

О.В. Смирнова

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ – КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (Красноярск)

Проведено изучение особенностей клинических проявлений и иммунитета у больных хроническим миелолейкозом в зависимости от стадии заболевания. У больных при поступлении чаще выявлялись одышка, сердцебиения, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, проявления геморрагического синдрома. У больных независимо от стадии диагностировались иммунные нарушения, при этом наибольшие изменения – в терминальной стадии. У больных в развернутую, и в терминальную стадии развивался Т-клеточный иммунодефицит. Особенностью терминальной стадии являлось снижение содержания NK-клеток и В-лимфоцитов.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иммунитет

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA – CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES IN ADULT PATIENTS

O.V. Smirnova

Research Institute of Medical Problems of the North SB RAMS, Krasnoyarsk

A study of the peculiarities of clinical manifestations and immunity in patients with chronic myeloid leukemia, depending on the stage of disease was made. In patients at admission were more prevalent shortness of breath, palpitations, lymphadenopathy, hepatomegaly, splenomegaly, hemorrhagic manifestations. Patients diagnosed at any stage had immune disturbances, with the greatest change – in the terminal stage. In patients in an expanded and in the terminal stages T-cell immunodeficiency developed. The peculiarity of the terminal stage was the reduction of NK-cells and B-lymphocytes.

Key words: chronic myeloid leukemia, immunity

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) составляет 20 % среди всех лейкозов. В странах Европы и Северной Америки по частоте распространения он занимает третье место после острых лейкозов и хронического лимфолейкоза. В Японии, Индии, Индонезии и других странах с низкой заболеваемостью хронический лимфолейкоз занимает второе место. Ежегодная заболеваемость ХМЛ составляет 1 – 1,5 на 100 тыс. населения во всех странах, и остается практически стабильной на протяжении последних 50 лет. Мужчины заболевают чаще женщин, составляя 55 – 60 % больных. Половина пациентов заболевает в возрасте 30 – 50 лет, чаще между 30 – 40 годами. При ХМЛ не выявлены признаки наследования заболевания, однако, известны отдельные сообщения о случаях семейного ХМЛ. ХМЛ выявлялся у лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, и среди больных спондилоартритом, получавшим рентгенотерапию.

В основе патогенеза ХМЛ лежит образование слитного гена BCR-ABL, продуцирующего белок со значительно более выраженной тирозинкиназной активностью, чем его нормальный прототип [8]. Активация различных участков генов ABL и BCR, возникающая в результате их слияния, обуславливает последовательную цепь событий в клетках, которые в конечном итоге ведут к увеличению клеточной пролиферации, нарушению дифференцировки клеток-предшественников. Клетки-носители гена BCR-ABL имеют меньшую по сравнению с нормальными, чувствительность к факторам, вызывающим апоптоз, что приводит не только к увеличению массы

опухолевых клеток, но и к эволюции болезни в связи с выживанием клеток с добавочными мутациями. Таким образом, биологический эффект BCR-ABL гена при ХМЛ сводится к: 1) увеличению митогенной активности в связи с усилением передачи митотического сигнала путем активации рецепторов гемопоэтических факторов; 2) нарушению адгезии клеток к строме; 3) ингибированию апоптоза; 4) возникновению нестабильного генома клетки в связи со снижением функции гена ABL [6].

В предшественниках нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, эритробластов, мегакариоцитов, моноцитов, макрофагов, В-лимфоцитов у больных ХМЛ обнаружена транслокация (9; 22) (q34; q11) и образуются клетки-носительницы, способствующие прогрессированию заболевания. Еще одним фактором, обуславливающим развитие онкологического заболевания, является снижение реактивности иммунной системы. С одной стороны, доказано, что именно иммунодефицитное состояние определяет развитие злокачественной опухоли [1, 9]. С другой, накапливается все больше сведений, что и сама опухоль индуцирует развитие иммунной супрессии, которая может проявляться в широком диапазоне (от незначительной степени до полной анергии) [7]. Механизмы, ответственные за нарушения функции иммунной системы, в настоящее время полностью не определены. Таким образом, несмотря на ряд проведенных исследований, многое в патогенезе ХМЛ остается неизученным. Недостаточно полно исследованы механизмы иммунной реактивности при ХМЛ. В связи с этим, целью настоящего иссле-

дования было изучение особенностей клинических проявлений и иммунитета у больных ХМЛ в зависимости от стадии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу изучения были взяты 44 больных ХМЛ, при этом у 20 из них (45,5 %) диагностировалась развернутая стадия, а у 24 больных (54,5 %) — терминальная стадия заболевания. Средний возраст больных составил $55,2 \pm 2,4$ года, мужчин 18 (40,9 %) и женщин 26 (59,1 %). В качестве контроля обследовано 125 практически здоровых взрослых того же возрастного диапазона, которые были отобраны при профилактических осмотрах в ЛПУ города Красноярск. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLA-DR. Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли иммунорегуляторный ($CD4^+/CD8^+$), лейко-Т-клеточный (Лейкоциты / $CD3^+$), лейко-В-клеточный (Лейкоциты / $CD19^+$) индексы, а также индекс активации Т-лимфоцитов ($HLA-DR^+/CD19^+$). Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя тест-системы ЗАО «Вектор-Бест». Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза IgA ($IgA/CD19^+$), IgM ($IgM/CD19^+$) и IgG ($IgG/CD19^+$).

По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel 2000 была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакетов прикладных программ Statistica 7.0 производился статистический анализ для параметрических и непараметрических данных. Оценка достоверности различий осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинически начальную стадию ХМЛ определить не удастся. Первым симптомом является нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов при нормальном самочувствии больного. С нарастанием лейкоцитоза возникает потливость, слабость, повышенная утомляемость. Эти признаки обычно появляются при лейкоцитозе, превышающем $20 - 30 \times 10^9/\text{л}$. Имеются случаи, когда больные при уровне лейкоцитов $200 \times 10^9/\text{л}$ не отмечали каких-либо неприятных ощущений. Иногда первыми симптомами болезни служат тяжесть и небольшая боль в левом подреберье в связи с увеличением селезенки. Современная ранняя диагностика лейкоза показала, что увеличение селезенки есть почти всегда, но нередко многие месяцы и годы её не удастся пальпировать. В основе спленомегалии лежит миелоидная метаплазия в селезенке.

В развернутой стадии наблюдается астенический синдром (слабость, утомляемость), обусловленный повышенным клеточным распадом, который в отдельных случаях сопровождается гиперурикемией.

При очень высоком лейкоцитозе, достигающем $500 \times 10^9/\text{л}$ и более, возможны нарушения кровообращения в головном мозге, в связи со стазами лейкоцитов. В желудочно-кишечном тракте возникает кровотечение с последующим развитием ДВС-синдрома. Выраженной анемии и тромбоцитопении нет. Если цитостатическая терапия не проводится, то заболевание постепенно прогрессирует: нарастает лейкоцитоз, увеличиваются селезенка и печень, нарастают слабость, утомляемость и потливость [2].

Со временем патологический процесс прогрессирует. Это выражается в медленном, но неуклонном увеличении селезенки, в постепенном нарастании лейкоцитоза, требующего увеличения дозы цитостатиков, в некотором снижении показателей красной крови и тромбоцитов. Иногда в течение ХМЛ выявляется промежуточная (переходная) стадия, характеризующаяся снижением эффективности ранее используемых препаратов, ростом лейкоцитоза, увеличением в формуле крови миелоцитов и промиелоцитов. В этот период кариологический анализ выявляет появление Ph-позитивных клеток, которые начинают образовывать субклон. На каком-то непредсказуемом этапе монотонно развивающаяся доброкачественная опухоль превращается в опухоль поликлоновую, злокачественную, и процесс вступает в терминальную стадию. Клинически это проявляется внезапным изменением всей картины болезни: либо начинает быстро расти селезенка и в ней появляются инфаркты, либо без видимой причины повышается температура, либо появляются сильные боли в костях, либо развиваются плотные очаги саркомного роста в лимфатических узлах. Эти проявления болезни связаны с возникновением новых мутантных субклонов в рамках основного опухолевого клона, не способных к дифференцировке, но непрерывно пролиферирующих, вытесняющих исходный дифференцирующийся клон клеток. Изредка болезнь начинается с терминальной стадии. Развитие терминальной стадии меняет всю клиническую и гематологическую картину болезни. Становятся яркими признаки опухолевой прогрессии, отсутствующие прежде. Возникает тромбоцитопения, в ряде случаев лейкопения. В крови уменьшается процент сегментов и палочкоядерных нейтрофилов, увеличивается процент миелоцитов, промиелоцитов и бластных клеток. Возникает бластоз крови. Гематологические изменения в терминальной стадии ХМЛ чаще проявляются бластным кризом, характеризующимся нарастанием содержания бластов в костном мозге и крови. Вместе с бластными клетками, имеющими четкие цитохимические признаки родоначальников того или иного ряда, в крови и костном мозге находят и недифференцируемые бластные элементы. Количество бластных клеток может варьировать от 2 — 3 до 15 %. В терминальной стадии ХМЛ резко возрастает процент базофилов. Довольно редким вариантом является моноцитарный криз — появление и нарастание числа моноцитов. В крови обнаруживают осколки ядер мегакариоцитов и много эритрокариоцитов. В терминальной стадии угнетается нор-

мальное кроветворение. Именно гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия отягощают состояние больных. В ряде случаев начало терминальной стадии сопровождается увеличением селезенки, в которой обнаруживается высокий процент бластов. Иногда симптомом этой стадии становится увеличение печени с развитием в ней омоложенной миелоидной ткани. Одно из проявлений терминальной стадии — возникновение лейкемидов в коже, склонных к метастазированию, как по коже, так и в другие органы и системы. В терминальной стадии у больных ХМЛ часто встречается нейрорлейкемия, а в лимфатических узлах обнаруживаются очаги саркомного роста. Важнейшим и ранним признаком терминальной стадии и приближающегося бластного криза является развитие рефрактерности к цитостатикам, так как лейкозные клетки больных характеризуются повышенной мутабельностью [3].

У 20 больных (45,5 %) заболевание диагностировалось в развернутую стадию, а у 24 больных (54,5 %) — в терминальную стадию. У 6 больных (25 %) в терминальной стадии развился бластный нелимфоидный криз с последующим летальным исходом. Средняя продолжительность болезни составила $47,5 \pm 7,8$ месяца. Выписались живыми из стационара после проведения лечения 38 больных (86,4 %) ХМЛ. 6 больных умерли в стационаре при проведении терапии, что составило 13,6 % от всех заболевших: 3 — от инфекционных осложнений и 3 — от кровотечений.

У 3 больных (6,8 %) заболевание начиналось с анемических симптомов, у 13 (29,5 %) — с гиперпластических нарушений (главным образом — с увеличения селезенки), у 2 (4,5 %) — с инфекционных поражений, у 24 (54,5 %) — со смешанных симптомов заболевания и у 2 больных (4,5 %) — клинически начало заболевания протекало бессимптомно. У 34 больных (77,3 %) при поступлении выявлялась лихорадка. Все больные (100 %) жаловались на слабость и снижение работоспособности. 31 больной (70,5 %) отмечали у себя головокружение, а 21 (47,7 %) — шум в ушах.

У 23 больных (52,3 %) при поступлении при осмотре выявлялись различные проявления геморрагического синдрома: у 14 (31,8 %) — подкожные кровоизлияния, у 3 (6,8 %) — кровотечения из десен, у 6 (13,6 %) — носовые кровотечения.

У 36 больных (81,8 %) ХМЛ определялись симптомы различных инфекционно-воспалительных процессов. У 17 (38,6 %) при поступлении обнаруживались увеличенные лимфатические узлы различных групп и локализаций, у 4 (9,1 %) — гипертрофические изменения десен. У 38 больных (86,4 %) выявлялась гепатомегалия, у 27 (61,4 %) — спленомегалия. У 5 больных (11,4 %) диагностировались отеки нижних конечностей. Как правило, у больных ХМЛ наблюдается сочетание выраженного астеновегетативного синдрома со спленомегалией.

У 23 больных (52,3 %) при поступлении выявлялась одышка при незначительной физической нагрузке, а 12 (27,3 %) — жаловались на сердцебиения. Вероятно, одышка обусловлена появлением

гепатомегалии и спленомегалии, а также, учитывая их возраст, не исключается наличие сопутствующего кардиологического заболевания.

Больные ХМЛ получали адекватную стадии терапию. В развернутой стадии — миелосан, гидреа, в терминальной стадии при развитии бластного нелимфоидного криза — терапия по программе 7 + 3.

У всех 44 больных (100 %) получена ответная реакция организма на проводимую терапию. У 14 (31,8 %) возникла панцитопения во время лечения, у 26 (59,1 %) — в крови агранулоцитоз. Этот период осложнился появлением инфекции у 26 больных (59,1 %), у 6 (13,6 %) — геморрагические нарушения, у 32 (72,7 %) — анемические осложнения средней и тяжелой степени тяжести.

Таким образом, у наблюдаемых больных ХМЛ заболевание чаще начиналось с возникновения в клинической картине смешанных симптомов заболевания. У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружения, одышка, проявления геморрагического синдрома, сопутствующий инфекционный процесс, гепатомегалия, спленомегалия. У всех больных была ответная реакция на проводимое лечение. Однако у большинства больных развился агранулоцитоз с инфекционными осложнениями. У большинства больных выявлялись и анемические осложнения.

ХМЛ — опухоль, возникающая из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм, поэтому клеточным субстратом лейкоза являются преимущественно гранулоциты, в основном нейтрофилы. Тяжелое течение заболевания, неуклонное прогрессирование процесса, несмотря на проводимое лечение, большое количество осложнений, трудоспособный возраст заболевших — все это определяет чрезвычайную актуальность изучения патогенеза ХМЛ с позиций механизмов иммунореактивности [5].

При исследовании состояния клеточного звена иммунитета у больных ХМЛ установлено, что в терминальной стадии снижаются абсолютные содержания лейкоцитов и лимфоцитов в крови, относительно контрольных показателей, а последний параметр и относительно показателей больных в развернутой стадии. Независимо от стадии заболевания, у больных снижаются относительные уровни $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -клеток, повышается процентный уровень $CD19^{+}$ -лимфоцитов, относительно показателей контрольной группы. У больных в терминальной стадии снижаются абсолютные концентрации $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -, $CD16^{+}$ -, $CD19^{+}$ -лимфоцитов и лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR⁺-антиген, относительно контрольных значений, при этом показатели абсолютного содержания $CD8^{+}$ -, $CD19^{+}$ -, HLA-DR⁺-лимфоцитов достоверно ниже, чем у больных в развернутой стадии (табл. 1).

У больных в развернутой стадии абсолютные показатели $CD19^{+}$ - и HLA-DR⁺-лимфоцитов достоверно выше, чем у больных в терминальной стадии и контрольной группы. У больных ХМЛ независимо от стадии заболевания снижен лейко-В-клеточный

коэффициент, относительно контрольных значений. У больных в развернутой стадии снижен иммунорегуляторный индекс, по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

При исследовании состояния гуморального звена иммунитета установлено, что у больных в развернутой стадии ХМЛ, относительно контрольных показателей, снижены коэффициенты относительного синтеза IgA и IgM, причем последний показатель достоверно ниже, чем у больных в терминальной стадии. У больных в терминальной стадии снижены концентрации IgA и IgM в крови, относительно контрольной группы (табл. 2).

Таким образом, у больных в развернутой стадии ХМЛ снижаются относительные уровни Т-лимфоцитов, CD4⁺-клеток, цитотоксических лимфоцитов, повышаются относительное и абсолютное содержания В-лимфоцитов и абсолют-

ное количество лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR антиген. У больных в развернутой стадии снижаются лейко-В-клеточный коэффициент и иммунорегуляторный индекс. При исследовании состояния гуморального звена иммунной системы у больных в развернутой стадии обнаружено снижение уровней относительного синтеза IgA и IgM.

У больных в терминальной стадии ХМЛ обнаружено снижение абсолютных количеств лейкоцитов и лимфоцитов в крови, относительных и абсолютных уровней Т-лимфоцитов, CD4⁺-клеток, и абсолютных количеств цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток, В-лимфоцитов и лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR антиген, и повышение относительного уровня В-лимфоцитов. У больных в терминальной стадии снижен лейко-В-клеточный коэффициент. При исследовании состояния гуморального звена иммунной системы у больных

Таблица 1
Состояние фенотипического состава лимфоцитов крови у больных на разных стадиях ХМЛ (Me, C₂₅–C₇₅)

Показатели	Контроль (n = 118)		Развернутая (n = 20)		Терминальная (n = 24)	
	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	6,10	4,90–9,40	3,0	0,95–11,30
					$p_1 < 0,05$	
Лимфоциты (%)	38,0	31,0–45,0	40,50	28,0–83,0	63,0	21,5–79,0
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2,16	1,61–2,83	2,69	1,52–4,55	1,06	0,60–3,26
					$p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$	
CD3 ⁺ (%)	67,0	60,0–72,0	40,00	36,0–56,0	42,0	37,0–61,5
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
CD3 ⁺ (10 ⁹ /л)	1,39	1,01–1,88	1,25	0,53–2,7	0,49	0,23–1,71
					$p_1 < 0,001$	
CD4 ⁺ (%)	44,0	34,0–49,0	23,0	22,0–35,0	30,0	22,0–39,0
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
CD4 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,84	0,55–1,27	0,70	0,37–1,37	0,38	0,14–1,10
					$p_1 < 0,001$	
CD8 ⁺ (%)	27,0	20,0–34,0	20,50	15,5–28,0	24,0	16,0–31,0
			$p_1 < 0,05$			
CD8 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,57	0,38–0,89	0,49	0,38–1,29	0,24	0,11–0,57
					$p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$	
CD16 ⁺ (%)	20,0	17,0–23,0	18,0	7,0–25,0	21,0	8,50–38,0
CD16 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,45	0,31–0,60	0,41	0,17–0,81	0,23	0,14–0,41
					$p_1 < 0,01$	
CD19 ⁺ (%)	13,5	9,0–16,0	25,0	12,0–33,0	19,0	11,0–24,0
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,01$	
CD19 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,27	0,18–0,39	0,64	0,32–1,19	0,19	0,07–0,32
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$	
HLA-DR ⁺ (%)	15,0	12,0–20,0	17,0	7,0–35,0	17,0	10,5–24,0
HLA-DR ⁺ (10 ⁹ /л)	0,35	0,23–0,47	0,51	0,27–1,26	0,17	0,08–0,42
			$p_1 < 0,05$		$p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$	

Примечание: p_1 – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы, p_2 – с показателями больных на развернутой стадии.

Таблица 2

Величины коэффициентов, характеризующих состояние клеточного звена иммунной системы и состояние гуморального иммунитета крови у больных на разных стадиях ХМЛ (Me, C₂₅–C₇₅)

Показатели	Контроль (n = 118)		Развернутая (n = 20)		Терминальная (n = 24)	
	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,15	3,33–5,22	5,27	2,31–12,01	4,26	3,3–11,9
Лейкоциты/CD19 ⁺	20,83	16,45–29,2	10,95	4,71–17,09	13,44	8,1–26,3
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,05$	
HLA-DR ⁺ /CD19 ⁺	1,29	0,93–1,53	1,16	1,15–1,35	1,26	1,0–1,63
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13–1,95	1,40	1,0–1,5	1,7	0,9–2,0
			$p_1 < 0,05$			
IgA (г/л)	1,91	1,33–3,20	1,67	0,71–3,2	1,25	0,49–3,2
					$p_1 < 0,05$	
IgM (г/л)	1,20	0,50–1,80	0,73	0,51–1,40	0,52	0,4–0,79
					$p_1 < 0,001$	
IgG (г/л)	10,3	8,18–14,12	14,0	6,4–36,0	6,65	5,2–22,0
IgA/CD19 ⁺ (нг/кл.)	6,73	3,85–13,46	1,13	0,76–3,66	5,07	1,6–36,7
			$p_1 < 0,001$			
IgM/CD19 ⁺ (нг/кл.)	4,07	1,65–11,0	0,92	0,51–2,32	2,80	0,73–8,1
			$p_1 < 0,001$		$p_2 < 0,05$	
IgG/CD19 ⁺ (нг/кл.)	38,84	25,3–66,67	29,76	5,46–45,65	66,6	20–137,6

Примечание: то же, что и для табл. 1.

в терминальной стадии обнаружено снижение в крови концентрации IgA и IgM.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных ХМЛ при поступлении чаще выявлялись одышка, сердцебиения, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия. У наблюдаемых больных заболевание чаще начиналось со смешанных симптомов (54,5 %) и чаще выявлялись проявления геморрагического синдрома (52,3 %). У больных независимо от стадии выявляются иммунные нарушения. При ХМЛ наибольшие изменения иммунного статуса регистрируются в терминальной стадии. У больных ХМЛ и в развернутую, и в терминальную стадии развивается Т-клеточный иммунодефицит. Особенностью терминальной стадии больных ХМЛ является снижение содержания НК-клеток и В-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 1. — С. 8–19.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. — М.: Ньюдиамед, 2002. — Т. 1. — 280 с.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. — М.: Ньюдиамед, 2003. — Т. 2. — 280 с.
4. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. — М.: Медицина, 2001. — 576 с.
5. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
6. Afar D.E., Goga A., McLaughlin J., Witte O.N. et al. Differential complementation of Bcr-Abl point mutants with c-Myc // Science. — 1994. — Vol. 264, N 5157. — P. 424–426.
7. Chiou S.H., Sheu B.C., Chang W.C. Current concepts of tumor-infiltrating lymphocytes in human malignancies // J. Reprod. Immunol. — 2005. — Vol. 67, N 1–2. — P. 35–50.
8. Issa J.P., Baylin S.B., Herman J.G. DNA methylation changes in hematologic malignancies: biologic and clinical implications // Leukemia. — 1997. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 7–11.
9. Kotlan B., Simsa P., Teillaud J.L., Fridman W.H. et al. Novel ganglioside antigen identified by B cells in human medullary breast carcinomas: the proof of principle concerning the tumor-infiltrating B lymphocytes // J. Immunol. — 2005. — Vol. 175, N 4. — P. 2278–2285.

Сведения об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна — заведующая лабораторией клинической патофизиологии и аллергологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (660062, г. Красноярск, ул. Вильского, 7а, кв. 136; тел.: 89135679719)