

УДК 576.8.077.3:616.155.392.2

**ИССЛЕДОВАНИЕ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ И НЕХОДЖКИНСКИМИ  
ЛИМФОМАМИ ИЗ МАЛЫХ ЛИМФОЦИТОВ С ОПУХОЛЕВЫМ  
ПОРАЖЕНИЕМ КОСТНОГО МОЗГА**

<sup>1</sup>Домникова Н.П., <sup>1</sup>Долгих Т.Ю., <sup>1</sup>Шоленберг Е.В., <sup>1</sup>Петрусенко Е.Е.,  
<sup>2</sup>Рыжикова С.Л., <sup>2</sup>Вараксин Н.А., <sup>3</sup>Решетников О.В.

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН,  
Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru;

<sup>2</sup>ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская область;

<sup>3</sup>ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН, Новосибирск

Проведен анализ спектра спонтанной и митогениндуцированной продукции цитокинов и колониестимулирующих факторов у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в динамике химиотерапии. Установлено, что дебют или прогрессия хронического лимфолейкоза и неходжкинских лимфом из малых лимфоцитов сопровождается преимущественно повышением уровня ряда провоспалительных цитокинов, за исключением интерлейкина-2, продукция которого понижена. На фоне химиотерапии в ремиссии лимфопролиферативных заболеваний наблюдается снижение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, за исключением уровня интерлейкина-4, продукция которого повышена по сравнению с дебютом или прогрессией и контрольной группой. Уровень колониестимулирующих факторов повышен как в дебюте или прогрессии, так и в ремиссии хронического лимфолейкоза и неходжкинских лимфом из малых лимфоцитов. Полученные данные расширяют представление о ключевых моментах патогенеза этих лимфопролиферативных заболеваний.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, неходжкинские лимфомы, опухолевое поражение костного мозга, продукция цитокинов

**STUDY OF CYTOKINE BALANCE IN PATIENTS  
WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND SMALL LYMPHOCYTIC  
LYMPHOMA WITH BONE MARROW INFILTRATION**

<sup>1</sup>Domnikova N.P., <sup>1</sup>Dolgikh T.Y., <sup>1</sup>Sholenberg E.V., <sup>1</sup>Petrusenko E.E.,  
<sup>2</sup>Ryzhikova S.L., <sup>2</sup>Varaksin N.A., <sup>3</sup>Reshetnikov O.V.

<sup>1</sup>Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SB RAMS, Novosibirsk; e-mail: pathol@inbox.ru;

<sup>2</sup>Joint Stock Company «VECTOR-BEST», Novosibirsk region;

<sup>3</sup>Institute of Therapy and Preventive Medicine SB RAMS, Novosibirsk

The analysis of the spectrum of spontaneous and mitogen-induced production of cytokines and growth factors in patients with lymphoproliferative diseases in the dynamics of chemotherapy was carried out. It has been established that initial presentation or progression of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma were accompanied with increasing levels of a majority of proinflammatory cytokines, however IL-2 production was reduced. Chemotherapy effects in remission stage of lymphoproliferative disorders demonstrated reduction in proinflammatory and anti-inflammatory cytokines with the exception of IL-4 production that increased in initial presentation and progression comparing to control group. The levels of growth factors increased in initial presentation, progression, and remission in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. The data obtained are expanding understanding of the key aspects of the pathogenesis of lymphoproliferative diseases.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, neoplastic bone marrow, cytokine production

В России в структуре заболеваемости гемобластозами доминируют лимфопролиферативные новообразования, в том числе неходжкинские лимфомы (29,8%) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) (15,3%). Одним из ключевых моментов патогенеза лимфопролиферативных заболеваний является изменение продукции цитокинов. Роль большинства цитокинов при ХЛЛ и неходжкинских лимфомах из малых лимфоцитов достаточно хорошо изучена [2, 4, 10]. Состояние же цитокиновой системы в динамике химиотерапии остаётся недостаточно

исследованным и в первую очередь это касается колониестимулирующих факторов.

Основная часть опубликованных результатов связана с изучением сывороточной концентрации цитокинов, отражающей общую иммунологическую реактивность организма. Исследования, посвящённые способности клеток крови к секреции цитокинов при ХЛЛ и неходжкинских лимфомах с опухолевым поражением костного мозга (НХЛ из малых лимфоцитов) *ex vivo*, немногочисленны. В одной из таких работ [1] показаны особенности спонтан-

ной и митогениндуцированной продукции цитокинов при лимфопролиферативных заболеваниях в целом. При этом количество пациентов, включенных в исследование, с ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов оказалось небольшим, что не позволило сделать выводы о специфичности цитокинового баланса относительно этой группы больных. Таким образом, необходимо подтверждение полученных закономерностей на большей группе испытуемых.

**Цель исследования** – изучение уровня спонтанной и митогениндуцированной продукции про-, противовоспалительных цитокинов и колониестимулирующих факторов при ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов в динамике химиотерапии.

### Материалы и методы исследования

Обследован 41 пациент с лимфопролиферативными заболеваниями (ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов), из них 29 мужчин и 12 женщин (средний возраст  $54,90 \pm 1,70$  лет), находившихся на лечении в гематологическом отделении с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в 2011–2014 гг. Пациенты с ХЛЛ имели В или С стадию по Binet, у всех пациентов с НХЛ из малых лимфоцитов отмечалось опухолевое поражение костного мозга и IV стадия. Диагноз НХЛ из малых лимфоцитов формулировали в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008, диагноз ХЛЛ определялся по Binet [6] и в соответствии с руководством Hallek [7]. Стадирование НХЛ из малых лимфоцитов осуществляли в соответствии с критериями классификации Ann Arbor в модификации Costwolds. Стадию ХЛЛ устанавливали по Binet [6]. Эффективность лечения при НХЛ из малых лимфоцитов оценивали согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под руководством профессора И.В. Поддубной, 2013 г. Оценка ответа на лечение ХЛЛ выполнялась в соответствии с критериями, предложенными Международной рабочей группой по ХЛЛ (IWCLL) в 2008 г.

Лечение больных ХЛЛ осуществлялось флударабином в сочетании с циклофосфаном (FC) или в комбинации с циклофосфаном и ритуксимабом (FCR). Для лечения больных НХЛ из малых лимфоцитов применялись курсы по схемам COP (циклофосфан, винкристин, преднизолон), RCOP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, преднизолон), CNOP (циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон), RCNOP (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон).

Фаза дебюта или прогрессии (рецидива) заболевания выявлена у 20 (49%) больных. Частичная или полная ремиссия после проведенной химиотерапии отмечена у 21 (51%) пациентов. Фаза дебюта, прогрессии (рецидива) расценена как активная фаза заболевания, фаза частичной или полной ремиссии – как неактивная.

У всех пациентов исследовали спектр спонтанной и митогениндуцированной продукции про- и противовоспалительных цитокинов: интерферона- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ),

интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-17 (ИЛ-17), интерлейкина-18 (ИЛ-18), антагониста рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1РА), моноцитарного хемотаксического белка (MCP-1), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), а также антител к интерферону- $\alpha$  (АТ к ИНФ- $\alpha$ ) в динамике химиотерапии: до начала лечения и через 6–8 курсов (через 4–6 месяцев).

Для исследования спонтанной и митогениндуцированной продукции цитокинов клетками крови использовали набор реагентов «ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ». Непосредственно после отбора из кубитальной вены 1 мл крови вносили во флакон, содержащий 4 мл поддерживающей среды (DMEM), гепарин (2,5 ед./мл), гентамицин (100 мкг/мл), и L-глутамин (0,6 мг/мл). Этот флакон использовали для изучения спонтанной продукции цитокинов. Для митогенной стимуляции 1 мл полученной разбавленной крови переносили во флакон со смесью поликлональных активаторов: липополисахарида, конканавалина А, фитогемагглютинина Р и фитогемагглютинина М. Оба флакона инкубировали в течение суток при 37°C, затем клетки крови осадили на центрифуге при 10000 G в течение 3 мин, супернатант после отделения осадка замораживали и хранили при –40°C до проведения количественного анализа цитокинов. Концентрацию цитокинов в исследуемых образцах оценивали с помощью соответствующих иммуноферментных наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Концентрация измерялась в пг/мл.

Группу контроля по уровню спонтанной и митогениндуцированной продукции цитокинов клетками крови, сопоставимую по полу и возрасту с группами пациентов, составили 67 условно здоровых доноров.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS (версия 17.0). Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Различия считались достоверными при значении вероятности ошибки ( $p$ ) < 0,05. Сравнения средних значений различных выборок производили с помощью U-теста по методу Манна – Уитни (непараметрического теста), который применяется там, где выборки из перемешанных, принадлежащих к интервальной шкале, не подчиняются нормальному распределению.

Клинико-морфологические исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации (2000 г.). Программа исследования была рассмотрена и одобрена на заседании этического комитета ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

### Результаты исследования и их обсуждение

В активной фазе ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов выявлено выраженное увеличение спонтанной продукции колониестимулирующих факторов по сравнению с группой контроля: Г-КСФ в 233,7 ( $p = 0,001$ ) раза, ГМ-КСФ в 12,5 ( $p < 0,001$ )

раза. Обнаружено повышение продукции таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-18 (спонтанной – в 1,8 раза ( $p = 0,001$ ), митогениндуцированной – в 1,6 раза ( $p < 0,001$ )) и VEGF (митогениндуцированной продукции – в 2,9 раза ( $p = 0,016$ )).

У пациентов в неактивной фазе заболевания установлен повышенный уровень спонтанной продукции колониестимулирующих факторов по сравнению с группой контроля: Г-КСФ в 8,3 раза ( $p = 0,010$ ), ГМ-КСФ в 5,5 раза ( $p < 0,001$ ). Повышенной оказалась спонтанная продукция ИЛ-4 в 10,4 раза ( $p < 0,001$ ) и митогениндуцированная продукция ИЛ-4 – в 1,3 раза ( $p = 0,039$ ).

В активной фазе отмечалось понижение продукции ИЛ-2: спонтанной – в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), митогениндуцированной – в 3,4 раза ( $p < 0,001$ ), выявлено снижение митогениндуцированной продукции ИЛ-4 в 1,15 раза ( $p = 0,042$ ).

В ремиссии оказалась сниженной спонтанная продукция ИЛ-6 в 10,5 раза ( $p < 0,001$ ), ИЛ-17 в 4,9 раза ( $p < 0,001$ ), ФНО- $\alpha$  в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ) и ИЛ-1 $\beta$  в 4,0 раза ( $p = 0,002$ ), ИЛ-2 в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), митогениндуцированная про-

дукция ИЛ-6 в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), ИЛ-17 в 2,1 раза ( $p = 0,019$ ), ФНО- $\alpha$  в 2,6 раза ( $p = 0,001$ ) и ИЛ-1 $\beta$  в 1,9 раза ( $p = 0,039$ ), а также спонтанная продукция ИЛ-1 $\alpha$  в 2,1 раза ( $p = 0,034$ ), ИЛ-10 в 1,7 раза ( $p = 0,001$ ) и митогениндуцированная продукция ИЛ-10 в 2 раза ( $p = 0,001$ ).

При сравнении продукции цитокинов в активной и неактивной фазах выявлено, что в дебюте или прогрессии заболевания спонтанная продукция таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, МСР-1, ФНО- $\alpha$ , а также митогениндуцированная продукция ИЛ-6 достоверно выше, чем в ремиссии (в 4,2 раза ( $p = 0,030$ ), в 9,6 раз ( $p = 0,028$ ), в 2,0 раза ( $p = 0,027$ ), в 3,1 раза ( $p = 0,008$ ), в 8,5 раза ( $p = 0,014$ ), в 1,7 раз ( $p = 0,036$ ) соответственно. В то же время уровень спонтанной продукции ИЛ-4 в активной фазе ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов оказался ниже, чем в ремиссии в 2,2 раза ( $p = 0,027$ ).

Спонтанная и митогениндуцированная продукция остальных цитокинов в дебюте или прогрессии, а также в ремиссии ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов была не изменена. Полученные результаты представлены в табл. 1, 2 и 3.

**Таблица 1**

Уровень продукции провоспалительных цитокинов в дебюте или прогрессии и в ремиссии лимфопролиферативных заболеваний,  $M \pm \sigma$

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа ( $n = 67$ )	Пациенты в дебюте или прогрессии ( $n = 20$ )	Пациенты в ремиссии ( $n = 21$ )	P
1	2	3	4	5
сИЛ-2	2,59 $\pm$ 0,59	1,02 $\pm$ 0,31	1,53 $\pm$ 0,49	$P_{1,2} = 0,001$ $P_{1,3} < 0,001$
мИЛ-2	77,94 $\pm$ 10,65	23,13 $\pm$ 7,06	33,94 $\pm$ 11,60	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{1,3} < 0,001$
сИЛ-6	695,90 $\pm$ 223,22	275,87 $\pm$ 126,32	66,00 $\pm$ 39,66	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{2,3} = 0,030$
мИЛ-6	25097,31 $\pm$ 2080,28	18761,47 $\pm$ 1728,90	11046,33 $\pm$ 2113,38	$P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} = 0,036$
сИЛ-8	1979,54 $\pm$ 288,05	3914,93 $\pm$ 1299,04	406,87 $\pm$ 137,84	$P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} = 0,028$
сИЛ-17	4,37 $\pm$ 0,85	1,45 $\pm$ 0,67	0,87 $\pm$ 0,22	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} = 0,027$
мИЛ-17	97,93 $\pm$ 15,48	93,32 $\pm$ 22,91	45,83 $\pm$ 13,22	$P_{1,3} = 0,019$
сИЛ-18	51,1 $\pm$ 2,50	89,91 $\pm$ 12,39	118,74 $\pm$ 30,48	$P_{1,2} = 0,001$ $P_{1,3} = 0,001$
сФНО- $\alpha$	36,77 $\pm$ 8,96	82,51 $\pm$ 42,27	9,68 $\pm$ 2,91	$P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} = 0,014$

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
мФНО- $\alpha$	3866,26 $\pm$ 404,17	1430,29 $\pm$ 168,73	1486,19 $\pm$ 246,51	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{1,3} = 0,001$ $P_{2,3} = 0,034$
сVEGF	51,67 $\pm$ 8,86	66,55 $\pm$ 25,94	54,26 $\pm$ 25,22	$P_{1,3} = 0,032$
мVEGF	33,98 $\pm$ 5,73	99,89 $\pm$ 20,94	116,20 $\pm$ 41,54	$P_{1,2} = 0,016$
сИЛ-1 $\beta$	99,67 $\pm$ 32,57	386,06 $\pm$ 233,16	24,60 $\pm$ 11,49	$P_{1,3} = 0,013$
мИЛ-1 $\beta$	2360,30 $\pm$ 271,98	2421,30 $\pm$ 703,48	1249,71 $\pm$ 165,54	$P_{1,3} = 0,039$
сMCP-1	Нет данных	1270,87 $\pm$ 334,68	404,83 $\pm$ 129,95	$P_{2,3} = 0,008$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 обозначены достоверные отличия соответствующих показателей между:  $P_{1,2}$  – пациентами контрольной группы и пациентами с заболеванием в фазе дебюта или прогрессии,  $P_{1,3}$  – пациентами контрольной группы и пациентами с заболеванием в фазе ремиссии,  $P_{2,3}$  – пациентами с заболеванием в фазе дебюта или прогрессии и пациентами с заболеванием в фазе ремиссии; с – спонтанная продукция, м – митогениндуцированная продукция.

Таблица 2

Уровень продукции противовоспалительных цитокинов в дебюте или прогрессии и в ремиссии лимфопролиферативных заболеваний,  $M \pm \sigma$

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа (n = 67)	Пациенты в дебюте или прогрессии (n = 20)	Пациенты в ремиссии (n = 21)	P
сИЛ-4	0,02 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,04	0,26 $\pm$ 0,04	$P_{1,2} = 0,007$ $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} = 0,027$
мИЛ-4	4,65 $\pm$ 1,41	4,01 $\pm$ 2,50	6,11 $\pm$ 2,43	$P_{1,2} = 0,042$ $P_{1,3} = 0,039$
сИЛ-10	15,56 $\pm$ 2,05	10,85 $\pm$ 4,65	8,90 $\pm$ 5,82	$P_{1,2} = 0,040$ $P_{1,3} = 0,001$
мИЛ-10	231,14 $\pm$ 22,93	88,74 $\pm$ 15,48	115,02 $\pm$ 25,88	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{1,3} = 0,007$
сИЛ-1РА	1971,38 $\pm$ 407,24	2422,63 $\pm$ 999,34	933,98 $\pm$ 358,74	$P_{1,3} = 0,034$

Таблица 3

Уровень продукции колониестимулирующих факторов в дебюте или прогрессии и в ремиссии лимфопролиферативных заболеваний,  $M \pm \sigma$

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа (n = 67)	Пациенты в дебюте или прогрессии (n = 20)	Пациенты в ремиссии (n = 21)	P
сГ-КСФ	0,47 $\pm$ 0,25	109,84 $\pm$ 54,24	3,90 $\pm$ 1,74	$P_{1,2} = 0,001$ $P_{1,3} = 0,010$
сГМ-КСФ	0,37 $\pm$ 0,10	4,62 $\pm$ 1,66	2,04 $\pm$ 0,52	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{1,3} < 0,001$

Патогенетическая роль Г-КСФ и ГМ-КСФ при ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов ещё не определена. В экспериментальных условиях продемонстрированы противоопухолевые свойства ГМ-КСФ [9, 11]. Вероятно, поэтому продукция этих колониестимулирующих факторов усилена в дебюте или прогрессии лимфопролиферативных заболеваний. Повышенная спонтанная продукция Г-КСФ и ГМ-КСФ при ХЛЛ и НХЛ из малых

лимфоцитов в фазе частичной или полной ремиссии, вероятно, имеет компенсаторный характер в ответ на угнетение миелоидного роста после проведённой химиотерапии.

Полученные в нашей работе результаты о повышении спонтанной и митогениндуцированной продукции ИЛ-18 при ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов, возможно, связаны с тем, что нарушение продукции данного цитокина и/или его рецепторов опухолевыми

клетками в некоторых случаях способствует росту опухоли, как показано при ХЛЛ [5].

Обнаружено, что у пациентов с ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов в фазе дебюта или прогрессии повышен уровень митогениндуцированной продукции VEGF, что, вероятно, связано с повышенной способностью к опухолевому росту и метастазированию [8].

Повышенная спонтанная и митогениндуцированная продукция ИЛ-4 в ремиссии ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов по сравнению с группой контроля объясняется участием данного цитокина в активации противоопухолевого иммунитета [12]. Более высокий уровень спонтанной продукции ИЛ-4 в ремиссии заболевания по сравнению с дебютом или прогрессией позволяет рассматривать данный факт как возможный дополнительный критерий оценки прогноза.

Снижение спонтанной и митогениндуцированной продукции ИЛ-2 в активной фазе ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов описано также в работе Н.П. Домникова и соавт. [1].

Ремиссия лимфопролиферативных заболеваний, достигнутая в результате проведенной химиотерапии, сопровождается снижением продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Вероятно, это связано с применением преднизолона и цитостатиков, входящих в схемы лечения и обладающих иммунодепрессивным эффектом [3].

#### Заключение

Дебют или прогрессия ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов сопровождается преимущественно повышением уровня ряда провоспалительных цитокинов, за исключением ИЛ-2, продукция которого понижена.

На фоне химиотерапии в ремиссии лимфопролиферативных заболеваний наблюдается снижение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, за исключением уровня ИЛ-4, продукция которого повышена по сравнению с дебютом или прогрессией и контрольной группой.

Уровень колониестимулирующих факторов повышен как в дебюте или прогрессии, так и в ремиссии ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов.

Таким образом, полученные результаты расширяют представление о ключевых моментах патогенеза ХЛЛ и НХЛ из малых лимфоцитов, что даёт потенциальные точки приложения действия препаратов для лечения этих лимфопролиферативных заболеваний.

#### Список литературы

1. Домникова Н.П., Долгих Т.Ю., Дьячкова Ю.А., Петрусенко Е.Е., Кузнецова Т.Б., Шолленберг Е.В., Решетников О.В., Рыжикова С.Л. Исследование цитокинового баланса при лимфопролиферативных заболеваниях // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 133, № 1. – С. 20–27.
2. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Закономерности изменений цитокинового статуса при хроническом лимфолейкозе и их роль в патогенезе прогрессирующих форм заболевания // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 203–209.

3. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М., 2011. – 512 с.

4. Agarwal A, Cooke L, Riley C. et al. Genetic and cytokine changes associated with symptomatic stages of CLL // Leuk Res. – 2014. – Vol. 38, № 9. – P. 1097–1101.

5. Airolidi I, Raffaghello L., Cocco C. Heterogeneous expression of interleukin-18 and its receptor in B-cell lymphoproliferative disorders deriving from naive, germinal center, and memory B lymphocytes // Clin Cancer Res. – 2004. – Vol. 10, № 1, Pt. 1. – P. 144–154.

6. Binet J.L, Auquier A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis // Cancer. – 1981. – Vol. 48, № 1. – P. 198–206.

7. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 12. – P. 5446–5456.

8. Kaiser R., Dubovy P., Haninec P. Vascular endothelial growth factor // Cesk Fisiol. – 2011. – Vol. 60, № 2. – P. 48–51.

9. Kaspar M., Trachsel E., Neri D. The antibody-mediated targeted delivery of interleukin-15 and GM-CSF to the tumor neovasculature inhibits tumor growth and metastasis // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67, № 10. – P. 4940–4948.

10. Levidou G, Sachanas S, Pangalis GA. Immunohistochemical analysis of IL-6, IL-8/CXCR2 axis, Tyr p-STAT-3, and SOCS-3 in lymph nodes from patients with chronic lymphocytic leukemia: correlation between microvascular characteristics and prognostic significance // Biomed Res Int. – 2014: 251479.

11. Penafuerte C., Bautista-Lopez N., Boulassei MR. et al. The human ortholog of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 fusion protein induces potent ex vivo natural killer cell activation and maturation // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70, № 14. – P. 6106.

12. Yan X-J, Dozmorov I., Li W. et al. Identification of outcome-correlated cytokine clusters in chronic lymphocytic leukemia // Blood. – 2011. – Vol. 118, № 19. – P. 5201–5210.

#### References

1. Domnikova N.P., Dolgikh T.YU., Dyachkova Yu.A., Petrusenko E.E., Kuznetsova T.B., Sholenberg E.V., Reshetnikov O.V., Ryzhikova S.L. // *Byulleten SO RAMN – Bulletin SD RAMS*, 2013, vol. 133, no. 1, pp. 20–27.
2. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V. // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific*, 2012, vol. 8, no. 2, pp. 203–209.
3. Perevodchikova N.I. *Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy – Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases*. Moscow, 2011, 512 p.
4. Agarwal A, Cooke L, Riley C. et al. // *Leuk Res*. 2014, vol. 38, no. 9, pp. 1097–1101.
5. Airolidi I, Raffaghello L., Cocco C. // *Clin Cancer Res*, 2004, vol. 10, no. 1, pt. 1, pp. 144–154.
6. Binet J.L, Auquier A., Dighiero G. et al. // *Cancer*, 1981; vol. 48, no. 1, pp. 198–206.
7. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. // *Blood*, 2008, vol. 111, no. 12, pp. 5446–5456.
8. Kaiser R., Dubovy P., Haninec P. // *Cesk Fisiol*, 2011, vol. 60, no. 2, pp. 48–51.
9. Kaspar M., Trachsel E., Neri D. // *Cancer Res*, 2007, vol. 67, no. 10, pp. 4940–4948.
10. Levidou G, Sachanas S, Pangalis GA. // *Biomed Res Int.*, 2014: 251479.
11. Penafuerte C., Bautista-Lopez N., Boulassei MR. et al. // *Cancer Res*, 2010, vol. 70, no. 14, pp. 6106.
12. Yan X-J, Dozmorov I., Li W. et al. // *Blood*, 2011, vol. 118, no. 19, pp. 5201–5210.

#### Рецензенты:

Гуляева Л.Ф., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, ФГБУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Сидорова Л.Д., д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 15.09.2014.