	16,0	9,5-16,5
					p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	

Примечание. p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – с показателями больных на IIA стадии.

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ММ НА III СТАДИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК И БЕЗ (Me, Q₂₅-Q₇₅, p_{m-u})

Показатели	Контроль, N = 125 1		Стадия IIIA, N = 27 2		Стадия IIIB, N = 8 3	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
TNFα (пг/мл)	0,54	0,38-0,87	0,8	0,35-2	5,25	0,8-13,75
					p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	
IL-2 (пг/мл)	1,1	0,5-3,05	10,0	7,0-15,0	14,0	7,5-15,0
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
IL-8 (пг/мл)	2,1	0,5-4,0	6,0	3,0-8,0	25,0	2,5-85
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	
IL-4 (пг/мл)	7,0	5,6-7,8	0,6	0,2-1	0,75	0,3-1,5
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
IFNγ (пг/мл)	0,6	0,22-4,0	6,0	5,0-15,0	12,5	7,5-17
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	

Примечание. p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – с показателями больных на IIIB стадии.

ной группы и относительно II стадии заболевания.

Сниженный уровень IL-4 регистрируется на III стадии заболевания, статистически значимо различаясь с II стадией заболевания ($p < 0,016$) и с контрольной группой ($p < 0,001$).

Уровень IFN γ статистически значимо повышен при III стадии заболевания относительно контрольной группы ($p < 0,001$) и II стадии заболевания ($p < 0,001$).

При поражении почек (табл. 2, 3) у больных ММ уровень TNF α статистически значимо повышен на IIB и IIIB стадиях заболевания относительно контроля и на стадиях IIA и IIIA ($p < 0,001$), при этом количественно показатели цитокина на III стадии в два раза выше. При поражении почек уровень IL-2 статистически значимо повышается на IIB стадии относительно контроля ($p < 0,001$) и относительно стадии IIA ($p < 0,012$), при IIIB стадии увеличивается только по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При поражении почек у больных ММ уровень IL-8 статистически значимо увеличивается на IIIB стадии относительно контрольной группы в 10 раз и стадии IIIA практически в 4 раза ($p < 0,001$). При поражении почек на IIB стадии заболевания уровень IFN γ статистически значимо увеличивается относительно контрольной группы и IIA стадии заболевания ($p < 0,001$), а на IIIB стадии заболевания статистически значимо увеличиваясь по сравнению с IIIA стадией заболевания ($p < 0,001$) и контрольной группой ($p < 0,001$). У больных на II стадии ММ содержание цитокинов IL-2, IL-8 статистически значимо увеличивается, а уровень цитокина IL-4 снижается относительно контрольной группы. При поражении почек у больных ММ статистически значимо снижается уровень IL-4 при IIB стадии заболевания относительно контроля ($p < 0,001$) и стадии IIA ($p < 0,026$), при IIIB стадии статистически значимо уменьшаясь в 9,3 раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

У больных на II стадии ММ статистически значимо увеличиваются содержание IL-2 и IFN γ , а снижается количество IL-4 относительно контрольной группы, на III стадии содержание цитокинов IL-2, IL-8, IFN γ статистически значимо

увеличивается, а уровень цитокина IL-4 снижается относительно контрольной группы и больных на II стадии заболевания, а уровень цитокина TNF α статистически значимо повышается только относительно контрольной группы.

У больных на IIA стадии статистически значимо увеличивалось содержание IL-2, IL-8 и снижалось количество IL-4, относительно контрольной группы, на IIB стадии – статистически значимо увеличивались TNF α , IL-2, IFN γ и снижалось количество IL-4 относительно контрольной группы и больных на II стадии. У больных на IIIA стадии статистически значимо увеличивались IL-2, IL-8, IFN γ и снижалось содержание IL-4 относительно контрольной группы, на IIIB стадии – увеличивались количества IL-2, TNF α , IL-8, IFN γ относительно контрольной группы, а последних трех цитокинов и относительно больных на IIA стадии и статистически значимо уменьшалось содержание IL-4 относительно контрольной группы.

При изучении корреляционной зависимости между величиной IgG и особенностями содержания цитокинов при ММ выявили средней силы положительную связь между IgG и TNF α ($r = 0,420$) при $p < 0,001$, между IgG и IL-8 ($r = 0,444$) при $p < 0,001$, между IgG и IL-2 ($r = 0,459$) при $p < 0,001$, между IgG и IFN α ($r = 0,420$) при $p < 0,001$ и отрицательную средней силы связь между IgG и IL-4 ($r = -0,498$) при $p < 0,001$.

Заключение

Таким образом, при ММ наблюдается дисбаланс провоспалительных (IL-2, IL-8, TNF α , IFN γ) и противовоспалительных цитокинов (IL-4), с преобладанием провоспалительных, что не исключает их патогенетическую роль в стимуляции и росте самой опухоли и возникновении инфекционных осложнений на всех стадиях заболевания. Установлено нарушение в цитокиновой регуляции при ММ в виде девиации клеточного иммунного ответа по Th1-типу. Наиболее значимыми цитокинами, по результатам нашего исследования, в прогрессировании ММ являются TNF α , IL-2 и IL-4.

Список литературы / References

1. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Розанова О.Е., Карпова Н.С., Абдулкадыров К.М. Влияние уровня ФНО- α на эффективность коррекции анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями // Онкогематология, 2010. № 3. С. 22-28. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Rozanov O.E., Karpov N.S.,

Abdulkadyrov K.M. Influence the level of TNF- α on the effectiveness of the correction of anemia in patients with lymphoproliferative diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology*, 2010, no. 3, pp. 22-28. (In Russ.)]

2. Кадагидзе З.Р. Цитокины // Практонкол, 2003. Т. 4, № 3. С. 2-9. [Kadagidze Z.R. Cytokines. *Praktonkol = Praktonkol*, 2003, Vol. 4, no. 3, pp. 2-9. (In Russ.)]

3. Манчук В.Т., Смирнова О.В. Использование методов нейросетевого моделирования и дискриминантного анализа для оценки состояния иммунного статуса у больных острым нелимфобластным лейкозом // Якутский медицинский журнал, 2010. № 2. С. 77-79. [Manchuk V.T., Smirnova O.V. The use of neural network modeling and discriminant analysis to assess the immune status in patients with acute leukemia nelimfoblastnyh. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*, 2010, no. 2, pp. 77-79. (In Russ.)]

4. Манчук В.Т., Смирнова О.В. Особенности прогнозирования возникновения инфекционных осложнений после проведения химиотерапии у больных острыми лейкозами // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 4-5. С. 403-408. [Manchuk V.T., Smirnova O.V. Features prediction of occurrence of infectious complications after chemotherapy in patients with acute leukemia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 4-5, pp. 403-408. (In Russ.)]

5. Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Митина Е.А. Интерлейкиновый профиль крови в сопоставлении с выраженностью воспалительного, атрофического и язвенного процессов в слизистой оболочке желудка // Фундаментальные исследования, 2013. № 7-1. С. 133-137. [Matveeva L.V., Mosin L.M., Mitin E.A. Interleukin blood profile in relation to the severity of inflammation, atrophic and ulcerous processes in the gastric mucosa. *Fundamental'nye issledovaniya = Basic Research*, 2013, no. 7-1, pp. 133-137. (In Russ.)]

6. Особенности диагностики и лечения пневмонии у больных множественной миеломой / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, А.А. Григоренко, Т.А. Савинова, С.Ю. Ландышев, С.А. Горячева, В.П. Мишук // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2013. № 50. С. 23-29. [Diagnosis and treatment of pneumonia in patients with multiple myeloma / V.V. Voytsekhovskiy, Yu.S. Landyshev, A.A. Grigorenko, T.A. Savinova, S.Yu. Landyshev, S.A. Goryachev, V.P. Mishuk. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of the Physiology and Pathology of Breathing*, 2013, no. 50, pp. 23-29. (In Russ.)]

7. Росси Ж.Ф. Интерлейкин – 6 как терапевтическая мишень при иммунопатологии и онкологических заболеваниях // Иммунология гемопоэза, 2012. Т. 10, № 2. С. 8-34. [Rossi J.F. Interleukin – 6 as a therapeutic target in cancer and immunopathology. *Immunologiya gemopoeza = Immunology Hematopoiesis*, 2012, Vol. 10, no. 2, pp. 8-34. (In Russ.)]

8. Савченко А.А., Смирнова О.В., Манчук В.Т., Москов В.И. Способ прогнозирования инфекционных осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами // патент на изобретение RUS 2315305 08.11.2005 [Savchenko A.A., Smirnova O.V., Manchuk V.T., Moscov V.I. A method of predicting infectious complications after chemotherapy in patients with acute leukemia, patent 2315305 RUS 08.11.2005]

9. Смирнова О.В. Хронический миелолейкоз – клинические и иммунологические особенности у взрослых больных // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН, 2012. № 3-2. С. 185-189. [Smirnova O.V. Chronic myelogenous leukemia – clinical and immunological features in adults. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Academy of Medical Sciences*, 2012, no. 3-2, pp. 185-189. (In Russ.)]

10. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Особенности клинических проявлений и характеристика иммунопатогенеза больных хроническим миелолейкозом // Сибирский онкологический журнал, 2007. № 3. С. 16-22. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Clinical manifestations and characteristics of the immunopathogenesis of chronic myeloid leukemia. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2007, no. 3, pp. 16-22. (In Russ.)]

11. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 6. С. 543-550. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Immune status and activity of enzymes in blood lymphocytes in patients at different stages of acute lymphoblastic leukemia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 6, pp. 543-550. (In Russ.)]

12. Смирнова О.В., Савченко А.А., Манчук В.Т. Клинико-иммунологические проявления и нарушения метаболизма внутриклеточных ферментов лимфоцитов у больных хроническим лимфолейкозом // Си-

бирский онкологический журнал, 2007. № 2. С. 15-21. [Smirnova O.V., Savchenko A.A., Manchuk V.T. Clinical and immunological manifestations and metabolic disturbances of intracellular enzymes of lymphocytes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology*, 2007, no. 2, pp. 15-21. (In Russ.)]

13. Cytokine profiles of multiple myeloma and Waldenström macroglobulinemia / L. Sedlářková, K. Sadílková, L. Kubiczková, R. Hájek, S. Sevcíková. *Klin Onkol.*, 2014, Vol. 27, no. 1, pp. 18-23.

14. Smirnova O.V., Manchouk V.T., Savchenko A.A. Immune status & enzymes activity in blood lymphocytes in adult patients at different stages of acute lymphoblastic leukaemia. *Indian Journal of Medical Research*, 2011, Vol. 133, no. 3, pp. 280-286.

15. Zheng M.M., Zhang Z., Bemis K., Belch A.R., Pilarski L.M., Shively J.E., Kirshner J. The systemic cytokine environment is permanently altered in multiple myeloma. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 3, pp. 12-16.

Авторы:

Смирнова О.В. — д.м.н., заведующая лабораторией клинической патофизиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Манчук В.Т. — д.м.н, член-корреспондент РАН, профессор, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Поливанова Т.В. — главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Агилова Ю.Н. — младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Authors:

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Manchuk V.T., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Manager, Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Polivanova T.V., Main Research Associate, Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Agilova Yu.N., Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 10.03.2015
Отправлена на доработку 12.03.2015
Принята к печати 30.03.2015

Received 10.03.2015
Revision received 12.03.2015
Accepted 30.03.2015