

- the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 1994; 22(22): 4673—80.
8. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitution through comparative of nucleotide sequences. *J. Mol. Evol.* 1980; 16(2): 111—20.
 9. Saitou N., Nei M. The Neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evol.* 1987; 4(4): 406—25.
 10. Pavia A.T. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52(4): S284—9.
 11. Yatsyshina S.B., Ageeva M.R., Vorob'eva N.S., Valdokhina A.V., El'kina M.A., Gorelov A.V. et al. Adenoviruses in the etiological structure of acute respiratory viral infections in Moscow in 2004—2014 years. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2015; (5): 50—7. (in Russian)
 12. Kuschner R.A., Russell K.L., Abuja M., Bauer K.M., Faix D.J., Hait H. et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of the live, oral adenovirus type 4 and type 7 vaccine, in U.S. military recruits. *Vaccine.* 2013; 31(28): 2963—71.

Поступила 12.10.16
Принята к печати 29.11.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.392.2-036.12-092:612.017.11-078.33

Жевак Т.Н.¹, Чеснокова Н.П.², Шелехова Т.В.², Иванова С.Н.², Шутова А.С.¹

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ РОСТСТИМУЛИРУЮЩИХ И РОСТИНГИБИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ ПРИ В-КЛЕТОЧНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, 119991, Москва;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, 410012, Саратов

В работе оценен баланс ростстимулирующих и ростингибирующих факторов в сыворотке крови у больных с различными стадиями В-клеточного хронического лимфолейкоза, находящихся на обследовании и стационарном лечении в клинике профпатологии и гематологии Саратова с 2007 по 2016 г. Показатели содержания в сыворотке крови VEGF165, PDGF-AB, pRb, p53 и p73 определяли с использованием твердофазного иммуноферментного анализа. Характерной особенностью В-клеточного хронического лимфолейкоза стало стабильно высокое содержание ростстимулирующих цитокинов (VEGF165, PDGF-AB) в динамике развития заболевания, что позволило сделать вывод об их важной роли в механизмах онкогенной трансформации и стимуляции пролиферативной активности неопластических клеток на различных стадиях патологии.

В то же время нарушение антипролиферативных сигналов при В-клеточном хроническом лимфолейкозе характеризовалось одномоментным снижением контроля клеточного цикла со стороны нескольких механизмов регуляции перехода G₁-фазы в S-фазу, обусловленных низким уровнем ингибиторов циклинзависимых киназ (p53, p73) и недостаточной экспрессией регулятора клеточного цикла белка pRb.

Ключевые слова: В-клеточный хронический лимфолейкоз; пролиферация; апоптоз.

Для цитирования: Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Иванова С.Н., Шутова А.С. Закономерности изменения содержания в сыворотке крови ростстимулирующих и ростингибирующих факторов при В-клеточном хроническом лимфолейкозе и их диагностическое значение. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62 (4): 235-239. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-235-239>

Zhevak T.N.¹, Chesnokova N.P.², Shelekhova T.V.², Ivanova S.N.², Shutova A.S.¹

THE PATTERNS OF ALTERATION OF CONTENT OF GROWTH-STIMULATING AND GROWTH-INHIBITING FACTORS IN BLOOD SERUM UNDER B-CELL CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA AND THEIR DIAGNOSTIC VALUE

¹The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992 Moscow, Russia

²The V.I. Razumovskii Saratovskii state medical university of Minzdrav of Russia, 410012 Saratov, Russia

The article evaluates balance of growth-stimulating and growth-inhibiting factors in blood serum of patients with different stages of B-cell chronic lymphatic leukemia residing on examination and hospital treatment in Saratov clinic of occupational pathology and hematology in 2007-2016. The indices of content of VEGF165, PDGF-AB, pRb, p53 and p73 in blood serum was detected using solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. The specific characteristic of B-cell chronic lymphatic leukemia became stably higher content of growth-stimulating cytokines of development of disease that permitted to conclude about (VEGF165, PDGF-AB) in dynamics of development of disease that permitted to conclude about their important role in mechanisms of oncogene transformation and stimulation of proliferation activity of neoplastic cells at various stages of pathology.

At the same time, disturbance of anti-proliferation signals under B-cell chronic lymphatic leukemia was characterized by single-at-once decreasing of controlling cell cycle of several mechanisms of regulation of changing G₁-phase to S-phase conditioned by low level of inhibitors of cyclin-dependent kinases (p53 and p73) and inadequate expression of regulator of cellular cycle of protein pRb.

Key words: B-cell chronic lymphatic leukemia; proliferation; apoptosis.

For citation: Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Ivanova S.N., Shutova A.S. The patterns of alteration of content of growth-stimulating and growth-inhibiting factors in blood serum under β -cell chronic lymphatic leukemia and their diagnostic value. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (4): 235-239. (in Russ.)*. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-235-239>

For correspondence: Zhevak T.N., associate professor of the chair of pathophysiology of the medical faculty.
e-mail: zhevakt@rambler.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 19.12.2016
Accepted 15.01.2017

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — самый частый вид лейкоза среди взрослого населения; заболеваемость указанной патологией колеблется в пределах 25—30% всех лейкозов [1—3], а по некоторым данным, достигает 40% [4]. Медиана возраста составляет 65—69 лет [5], однако 30% всех случаев лейкоза приходится на возрастной промежуток 45—64 года [3]. ХЛЛ — лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией В-лимфоцитов с иммунофенотипом CD19⁺, CD5⁺, CD23^{bright or intermed}, CD79b^{dim}, CD20^{dim}, CD22^{dim} и sIg^{dim} и рестрикцией легких цепей иммуноглобулинов (к или λ); пороговое количество зрелых опухолевых лимфоцитов в периферической крови при ХЛЛ равно $5 \cdot 10^9$ /л, в костном мозге — 30% [4, 6, 7].

Достигнуты большие успехи в развитии онкогенетики, сформированы четкие представления об этиологических факторах онкогенной трансформации клеток и молекулярно-клеточных механизмах опухолевой прогрессии при неоплазиях различной локализации. Известно, что канцерогены представляют собой гетерогенную группу физических, химических и биологических факторов, воздействующих на геном клетки или вызывающих эпигенетические механизмы индукции канцерогенеза [8, 9]. Установлено, что в основе онкогенной трансформации клеток различной морфофункциональной организации в громадном большинстве случаев лежит дерепрессия протоонкогенов с последующей активацией синтеза мембранных цитоплазматических и ядерных онкобелков, имитирующих разнообразие факторы роста и обеспечивающих аутокринную стимуляцию пролиферации клеток. Очевидна также важная роль ингибирования супрессорных генов и генов апоптоза, которое приводит к нарушению элиминации малигнизированных клеток на этапе онкогенной трансформации [10]. Однако, как это ни парадоксально звучит, остаются в значительной мере не установленными этиологические факторы и факторы роста, инициирующие опухолевую трансформацию при В-ХЛЛ и развитие последующих стадий промоции и опухолевой прогрессии. В ряде наблюдений имеются указания на важную роль наследственной предрасположенности и/или многократной антигенной стимуляции лимфоидных клеток, в частности бактериальных антигенов и аутоантигенов, образованных в процессе апоптоза, как инициирующих факторов малигнизации опухолевых клеток при В-ХЛЛ [2, 3, 11].

На поздних стадиях В-ХЛЛ лейкоэмический клон неоднороден, этому способствует абберрантная дифференцировка лейкоэмических стволовых клеток, а также постоянный мутагенез и эпигенетические изменения [12]. При В-ХЛЛ установлен ряд мутаций, возникающих в процессе опухолевой прогрессии. Между тем не обнаружено специфической мутации, инициирующей онкогенную трансформацию клеток [3]. Как известно, в результате мутаций могут изменяться регуляция клеточного цикла и соответственно пролиферативная активность неопластических клеток, а также их реакция на ростстимулирующие, ростингибирующие, про- и антиапоптотические влияния [10]. Изменения характера и ансамбля фенотипических проявлений мутаций и связанных с ними

локальных и системных расстройств при В-ХЛЛ остаются недостаточно изученными [13]. Установление динамики изменений аутокринных и паракринных функциональных и метаболических влияний в значительной степени расширит возможности диагностики и прогнозирования его течения.

Цель исследования — расширить современные представления о молекулярно-клеточных механизмах опухолевой прогрессии на различных стадиях В-ХЛЛ на основе мониторинга показателей содержания в крови ростстимулирующих (VEGF165, PDGF-AB), и ростингибирующих (pRb, p53, p73) факторов, оказывающих влияние на лимфоидную систему.

Материал и методы. В группы наблюдения были включены пациенты ($n = 97$, 49 мужчин и 48 женщин) в возрасте от 48 до 85 лет, находившиеся на обследовании и стационарном лечении в клинике профпатологии и гематологии (Саратов) с 2011 по 2016 г. Для решения поставленных в работе цели и задач были сформированы 3 группы пациентов в соответствии с общепринятой классификацией, основанной на особенностях клинических проявлений патологии (0—I, II и III—IV стадии В-ХЛЛ, по классификации Rai K.R., 1975). 1-я группа наблюдения включала пациентов с 0—I стадиями патологии, 2-я группа — со II стадией, 3-я группа — с III—IV стадиями. В группу контроля вошли 30 доноров без клинических проявлений патологии.

Для верификации диагноза и распределения больных по группам наблюдения использованы следующие методы. Клеточный состав периферической крови определяли с помощью гематологического автоматического анализатора Micros-60 (ABX, Франция). Иммунофенотип В-лимфоцитов устанавливали на проточном цитометре Facs-Calibur (BD, США, 2006). Степень выраженности пролиферации периферической лимфоидной ткани оценивали при помощи компьютерной томографии групп лимфатических узлов различной локализации, а также паго- и спленомегалии.

Показатели содержания в крови факторов роста (VEGF165, PDGF-AB), регулятора клеточного цикла pRb, проапоптотических факторов (p53, p73) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных тест-систем («Вектор-Бест», Санкт-Петербург) на иммуноферментном анализаторе «MD-600» фирмы Meredith Diagnostics (Англия, 2011). Детекция вышеуказанных показателей проведена в сыворотке крови пациентов В-ХЛЛ на различных стадиях заболевания однократно до применения комплексной полихимиотерапии.

Математическая обработка данных выполнена с применением современных статистических прикладных программ Microsoft Office: пакеты Excel и Microsoft Graf, Statistica 6.0 (Stat Soft Inc.). Данные в тексте представлены в виде медиан с указанием интерквартильного диапазона (25—75-й процентиля). Для межгруппового сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна—Уитни, точный Z-критерий Фишера и показатель достоверности p ; оценку различий проводили по общепринятому порогу значимости ($p \leq 0,05$).

Результаты. Первым этапом исследования было определение уровня факторов роста VEGF165 и PDGF-AB в сыво-

Характер изменения цитокинового профиля крови и уровня продукции белков, регулирующих клеточный цикл и апоптоз, в группе контроля и у больных на различных стадиях В-ХЛЛ

Показатель	Группы			
	Контрольная	1-я (0—I стадии)	2-я (II стадия)	3-я (III—IV стадии)
VEGF165, pg/ml	5,45 (4,67; 5,93)	57,22 (46,12; 75,21) $Z = -6,41;$ $p < 0,000001$	64,43 (51,90; 68,65) $Z = -6,81;$ $p < 0,000001;$ $Z_1 = -0,357;$ $p_1 = 0,720483$	63,005 (54,77; 67,69) $Z = -6,86;$ $p < 0,000001;$ $Z_1 = 0,067;$ $p_1 = 0,946369;$ $Z_2 = 0,601;$ $p_2 = 0,547$
PDGF-AB, pg/ml	1,41 (1,23; 1,68)	16,40 (14,90; 21,30) $Z = -6,68;$ $p < 0,000001$	19,60 (16,70; 22,60) $Z = -6,65;$ $p < 0,000001;$ $Z_1 = -1,28;$ $p_1 = 0,200592$	19,45 (17,10; 22,10) $Z = 6,86;$ $p < 0,000001;$ $Z_1 = -1,41;$ $p_1 = 0,159759;$ $Z_2 = 0,02;$ $p_2 = 0,984991$
pRb, ng/ml	6,08 (5,81; 6,91)	1,945 (1,69; 2,49) $Z = 6,65;$ $p < 0,000001$	1,73 (1,48; 1,90) $Z = 6,81;$ $p < 0,000001;$ $Z_1 = 2,61;$ $p_1 = 0,009110$	1,69 (1,39; 1,87) $Z = 6,86;$ $p < 0,000001;$ $Z_1 = 3,01;$ $p_1 = 0,00264;$ $Z_2 = 0,66;$ $p_2 = 0,506253$
p53, E/ml	1,86 (1,71; 1,93)	1,165 (0,842; 1,34) $Z = 5,68;$ $p < 0,000001$	0,82 (0,55; 1,14) $Z = 6,74;$ $p < 0,000001;$ $p_1 = 0,000766$	0,667 (0,42; 0,94) $Z = 6,70;$ $p < 0,000001;$ $Z_1 = 3,86;$ $p_1 = 0,000113;$ $Z_2 = 0,78;$ $p_2 = 0,433143$
p73, mlU/ml	1,725 (1,56; 1,85)	1,265 (0,78; 1,52) $Z = 4,47;$ $p = 0,000008$	1,11 (0,697; 1,18) $Z = 6,34;$ $p < 0,000001;$ $Z_1 = 1,95;$ $p_1 = 0,050677$	1,015 (0,61; 1,44) $Z = 5,73;$ $p < 0,000001;$ $Z_1 = 1,33;$ $p_1 = 0,182897;$ $Z_2 = -0,38;$ $p_2 = 0,706741$

Примечание. p, Z — по сравнению с показателями группы контроля; p_1, Z_1 — по сравнению с показателями 1-й группы наблюдения; p_2, Z_2 — по сравнению с показателями 2-й группы наблюдения.

ротке крови пациентов с 0—I стадией В-ХЛЛ, поскольку указанные факторы служат наиболее мощными стимуляторами размножения для большинства типов клеток, в том числе и гемопозитических [9, 13].

Как оказалось, на 0—I стадии В-ХЛЛ уровень VEGF165 значительно превысил аналогичный показатель контрольной группы наблюдения (см. таблицу). Содержание PDGF-AB в сыворотке крови на 0—I стадии патологии также было увеличенным по сравнению с соответствующим показателем группы контроля.

При последующем динамическом наблюдении за этими показателями был выявлен стабильно высокий уровень этих белков в крови у пациентов 2-й и 3-й группы наблюдения (см. таблицу).

Следующим этапом исследования стало выявление роли в патогенезе В-ХЛЛ ряда белков крови, обладающих полиморфизмом биологических эффектов и, в частности, влиянием на баланс пролиферативной активности и процессов апоптоза в лимфоидной ткани. Определение уровня белка pRb в сыворотке крови пациентов с В-ХЛЛ

на различных стадиях заболевания позволило установить следующие факты. Для 0—I стадии опухолевого процесса при В-ХЛЛ характерно снижение содержания белка pRb в сыворотке крови. Уровень этого фактора в сыворотке крови у больных 2-й группы наблюдения прогрессирующе снижался, отличаясь от контрольных цифр и значения изучаемого показателя на 0—I стадии патологии. В 3-й группе наблюдения содержание белка pRb оставалось стабильно низким (см. таблицу).

Определение уровня проапоптотических белков p53 и p73 в сыворотке крови пациентов с 0—I стадией В-ХЛЛ, проведенное далее, позволило обнаружить снижение их продукции по сравнению с таковыми показателями контрольной группы наблюдения (см. таблицу). Как оказалось в последующих наблюдениях, уровень проапоптотического фактора p53 в сыворотке крови у больных 2-й группы наблюдения прогрессирующе снижался, отличаясь от контрольных цифр и значения аналогичного показателя на 0—I стадии заболевания. Содержание белка p73 у этих больных было достоверно ниже контрольного значения, но не отличалось от такового 0—I стадии заболевания. Показатель p53 у пациентов 3-й группы наблюдения был по-прежнему сниженным по сравнению с показателями группы контроля и пациентов с 0—I стадией заболевания. Уровень экспрессии белка p73 был стабильно низким (см. таблицу).

Обсуждение. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что резкое нарастание ростстимулирующих цитокинов (VEGF165 и PDGF-AB) у пациентов с начальными стадиями В-ХЛЛ, безусловно, играет важную роль в механизмах малигнизации клеток и инициации В-ХЛЛ. Прогрессирующее развитие заболевания у пациентов 2-й и 3-й групп наблюдения сочетается со стабильно высоким уровнем этих белков, необходимым для поддержания опухолевой прогрессии при указанной патологии.

Касаясь биологической значимости выявленного нами увеличения содержания в крови факторов роста, остановимся на анализе следующих данных литературы. Известно, что указанные цитокины, действуя на рецепторные тирозинкиназы, могут активировать несколько путей сигнальной трансдукции в клетках, в частности MAP (Mitogen Activated Protein)-киназные каскады. При этом повышается активность циклинзависимых киназ, инициируются синтез ДНК и деление клеток. Другой путь передачи митогенных сигналов, используемый факторами роста, — Jak-STAT, в то же время возможна и взаиморегуляция сигнальных путей [10, 12, 14].

Выявленный факт экспрессии факторов роста VEGF165, PDGF-AB уже на I стадии заболевания свидетельствует не только об усилении стимулирующих влияний на пролиферативную активность клеток неопластического клона, высокочувствительных к ростстимулирующим воздействиям, но и на процессы ангиогенеза [10]. Что касается лейкозов, то в конце 90-х годов прошлого столетия были получены данные, подтверждающие значение неоангиогенеза в их патогенезе: в костном мозге больных лейкозами была обнаружена высокая плотность новых образованных сосудов. Как известно, пролиферирующие эндотелиальные клетки могут быть и источником различных факторов роста, в частности VEGF [10, 12].

Касаясь патогенетической роли выявленного нами феномена резкого снижения содержания белка pRb, отметим, что активация циклинзависимых киназ ростовыми факторами происходит путем соединения их с белками — циклинами, описано 9 циклинзависимых киназ (серин-треониновых киназ) и 15 типов циклинов (A, B, D, E и др.). Переходу клеток из фазы G₁ в фазу S способствует образование комплексов циклина D (1—3) и циклина E с соответствующими ци-

клинзависимыми киназами (CDK4/6 и CDK2). Кроме того, в конце G₁ фазы под влиянием активированного комплекса циклин D/CDK4/6 происходит гиперфосфорилирование pRb, что сопровождается высвобождением факторов E2F, которые связываются с определенными генами и запускают синтез ДНК. Однако при отсутствии активирующих влияний pRb, будучи так называемым rocket-протеином (наряду с p130 и p107), прочно удерживает в гипофосфорилированном состоянии транскрипционный фактор E2F, выполняя тем самым супрессорную роль. pRb может также связываться с промоторами E2F-чувствительных генов, блокируя их; он может способствовать моделированию структуры хроматина, рекрутируя соответствующие факторы. Нефосфорилированная форма pRb в комплексе с транскрипционным фактором E2F индуцирует апоптоз. При фосфорилировании и потере транскрипционного фактора pRb превращается в супрессор апоптоза, и такую роль играет до стадии митоза, когда в анафазе дефосфорилируется и вновь осуществляет проапоптотическую функцию [10, 12].

Малое количество названного фактора сопровождается соответственно и уменьшением его супрессорной функции, что, согласно литературным данным, может привести к высвобождению E2F-транскрипционных факторов, увеличению пролиферативной активности клеток, в первую очередь опухолевых [12].

Говоря о биологических эффектах белков p53 и p73, обратим внимание на то, что доминирующей функцией белка p53 служит регулирующее влияние на образование белка p21, относящегося к семье KIP/CIP ингибиторов циклинзависимых киназ и способного арестовывать клетки в G₁-фазе митоза. Кроме того, p53 регулирует активность систем репарации поврежденной ДНК и индуцирует апоптоз при возникновении нерепарируемых повреждений. Уменьшение синтеза и дисфункция белка p53 в результате различных генетических нарушений приводят к накоплению повреждений ДНК, передаче их дочерним клеткам и способствуют развитию иммортализации клеток [15—17]. Белок p73, гомологичный белку p53, недостаточно изучен, но предполагается, что оба белка функционально взаимосвязаны и могут оказывать взаимомодулирующее действие на процессы апоптоза [15, 18].

Выводы

1. В динамике развития В-ХЛЛ выявлено стабильно высокое содержание ростстимулирующих цитокинов (VEGF165 и PDGF-AB), которые играют безусловно важную роль в механизмах онкогенной трансформации клеток и стимуляции пролиферативной активности на различных стадиях патологии.

2. Нарушение антипролиферативных сигналов при В-ХЛЛ характеризуется одномоментным снижением контроля клеточного цикла со стороны нескольких механизмов регуляции перехода G₁-фазы в S-фазу, обусловленных низким уровнем ингибиторов циклинзависимых киназ (p53, p73) и недостаточной экспрессией регулятора клеточного цикла белка pRb.

3. Мониторинг показателей содержания в крови белков p53, p73, pRb, ростстимулирующих цитокинов (VEGF165 и PDGF-AB) в комплексе с оценкой количества и субпопуляционного состава лимфоцитов может быть использован для прогнозирования течения заболевания В-ХЛЛ, поскольку в динамике развития патологии обнаруживается выраженная патогенетическая взаимосвязь между стадией заболевания и закономерным изменением уровней этих белков в сыворотке крови пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 6—7, 16—18 см.
REFERENCES)

1. Воробьев А.И., ред. *Руководство по гематологии*. Том 3. 4-е издание. М.: Ньюдиамед; 2007.
2. Волкова М.А., ред. *Клиническая онкогематология: руководство для врачей*. 2-е издание. М.: Медицина; 2007.
3. Рукавицын О.А., ред. *Гематология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
4. Луговская С.А., Почтарь М.Е. *Гематологический атлас*. 4-е издание. Москва—Тверь: Триада; 2016.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016.
6. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., ред. *Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты*. Саратов: СГМУ; 2011.
7. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., ред. *Современная онкология: проблемы и возможности их решения*. Саратов: СГМУ; 2012.
8. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов. *Клиническая онкогематология*. 2012; 5(3): 165—83.
9. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Хронический лимфолейкоз: современные концепции этиологии, патогенеза и особенностей клинического течения. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7(2): 377—85.
10. Владимирская Е.Б. Механизмы кроветворения и лейкомогенеза. М.: Династия; 2007.
11. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Бизенкова М.Н. Патогенетическое обоснование оптимизации традиционных принципов классификации стадийности развития хронического лимфолейкоза и повышения их диагностического значения. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5. Available at: <https://www.science-education.ru/128-21532> (доступно 18 ноября 2016).
12. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: Фолиант; 2008.
13. Копнин Б.П. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухолевосупрессирующих и онкогенных активностей. *Клиническая онкогематология*. 2008; 1(1): 2—9.
14. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant Neoplasms in Russia in 2012 Year (morbidity and mortality) [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')]*. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2016. (in Russian)
15. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H. et al. 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; 111(12): 5446—56.
16. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375—90.
17. Popkov V.M., Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu., eds. *Cancerogenesis: Pathophysiological and Clinical Aspects [Kantserogenez: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty]*. Saratov: SGMU; 2011. (in Russian)
18. Popkov V.M., Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu., eds. *Modern Oncology: Problems and Their Solution [Sovremennaya onkologiya: problemy i vozmozhnosti ikh resheniya]*. Saratov: SGMU; 2012. (in Russian)
19. Koptin B.P. Modern concepts of the mechanisms of tumor growth: similarities and differences between solid tumors and leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012; 5(3): 165—83. (in Russian)
20. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V. Regularities of cytokine status changes in chronic lymphocytic leukaemia and their role in pathogenesis of progressive forms of disease. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2011; 7(2): 377—85. (in Russian)
21. Vladimirskaia E.B. *Mechanisms of Hemopoiesis and Leukemogenesis [Mekhanizmy krovetvoreniya i leykomogeneza]*. Moscow: Dinastiya; 2007. (in Russian)
22. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Bizenkova M.N. Pathogenetic substantiation of optimization of traditional principles of stadial development classification of chronic lymphocytic leukemia and increase of their diagnostic significance. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5. Available at: <https://www.science-education.ru/128-21532>. (accessed 18 November 2016). (in Russian)
23. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines [Tsitokiny]*. St.Petersburg: Foliant; 2008. (in Russian)
24. Koptin B.P. Multifaced p53: variety of forms, functions, tumor-suppressive and oncogenic activities. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2008; 1(1): 2—9. (in Russian)
25. Lazarian G., Tausch E., Eclache V., Sebaa A., Bianchi V., Letestu R. et al. TP53 mutations are early events in chronic lymphocytic leukemia disease progression and precede evolution to complex karyotypes. *Int. J. Cancer*. 2016; 139(8): 1759—63.
26. Cramer P., Hallek M., Eichhorst B. State-of-the-art treatment and novel agents in chronic lymphocytic leukemia. *Oncol. Res. Treat.* 2016; 39(1-2): 25—32.
27. Tonino S.H., Mulkens C.E., van Laar J., Derks I.A., Suo G., Croonde Boer F. et al. Induction of TAp73 by platinum-based compounds to overcome drug resistance in p53 dysfunctional chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*. 2015; 56(8): 2439—47.

Поступила 19.12.16
Принята к печати 15.01.17