

УДК 616.155.392.2-036.12-078.33(045)

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

**Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Царева О.Е.**

*ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: zhevakt@rambler.ru*

В статье представлен анализ результатов исследования клеточного состава и цитокинового профиля периферической крови больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом различной степени тяжести. Выявлено увеличение показателей содержания в сыворотке крови интерлейкина-6 и интерлейкина-7 независимо от тяжести клинических проявлений хронического лимфолейкоза. Последние могут быть использованы в качестве дополнительных критериев верификации диагноза. В то же время обнаружен параллелизм между усугублением гематологических сдвигов, тяжести течения заболевания и прогрессирующим увеличением в крови уровня интерлейкина-4, что позволяет рекомендовать мониторинг содержания интерлейкина-4 в крови больных хроническим лимфолейкозом для оценки опухолевой прогрессии.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, цитокины

## REGULARITY OF BLOOD CYTOKINE PROFILE CHANGE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA OF DIFFERENT SEVERITY

**Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Tsarjova O.E.**

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: zhevakt@rambler.ru*

There is analysis of results of blood cytokine profile investigation in patients with B-cellular chronic lymphocytic leukaemia of different severity. Increase of interleukine-6 and interleukine-7 content in the blood serum despite severity of clinical manifestations is revealed. Indices of interleukine-6 and interleukine-7 content in blood of patients with chronic lymphocytic leukaemia may be used as additional criteria in diagnosis verification. In the same time, parallelism between aggravation of pathology and progressive increase of interleukine-4 level in the blood is discovered. Monitoring of interleukine-4 content in the blood in patients with chronic lymphocytic leukaemia may be recommended for characteristic of tumor progression.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukaemia, cytokines

Проблемы патогенеза и патогенетического обоснования новых принципов диагностики и комплексной терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) остаются актуальными до настоящего момента. По данным мировой литературы, ежегодно регистрируется 11,5% заболевших ХЛЛ среди всех гемобластозов. Это наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки, где на его долю приходится около 30% от всех лейкозов. В то же время среди лимфатических опухолей частота развития ХЛЛ составляет приблизительно 7% [4, 5].

Большинство работ, посвященных этиологии, патогенезу, клинике ХЛЛ, направлены на изучение качества мутаций, клеточного атипизма, характера гематологических и гистохимических сдвигов, иммунофенотипа В-лимфоцитов, но практически не изучаются закономерности системных паранеопластических расстройств при заболевании различной степени тяжести. Тем не менее выявление сдвигов метаболического, цитокинового и иммунного статусов, гормонального дисбаланса позволило бы сформулировать новые объективные диагностические критерии развития ХЛЛ, степени его

тяжести, оценки эффективности комплексной терапии патологии.

В литературе практически отсутствуют сведения о роли эндогенных и экзогенных этиологических факторов (физических, химических и биологических канцерогенов) в патогенезе указанной патологии, однако, имеются данные, отражающие важное значение наследственного фактора в генезе заболевания, а также закономерности формирования генных мутаций и хромосомных aberrаций при ХЛЛ. Оригинальной является точка зрения относительно активации фермента теломеразы, обеспечивающей восстановление размеров теломер после митотического цикла и развитие феномена immortalization лимфоидной ткани [4]. Тем не менее до настоящего момента не разработана единая концепция относительно инициирующих факторов малигнизации лимфоидной ткани при ХЛЛ и характера динамических сдвигов причинно-следственных отношений в процессе опухолевой прогрессии при указанном заболевании.

Отсутствие унифицированной концепции патогенеза ХЛЛ, безусловно, определяет и факт недостаточности патогенетического обоснования классификации ХЛЛ, отражаю-

щего не только качественные и количественные изменения со стороны лимфоидной ткани, костного мозга и периферической крови, но и характер системных метаболических расстройств, нарушений гормонального баланса, цитокинового и иммунного статусов, препятствующих или, наоборот, способствующих опухолевой прогрессии.

Как известно, в практической работе гематологических стационаров используются классификации К.Р. Раи (1975) и J.L. Binet (1981), которые были модифицированы А.И. Воробьевым (2007). В основу вышеуказанных классификаций положены учет массы опухоли и степень её распространения, наличие или отсутствие угнетения нормальных ростков кроветворения. Причем, в ряде исследований установлена корреляционная взаимосвязь между массой онкогенно трансформированной лимфоидной ткани, общим содержанием лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, размерами лимфатических узлов, печени и селезенки. Вышеописанные классификации ХЛЛ характеризуются относительной четкостью признаков, лежащих в основе стадирования заболевания, но не определяют характер и степень выраженности системных метаболических и функциональных паранеопластических расстройств. На основании существующих классификаций ХЛЛ далеко не всегда представляется возможным дать оценку эффективности комплексной терапии заболевания и прогнозирования его течения, поскольку не сформулированы патогенетически обоснованные закономерности формирования системных реакций адаптации и дезадаптации, соотношенные с характером и тяжестью гематологических сдвигов при указанной патологии.

Как известно, ХЛЛ затрагивает В-систему, функциональная активность которой определяется, с одной стороны, степенью продукции иммунных и аллергических антител, а с другой стороны, лимфоидная ткань, наряду с макрофагальной системой, обеспечивает синтез цитокинов – биологически активных соединений белковой природы, обладающих локальным и системным плейотропным и мультипотентным действием [3].

В последнее время уделяется достаточно большое внимание значению цитокинов в патогенезе онкологических заболеваний различной локализации [2]. В то же время отсутствуют систематизированные данные относительно характера и механизмов изменения цитокинового профиля при ХЛЛ, которые позволили бы в значительной мере расширить представления о патогенезе и классификационную характеристику указанного заболевания, патогенетически обосновать новые принципы оценки систем-

ных паранеопластических расстройств и методы оценки эффективности комплексной терапии при данной патологии.

Целью данного исследования явилось изучение цитокинового профиля у больных В-ХЛЛ по уровню содержания в сыворотке крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7, а также установление патогенетической взаимосвязи между содержанием в крови указанных цитокинов, характером гематологических сдвигов со стороны периферической крови и тяжестью клинических проявлений заболевания.

Обоснованием цели исследования являются данные литературы, в соответствии с которыми важная роль в механизмах индукции пролиферации лимфоидных клеток В-линейной принадлежности, развитии стадии промоции в случае онкогенной трансформации клеток может быть отведена таким цитокинам, как интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-6 (ИЛ-6). В то же время созревание лимфоидного ростка кроветворения связано с действием ИЛ-7 – ростового фактора для предшественников как Т-, так и В-лимфоцитов [1, 10].

#### **Материалы и методы исследования**

В данной статье представлены результаты собственных исследований и наблюдений общесоматического статуса, клеточного состава периферической крови и цитокинового профиля крови больных В-ХЛЛ, находившихся на обследовании и стационарном лечении в клинике гематологии и профпатологии г. Саратова в период с 2007 по 2010 год, а также анализ данных литературы о роли цитокинов в патогенезе В-ХЛЛ.

Было обследовано 60 больных с В-ХЛЛ в возрасте от 48 до 83 лет, среди которых были 31 мужчина и 29 женщин. Для решения поставленных в работе целей и задач исследования больные рандомизированы в 4 группы наблюдения в соответствии со стадией заболевания по классификации Раи К.Р., 1975 [4, 5]. В группу контроля вошли 15 практически здоровых доноров. В целях диагностики ХЛЛ наряду с общепринятыми методами оценки общесоматического статуса и гематологических показателей использовался метод проточной цитометрии, с помощью которого устанавливался иммунофенотип В-лимфоцитов. Для определения показателей периферической крови использовался гематологический автоматический анализатор «Micros-60» (АВХ, Франция). Для оценки степени выраженности пролиферации периферической лимфоидной ткани применялась компьютерная томография (КТ). Иммунофенотип В-лимфоцитов устанавливался на проточном цитометре «Facs-Calibur» (BD, США, 2006). Уровень цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7) определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных тест-систем («Вектор-Бест», Санкт-Петербург) на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия, 2006).

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В процессе комплексного клинико-лабораторного обследования больных проведена

сравнительная оценка клеточного состава периферической крови и содержания вышеуказанных цитокинов в 4-х группах наблюдения больных с различной степенью тяжести ХЛЛ. Пальпация и КТ-исследование периферической лимфоидной ткани больных I группы наблюдения с легкой формой ХЛЛ позволили обнаружить у большинства больных увеличение лимфоузлов, в частности подчелюстных и шейных. Температура у всех пациентов этой группы наблюдения, а также размеры селезенки и печени оставались в пределах нормы.

При изучении картины периферической крови было выявлено следующие изменения: развитие умеренного лейкоцитоза и абсолютного лимфоцитоза (табл. 1). В то же время отмечено относительное снижение содержания гранулоцитов и моноцитов в периферической крови. Количество эритроцитов и тромбоцитов, показатель гематокрита и содержание гемоглобина у пациентов данной группы наблюдения не отличались от показателей группы контроля.

**Таблица 1**

Группы наблюдения Показатели	Контрольная группа	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
WBC, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	6,51 ± 0,17	20,58 ± 3,27 <i>p</i> < 0,001	39,33 ± 5,09 <i>p</i> < 0,001	39,43 ± 6,65 <i>p</i> < 0,001	56,96 ± 10,36 <i>p</i> < 0,001
RBC, 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	4,39 ± 0,11	4,38 ± 0,11 <i>p</i> > 0,5	4,79 ± 0,16 <i>p</i> > 0,1	3,37 ± 0,13 <i>p</i> < 0,001	3,73 ± 0,23 <i>p</i> < 0,005
HGB, g/L	135,9 ± 2,42	132,1 ± 3,93 <i>p</i> > 0,1	135,1 ± 4,38 <i>p</i> > 0,5	99,27 ± 1,81 <i>p</i> < 0,001	121,0 ± 8,32 <i>p</i> > 0,1
HCT, %	36,64 ± 1,17	36,35 ± 1,25 <i>p</i> > 0,5	39,27 ± 1,07 <i>p</i> < 0,05	29,07 ± 1,10 <i>p</i> < 0,02	31,76 ± 1,43 <i>p</i> < 0,02
PLT, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	200,9 ± 16,63	200,7 ± 17,71 <i>p</i> > 0,5	171,9 ± 9,60 <i>p</i> > 0,1	186,3 ± 17,24 <i>p</i> > 0,1	73,20 ± 5,20 <i>p</i> < 0,001
<i>Лейкоцитарная формула:</i>					
%LYM, %	31,89 ± 1,08	69,67 ± 3,78 <i>p</i> < 0,001	78,09 ± 3,30 <i>p</i> < 0,001	76,94 ± 2,61 <i>p</i> < 0,001	77,52 ± 4,81 <i>p</i> < 0,001
%MON, %	6,43 ± 0,34	3,71 ± 0,32 <i>p</i> < 0,001	4,06 ± 0,48 <i>p</i> < 0,001	5,17 ± 1,20 <i>p</i> > 0,1	6,34 ± 1,18 <i>p</i> > 0,5
%GRA, %	61,67 ± 1,34	26,61 ± 3,81 <i>p</i> < 0,001	17,65 ± 3,38 <i>p</i> < 0,001	17,14 ± 2,89 <i>p</i> < 0,001	16,15 ± 4,83 <i>p</i> < 0,001
#LYM, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2,06 ± 0,05	15,92 ± 3,21 <i>p</i> < 0,001	27,98 ± 3,63 <i>p</i> < 0,001	27,08 ± 5,51 <i>p</i> < 0,001	27,75 ± 5,44 <i>p</i> < 0,001
#MON, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	0,41 ± 0,02	0,79 ± 0,19 <i>p</i> > 0,1	1,52 ± 0,33 <i>p</i> < 0,001	2,12 ± 0,71 <i>p</i> < 0,001	1,99 ± 0,57 <i>p</i> < 0,001
#GRA, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	4,04 ± 0,18	4,48 ± 0,40 <i>p</i> > 0,1	5,40 ± 0,72 <i>p</i> > 0,1	3,83 ± 0,50 <i>p</i> > 0,1	3,15 ± 0,46 <i>p</i> > 0,1

**Примечание.** *p* – по сравнению с показателями группы контроля.

Изменение количественного и качественного состава белой крови у пациентов I группы наблюдения сочеталось с увеличением продукции исследованных цитокинов, в частности, содержание ИЛ-4 достоверно превышало аналогичный показатель группы контроля (табл. 2).

Относительно происхождения избыточной концентрации ИЛ-4 в крови следует отметить, что основными продуцентами ИЛ-4 являются активированные Т-лимфоциты хелперы 2-го типа (Th2), уровень которых в крови, в соответствии с данными литературы, значительно возрастает при В-ХЛЛ [4]. ИЛ-4 может также вырабатываться базофилами и тучными клетками, и в меньшей степени цитотоксическими Т-лимфоцитами, Т<sub>γ</sub>δ-лимфоцитами, эозинофилами и некоторыми другими клетками. Экспрессия гена и синтез ИЛ-4 в Т-лимфоцитах возникают

под влиянием антигенного воздействия через Т-клеточный антигенный рецептор [3].

Касаясь значимости выявленного нами повышения содержания ИЛ-4, следует отметить, что к числу особенностей биологического действия данного цитокина относится не только усиление функциональной и пролиферативной активности В-лимфоцитов, но и подавление спонтанного апоптоза в культуре лимфоцитов больных ХЛЛ, коррелирующее с повышением уровня BCL-2 в лимфоцитах [1, 4]. В то же время у больных ХЛЛ обнаружена повышенная восприимчивость лейкоцитарных лимфоцитов к антиапоптотическому действию ИЛ-4 [4].

Как показали проведенные нами исследования в группе больных с начальной стадией ХЛЛ, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови также оказался резко повышенным (см. табл. 1).

Таблица 2

Группы наблюдения	Контрольная группа	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
ИЛ-4, пг/мл	1,80 ± 0,19 <i>p</i> < 0,001	3,99 ± 0,15 <i>p</i> < 0,001	6,67 ± 0,32 <i>p</i> < 0,001	6,29 ± 0,21 <i>p</i> < 0,001	7,01 ± 0,25 <i>p</i> < 0,001
ИЛ-6, пг/мл	1,38 ± 0,12 <i>p</i> < 0,001	12,52 ± 0,26 <i>p</i> < 0,001	10,36 ± 0,63 <i>p</i> < 0,001	10,46 ± 0,63 <i>p</i> < 0,001	9,45 ± 0,63 <i>p</i> < 0,001
ИЛ-7, пг/мл	2,09 ± 0,18 <i>p</i> < 0,001	22,93 ± 1,12 <i>p</i> < 0,001	19,24 ± 1,21 <i>p</i> < 0,001	20,77 ± 0,85 <i>p</i> < 0,001	19,02 ± 1,26 <i>p</i> < 0,001

Примечание: *p* – по сравнению с показателями группы контроля.

Характеризуя биологическую активность ИЛ-6, необходимо обратить внимание на тот факт, что, по данным литературы, ИЛ-6 – это медиатор межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, вызывающий пролиферацию активированных антигеном В-лимфоцитов и дальнейшую активацию плазматических клеток с усилением синтеза антител. В то же время ИЛ-6 активизирует пролиферацию и CD4-положительных Т-лимфоцитов за счет индукции экспрессии рецепторов ИЛ-2 и увеличения продукции ИЛ-2, а также повышает функциональную активность CD8-положительных Т-киллеров [3, 9].

Далее представлялось целесообразным изучение содержания в крови больных с легкой степенью тяжести ХЛЛ ИЛ-7, стимулирующего в большей степени пролиферативную активность Т-системы лимфоцитов, чем В-системы [3]. В ходе исследования был обнаружен чрезвычайно повышенный уровень ИЛ-7 в сыворотке крови (см. табл. 2).

Оценивая значимость обнаруженного нами феномена, следует отметить, что ИЛ-7 стимулирует пролиферацию про-В и пре-В-лимфоцитов при отсутствии других ростовых факторов, а также может действовать синергично с SCF и fit3-лигандом [6]. Известно также, что ИЛ-7 усиливает пролиферацию ранних тимоцитов, независимо от ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и других цитокинов. Отсутствие ИЛ-7 приводит к блоку Т-клеточной дифференцировки на ранней стадии еще до начала реаранжировки бета-цепи Т-клеточного антигенного рецептора, но при этом лимфоцитоз не заблокирован полностью, и малая часть зрелых Т- и В-лимфоцитов (1% от нормы) появляется в периферических лимфоидных органах [7]. В отличие от влияния на развитие В-лимфоцитов, ИЛ-7 оказывает воздействие и на поздние стадии развития Т-лимфоцитов, обеспечивая антиген-зависимую пролиферацию зрелых лимфоцитов, продукцию ИЛ-2 и экспрессию рецепторов ИЛ-2 на зрелых Т-лимфоцитах [8].

Таким образом, при развитии I стадии В-ХЛЛ выраженные изменения клеточного состава периферической крови, в частности развитие абсолютного лимфоцитоза и относительной нейтропении, сочетаются с воз-

растанием уровня ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7 в крови больных, играющего важную роль в механизмах развития стадии промоции, активации малигнизированных клеток лимфоидной ткани. Очевидно, что показатели содержания в крови указанных цитокинов могут дополнить существующие классификационные признаки I стадии ХЛЛ и соответственно использоваться в процессе верификации диагноза на начальной стадии ХЛЛ, наряду с традиционными методами клинико-лабораторной оценки гематологических сдвигов.

Обследование второй группы наблюдения (пациенты со II стадией ХЛЛ по Rai) позволило обнаружить следующие клинические признаки заболевания: у всех больных имели место спленомегалия и/или гепатомегалия, отсутствующие у больных I-й группы наблюдения, у большинства пациентов выявлено увеличение лимфоузлов.

На II стадии заболевания нарастали лейкоцитоз и лимфоцитоз, выявлено относительное снижение содержания гранулоцитов и моноцитов в периферической крови, в то время как количество эритроцитов и тромбоцитов, показатель гематокрита и содержание гемоглобина не изменены.

Обращает на себя внимание тот факт, что содержание ИЛ-4 у больных на II стадии ХЛЛ было увеличено в большей степени по сравнению с аналогичными показателями пациентов с легкой степенью тяжести (I-й стадией) (см. табл. 2).

Таким образом, сравнительная оценка качественного и количественного состава периферической крови у пациентов II группы наблюдения позволила обнаружить параллелизм между увеличением содержания лейкоцитов периферической крови, развитием абсолютного лимфоцитоза и уровня ИЛ-4. Между тем, уровни ИЛ-6 и ИЛ-7 в сыворотке крови на II стадии заболевания также превышали показатели группы контроля, не отличаясь в то же время от таковых при I стадии заболевания (см. табл. 2).

Обращает на себя внимание и тот факт, что на I-й и II-й стадиях ХЛЛ показатели красной крови и содержание тромбоцитов остаются стабильными.

При обследовании больных III группы наблюдения визуально обнаруживалась

бледность кожных покровов, у части больных имело место повышение температуры тела. У большинства больных отмечалось также увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки. Гематологическая картина характеризовалась лейкоцитозом и абсолютным лимфоцитозом. Впервые у больных III группы наблюдения обнаружена анемия. Количество тромбоцитов практически не изменялось по сравнению с показателями контрольной группы больных.

Содержание ИЛ-4 в крови пациентов с III стадией развития данного гемобласта было увеличенным по сравнению с показателями группы контроля и пациентов с I стадией заболевания (см. табл. 2). Уровни ИЛ-6 и ИЛ-7 в сыворотке крови оставались стабильно высокими у больных III группы наблюдения (см. табл. 2).

У больных IV группы наблюдения отмечались увеличение лимфатических узлов, гепато- и спленомегалия. Картина крови на IV стадии характеризовалась лейкоцитозом, абсолютным лимфоцитозом. У большинства пациентов отмечалась анемия. У пациентов этой группы наблюдения впервые фиксировалась тромбоцитопения.

Цитокиновый статус больных с тяжелой формой ХЛЛ (IV стадия) характеризовался стабильно высоким содержанием в крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7 (см. табл. 2).

Резюмируя приведенные выше данные, следует заключить, что закономерным признаком развития ХЛЛ является изменение цитокинового профиля крови. Причем, содержание ИЛ-4 в крови прогрессирующе возрастает при I и II стадиях ХЛЛ, оставаясь стабильно высоким на III и IV стадиях. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-7 резко возрастали независимо от тяжести клинических проявлений патологии. Выявленные нами закономерности изменения цитокинового профиля периферической крови при I, II, III и IV стадиях развития ХЛЛ значительно расширяют существующие представления о молекулярно-клеточных механизмах развития ХЛЛ и позволяют патогенетически обосновать новые классификационные признаки В-ХЛЛ в динамике развития опухолевой прогрессии и соответственно расширить существующие в отечественной и зарубежной литературе принципы классификации В-ХЛЛ.

Оценка цитокинового профиля на различных стадиях В-ХЛЛ позволила сделать следующие выводы:

1. Закономерной особенностью изменения цитокинового статуса на различных стадиях В-ХЛЛ является увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7, обладающих полипотентным локальным и системным действием.

2. Обнаружен параллелизм между прогрессирующим увеличением содержания

ИЛ-4, усугублением тяжести патологии и нарушением клеточного состава периферической крови, что в соответствии с данными литературы является следствием усиления супрессорных влияний ИЛ-4 на процесс апоптоза трансформированных клеток и соответственно активации пролиферации малигнизированных лимфоидных клеток.

3. Мониторинг показателей содержания в крови ИЛ-4 может быть использован в качестве объективного диагностического и прогностического критерия течения В-ХЛЛ, оценки эффективности комплексной терапии.

4. Увеличение содержания в крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7 при различной степени тяжести течения заболевания свидетельствует о важной роли указанных цитокинов в механизмах аутокринной и паракринной стимуляции пролиферативных процессов лимфоидной ткани и изменении функциональной активности различных субпопуляций лимфоцитов. Одномоментное возрастание в крови уровня ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7 может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия при верификации диагноза ХЛЛ различной степени тяжести.

#### Список литературы

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Механизмы развития болезней и синдромов. – Книга 1-я. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 507 с.
2. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2011. – 600 с.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
4. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. проф. М.А. Волковой. – 2-е изд. – М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2007. – 1120 с.
5. Руководство по гематологии / под ред. академика А.И. Воробьева. – 4-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
6. The FLK2/FLT3 ligand synergizes with interleukine-7 in promoting stromal-cell-independent expansion and differentiation of human fetal pro-B-cells in vitro / Namikawa R., Muench M., de Vries J. et al. // Blood. – 1996. – Vol. 87. – P. 1881–1890.
7. Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukine-7 receptor deficient mice / Peschon J., Morrissey P., Grabstein K. et al. // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 180. – P. 1955–1960.
8. Webb L., Foxwell B., Feldmann M. Interleukine-7 activates human naïve CD4+ cells and primes for interleukine-4 production // Eur. J. Immunol. – 1997. – Vol. 27. – P. 633–640.
9. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine // Arthritis Res. Ther. – 2006. – Vol. 8, suppl 1.2. – P. 2–14.
10. Adenovirus-mediated cytokine gene transfer at tissue sites: overexpression of IL-6 induces lymphocytic hyperplasia in the lung / Xing Z., Braciak T., Jordana M. et al. // J. Immunol. – 1994. – Vol. 153. – P. 4059–4069.

#### Рецензенты:

Аниенко Т.Г., д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии человека и животных ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», г. Саратов;

Барсуков В.Ю., д.м.н., зав. операционным отделением, хирург-онколог дорожной клинической больницы на станции Саратов-II, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 22.07.2011.