

УДК 576.524:616-001.17

СЫВОРОТОЧНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАСТВОРИМЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ АНТИГЕНОВ ПРИ РАЗНОМ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

© 2008 г. *Е.А. Гостюжова*¹, *Н.Б. Преснякова*², *Н.А. Добротина*¹,
*С.А. Волкова*³, *В.В. Новиков*^{1,2}

¹ Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского

² Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной

³ Нижегородская государственная медицинская академия

kmb@mail.ru

Поступила в редакцию 02.09.2008

В крови больных хроническим миелолейкозом исследован уровень растворимых форм дифференцированных антигенов, относящихся к разным функциональным группам белков. Показано, что в крови первичных больных повышено содержание олигомерных форм растворимых CD38 и CD95 антигенов. Успешное применение ингибитора BCR/ABL тирозинкиназы (гливек), приводившее, по данным цитогенетического анализа, к исчезновению в крови опухолевых клеток, сопровождалось нормализацией сывороточного уровня олигомерного растворимого CD95, но не CD38 антигена. Резистентность к гливеку характеризовалась повышенным содержанием CD25, CD50, CD54, CD95 и олигомерного 38 антигена. Частичный цитогенетический ответ приводил к статистически достоверному повышению сывороточного уровня растворимых CD54 и CD95 антигенов. У больных, получавших гливек, изменения в содержании тестируемых белков крови были более выраженными, чем в общей группе больных, включавших лиц, получавших монотерапию гливек, а также лиц, предлеченных интерфероном. Обсуждается роль выявленных изменений в патогенезе хронического миелолейкоза и механизмах ответа на гливек.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, растворимые дифференцированные антигены, гливек, интерферон.

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является клональным миелолиферативным заболеванием, характеризующимся у большинства больных присутствием в лейкозных клетках хромосомной транслокации t(9;22)(q34;q11) – так называемой филадельфийской хромосомы (Ph-хромосомы). В результате указанной хромосомной перестройки происходит слияние 9q34 участка гена ABL и 22q11 фрагмента гена BCR с формированием химерного гена BCR/ABL, кодирующего продукцию белка p210, обладающего повышенной тирозинкиназной активностью. В конечном итоге это ведет к блокированию апоптоза и преимущественной выживаемости клеток – носителей BCR/ABL [1]. Таким образом, изучение путей нарушения иммунного ответа при ХМЛ и, в особенности, механизмов апоптоза приобретает особую актуальность.

Важную роль в активации, регуляции, комплексном функционировании иммунокомпетентных клеток и реализации иммунного ответа

в целом играют мембранные белки клеток иммунной системы. Растворимые изоформы этих протеинов, образующиеся за счет шеддинга с поверхности клеток или альтернативного сплайсинга матричной РНК, могут выполнять функции ограничителей иммунных реакций или же выступать в роли активаторов иммунологических процессов, внося свой вклад в нарушение гомеостаза при различных заболеваниях, в первую очередь при заболеваниях, связанных с нарушениями в системе гемопоза [2]. Изменение содержания этих молекул в сыворотке крови больных гемобластозами несет важную прогностическую и функционально-диагностическую информацию. Данные о физиологической роли растворимых антигенов в механизмах нарушения иммунного ответа при ХМЛ весьма ограничены [3, 4].

В настоящее время значительные успехи в лечении ХМЛ связаны с внедрением в клиническую практику препарата молекулярно направленной терапии – иматиниб мезилат (гливек), который ингибирует тирозинкиназу, присоеди-

няясь к АТФ-связывающей части белка. В результате он блокирует фосфорилирование разнообразных субстратов тирозинкиназы и предотвращает активацию сигналов, приводящих к онкогенной трансформации клетки [5,6].

Целью настоящей работы явилось исследование сывороточного содержания растворимых форм некоторых мембранных антигенов клеток иммунной системы у пациентов с ХМЛ в зависимости от результатов цитогенетического мониторинга терапии гливекком.

Материалы и методы

Материалом для цитогенетического исследования служил 81 образец костного мозга пациентов с диагнозом ХМЛ, проходивших лечение на базе гематологического отделения Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. При этом с целью подтверждения диагноза проведено 12 цитогенетических исследований, наличие специфической транслокации t(9;22)(q34;q11) было зафиксировано в 95–100% метафаз. Для динамического мониторинга лечения препаратом гливек исследованы образцы костного мозга 69 пациентов на период 6, 12, 18 и более месяцев терапии, из них 17 человек в качестве предшествующей терапии получали препараты α -интерферона.

Продолжительность лечения гливекком на момент исследования составила от 6 до 72 месяцев, медиана длительности – 18 месяцев. Эффективность применения гливека оценивали согласно действующим критериям цитогенетического ответа (ЦГО) [7]. В зависимости от результатов цитогенетического исследования все пациенты, получающие гливек, были разделены на группы. В группу 1 ($n = 31$) вошли пациенты с большим и полным ЦГО (0–5% Ph-позитивных метафаз) – 45% обследованных. Группа 2 ($n = 15$) включала лиц с частичным и малым ЦГО (6–90% Ph-позитивных метафаз) (21%). В группу 3 ($n = 24$) вошли пациенты с отсутствием или минимальным ЦГО (91–100% Ph-позитивных метафаз).

Препараты хромосом получали после суточного культивирования клеток костного мозга с добавлением колхицина согласно существующей методике [8]. Дифференциальное G-окрашивание проводили по методу Seabright [9]. Препараты анализировали с учетом рекомендаций Международной классификации хромосом ICSN 2005 г. [10].

У всех обследуемых параллельно осуществлялся забор периферической крови для изучения содержания растворимых форм мембран-

ных антигенов. Оценивался сывороточный уровень растворимого CD38 антигена и его олигомерной (димерной) формы, CD95 антигена и его олигомерной формы, а также уровень растворимых CD25, CD50 и CD54 антигенов. В качестве контроля использовали образцы сыворотки крови 40 здоровых волонтеров.

Определение уровня растворимых форм мембранных антигенов проводили двухсайтовым иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител (МКА) серии ИКО и поликлональных антител, специфичных к мембранным антигенам мононуклеарных клеток крови человека [11]. Результаты выражали в условных единицах (U/ml).

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel и Biostat, применяя критерии Манна–Уитни и Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У первичных больных ХМЛ и больных с разным цитогенетическим ответом на терапию ингибитором тирозинкиназы BCR/ABL (гливекком) исследовано сывороточное содержание растворимых форм дифференцировочных антигенов, мембранные изоформы которых принадлежат к разным функциональным группам белков, участвующих в молекулярных механизмах иммунного ответа.

Содержание растворимой формы CD25 антигена в сыворотке пациентов с ХМЛ достоверно не отличалось от нормы как в дебюте заболевания, так и при большом или частичном цитогенетическом ответе на терапию ингибитором тирозинкиназы. Тем не менее можно отметить незначительную тенденцию к повышению уровня растворимого CD25 антигена в этих группах больных. При отсутствии или минимальном ЦГО сывороточное содержание растворимой формы данного антигена было достоверно повышено в 1.6 раза.

Сывороточный уровень суммарной фракции растворимой формы активационного CD38 антигена статистически достоверно не менялся как у первичных больных ХМЛ, так и у больных с разным цитогенетическим ответом на фоне терапии гливекком. Отмечена лишь выраженная, но статистически недостоверная тенденция к повышению сывороточного уровня суммарного CD38 антигена у больных, не отвечающих на терапию гливекком. Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений в уровне суммарного CD38 антигена у первичных больных ХМЛ, сывороточное содержание оли-

гомерной формы данного антигена было повышено в 1.6 раза в сравнении с нормой. Последующая терапия гливекком сопровождалась снижением сывороточного содержания до уровня, характерного для здоровых волонтеров, как у больных с полным ЦГО, так и у больных с отсутствием цитогенетического ответа (табл. 1).

Таким образом, у больных ХМЛ с отсутствием цитогенетического ответа на гливек повышалось сывороточное содержание растворимого CD25 антигена и наблюдалась тенденция к увеличению содержания суммарной фракции растворимой формы другого активационного антигена – CD38. В то же время уровень олигомерной фракции растворимого CD38 антигена был повышен у первичных больных и находился в пределах нормы у получавших гливек больных, независимо от выраженности ЦГО. То есть характер изменения сывороточного уровня суммарной и олигомерной фракций растворимого CD38 антигена был различен.

Определен уровень растворимых форм двух белков адгезии – CD54 (ICAM-1) и CD50 (ICAM-3). Сывороточное содержание данных антигенов не менялось при ХМЛ. Отметим лишь тенденцию к повышению сывороточного

содержания растворимого CD54 антигена, которая в наибольшей степени проявлялась при отсутствии цитогенетического ответа.

CD95 антиген относится к функциональной группе дифференцировочных антигенов, опосредующих апоптоз иммунокомпетентных клеток. Сывороточное содержание суммарной фракции растворимого CD95 антигена у первичных больных ХМЛ находилось в пределах нормы. На этом же уровне оно сохранялось при полном и частичном цитогенетическом ответе на гливек. Однако при отсутствии ЦГО сывороточное содержание растворимого CD95 антигена поднималось в 2.2 раза выше нормы.

Противоположным образом менялся сывороточный уровень олигомерной фракции растворимого CD95 антигена. Если у первичных больных ХМЛ он был увеличен в сравнении с нормой в 2.5 раза, то у больных с отсутствием ЦГО он находился в пределах значений, характерных для здоровых волонтеров. Таким же сывороточный уровень растворимого CD95 антигена сохранялся при частичном цитогенетическом ответе. Полный ЦГО сопровождался повышенным уровнем растворимой фракции олигомерного CD95 антигена. Однако повышение

Таблица 1

Содержание растворимых дифференцировочных антигенов в сыворотке крови больных ХМЛ при разном цитогенетическом ответе на терапию (U/ml)

Антиген	Норма	Первичные больные	Группа 1 (0–5% Ph+)	Группа 2 (6–90% Ph+)	Группа 3 (91–100% Ph+)
CD25	406±21	502±66	474±38	485±49	639±81*
CD38	200±15	223±27	217±22	213±18	254±47
CD38-олигомер	257±14	409±91*	342±72	281±57	300±69
CD50	353±65	303±18	512±158	319±27	328±28
CD54	65±10	75±14	81±9	80±27	94±11
CD95	374±23	318±61	475±88	308±96	818±181*
CD95 олигомер	245±16	619±373*	347±82*	272±36	294±44

* Статистически достоверные отличия по сравнению с нормой ($p < 0.05$).

Таблица 2

Содержание растворимых дифференцировочных антигенов у получавших разное лечение больных хроническим миелолейкозом (U/ml)

Антиген	Норма	Общая группа леченных больных	Больные ХМЛ, леченные гливекком	Больные ХМЛ, леченные интерфероном и гливекком
CD25	406±21	524±37*	503±33*	587±112*
CD38	200±15	218±7	227±12	214±22
CD38 олигомер	257±14	760±174*	781±208*	606±118*
CD50	353±65	561±137	604±174	421±136
CD54	65±10	87±9	91±10	74±14
CD95	374±23	603±71*	561±100*	818±112*
CD95 олигомер	245±16	318±47	321±26	314±25

* Статистически достоверные различия с нормой ($p < 0.05$).

было выражено в меньшей степени, чем при первичном ХМЛ, и лишь в 1.4 раза превышало нормальный уровень.

Проведено сравнение сывороточного содержания тестированных растворимых антигенов у больных, получавших только гливек в качестве базисной терапии, и больных, предлеченных интерфероном. Как видно из таблицы 2, характер изменения сывороточного содержания антигенов при этом был сходен: как у первых, так и у вторых больных происходило повышение сывороточного содержания CD25 и CD95 антигенов, а также олигомерной фракции растворимого CD38 антигена. Содержание суммарного CD38 антигена, антигенов CD50, CD54 и олигомерной фракции CD95 антигена сохранялось в пределах значений, характерных для здоровых волонтеров.

Исследован сывороточный уровень растворимых дифференцировочных антигенов при разном цитогенетическом ответе у больных ХМЛ, получавших в качестве базисной терапии только гливек (табл. 3). Как и в общей группе больных, леченных как гливекком, так и получавших ранее интерферон, содержание CD25 антигена было статистически достоверно повышено в сравнении с нормой у больных, не имевших ЦГО. Не выявлено изменений в содержании суммарной фракции растворимого CD38 антигена. Различия в сравнении с общей группой больных проявились в содержании олигомерной фракции данного антигена. Сывороточный уровень олигомерного растворимого CD38 повышался как при полном ЦГО, так и при отсутствии ответа. Статистически недостоверная тенденция к повышению обнаруживалась лишь при частичном цитогенетическом ответе.

Более выраженные отличия в сравнении с общей группой больных обнаружили также в содержании растворимых антигенов адгезии. Если в общей группе больных ХМЛ усреднен-

ный уровень растворимого CD50 антигена не менялся, то у больных, получавших только гливек, его содержание было статистически достоверно выше нормы в 1.6 раза. Еще более значительные изменения оказались характерны для растворимого CD54 антигена. Его содержание при частичном ответе и при отсутствии ЦГО было увеличено в 3.1 и 4.3 раза, соответственно. Характер изменения уровня растворимого CD95 антигена также отличался от данных, полученных для общей группы больных ХМЛ. При терапии только гливекком статистически достоверное нарастание сывороточного содержания суммарной фракции растворимого CD95 антигена обнаруживалось и при отсутствии ЦГО, и при частичном ответе. Если при частичном ответе происходило повышение уровня суммарного растворимого CD95 антигена в 1.6 раза ($p < 0.05$), то при отсутствии ответа он повышался в 3.2 раза. Заметим, что в смешанной (общей) группе леченных больных при частичном ЦГО сывороточный уровень данного антигена сохранялся в пределах нормы, а при отсутствии ЦГО повышался в сравнении с нормой лишь в 2.2 раза.

Сывороточное содержание растворимой формы олигомерного CD95 антигена у больных, леченных только гливекком, не отличалось от нормы, несмотря на его повышение у первичных больных. В смешанной группе леченных больных уровень олигомерной фракции растворимого CD95 антигена статистически достоверно повышался при полном ЦГО.

Можно заключить, что картина сывороточного содержания растворимых дифференцировочных антигенов, относящихся к разным функциональным группам белков, различается у больных, леченных только гливекком, и у больных смешанной группы, включающих, в том числе, и больных, предлеченных интерфероном. В первой группе наблюдается более выраженный подъем уровня растворимых CD25, CD50,

Таблица 3

Содержание растворимых дифференцировочных антигенов в сыворотке крови больных ХМЛ при разном цитогенетическом ответе на монотерапию гливекком (U/ml)

Антиген	Норма	Первичные больные	Группа 1 (0–5% Ph+)	Группа 2 (6–90% Ph+)	Группа 3 (91–100% Ph+)
CD25	406±21	502±66	480±59	673±260	910±191*
CD38	200±15	223±27	217±22	213±18	254±32
CD38-олигомер	257±14	409±91*	836±280*	427±264	906±469*
CD50	353±65	303±18	405±28	419±83	582±121*
CD54	65±10	75±14	96±23	202±94*	283±196*
CD95	374±23	318±61	398±59	614±261*	1214±439*
CD95 олигомер	245±16	619±373*	347±32	272±26	294±29

* Статистически достоверные различия с нормой ($p < 0.05$).

CD54 и CD95 антигенов, а также олигомерной фракции CD38 антигена. В то же время изменения в содержании олигомерной фракции растворимого CD95 антигена менее выражены, чем в общей группе больных.

Известно, что концентрация растворимых мембранных антигенов в сыворотке крови может выступать как показатель тяжести течения и прогноза некоторых заболеваний, в том числе онкологических [12]. Для ХМЛ также известны данные о повышении в крови содержания растворимых дифференцировочных антигенов и их мониторинговой роли [13–16].

Повышение сывороточного уровня растворимого рецептора интерлейкина-2 (CD25 антиген) обычно является отражением активационных процессов, идущих в ответ на антигенный стимул. Сам растворимый рецептор интерлейкина-2 является фактором супрессии, поскольку связывает в межклеточном пространстве интерлейкин-2, продуцируемый клетками [2]. В связи с этим закономерным является значительное повышение сывороточного уровня растворимого CD25 антигена у больных с отсутствием ЦГО.

Уровень суммарной фракции растворимого CD38 антигена у больных ХМЛ не менялся в отличие от уровня олигомерного (димерного) CD38 антигена. Антиген CD38 полифункционален. Во-первых, он проявляет ферментативную активность, катализируя образование циклической АДФ-рибозы – вторичного мессенджера при передаче внутриклеточных сигналов. Во-вторых, он участвует в передаче сигнала внутрь клетки и процессах межклеточной адгезии. Известно, что мономерная и димерная формы CD38 антигена имеют функциональные различия. Мономерный CD38 антиген в мембранной форме в большей степени выполняет функции сигнал-передающей структуры, участвуя в межклеточных адгезивных взаимодействиях, а в растворимой форме их блокирует. Димерный CD38 антиген в большей степени проявляет ферментативную активность. При этом нерешенным остается вопрос о роли ферментативной активности во внеклеточном пространстве [17, 18].

Повышенный уровень растворимого олигомерного (димерного) CD38 антигена у первичных больных ХМЛ может быть связан с патогенетическими механизмами развития заболевания, однако конкретная роль этого антигена представляется в настоящий момент неясной. Нельзя, в том числе, исключить и механизм торможения адгезивных взаимодействий, обеспечивающий супрессивный эффект.

Модуляция процессов адгезии клеток иммунной системы осуществляется также растворимыми CD50 и CD54 антигенами, содержание которых в сыворотке крови нарастало у больных ХМЛ при отсутствии ЦГО на фоне монотерапии гливекком. Вероятно, подъем сывороточного содержания растворимых антигенов адгезии также связан с патогенетическими механизмами развития резистентности к гливекку.

Полученные нами данные подтвердили отсутствие изменений в содержании суммарного растворимого CD95 антигена при первичном ХМЛ, дополнив картину изменений в содержании этого антигена повышением уровня его олигомерной формы [14]. В то же время при безуспешном лечении гливекком уровень растворимого суммарного CD95 антигена увеличивался многократно, что свидетельствует о его важной роли в формировании резистентности к гливекку.

Мембранная форма CD95 (Fas) антигена является одним из клеточных рецепторов, инициирующих апоптоз. Согласно имеющимся литературным данным, растворимый CD95 антиген обладает множественным воздействием на инициацию Fas-зависимого апоптоза, зависящим от его структурного состояния. Мономерная форма конкурирует с локализованным на мембране CD95 антигеном, блокируя его связывание с Fas лигандом на поверхности активированных Т-лимфоцитов, и, как следствие, подавляет сигнальную трансдукцию, обуславливая подавление CD95-опосредованного апоптоза клеток-мишеней [19]. Олигомерная (тримерная) форма растворимого Fas антигена обладает цитотоксичностью в отношении несущих Fas-лиганд Т-лимфоцитов. Таким образом, повышение уровня олигомерного растворимого CD95 антигена у больных первичным ХМЛ может приводить к подавлению цитотоксического звена Т-клеточного ответа, что вносит свой вклад в патогенез заболевания, а монотерапия гливекком отменяет этот эффект независимо от цитогенетического статуса. В то же время в общей группе больных ХМЛ, включающей, в том числе, и предлеченных интерфероном лиц, при полном цитогенетическом ответе сывороточный уровень олигомерного CD95 антигена сохранялся повышенным. Вероятно, действие гливекка отменяет предшествующая терапия интерфероном.

Независимо от предшествующего применения интерферона, неудачная терапия гливекком сопровождалась повышением уровня суммарного растворимого CD95 антигена при сохранении нормального уровня олигомерной формы

растворимого CD95 антигена. Исходя из такого соотношения фракций тестированного антигена, можно заключить, что подъем сывороточного уровня суммарной фракции растворимого CD95 антигена происходит за счет увеличения концентрации мономерного CD95 антигена. Подобное повышение содержания CD95 антигена способно привести к угнетению процессов инициации иммунного ответа на опухолевые клетки и, вероятно, служит одной из причин полного или частичного отсутствия цитогенетического ответа, то есть представляет собой звено в механизме ухода опухолевых клеток от иммунологического ответа.

Отклонения в содержании растворимых форм мембранных антигенов у пациентов, плохо отвечающих на получаемое лечение ингибитором тирозинкиназы, могут быть связаны с угнетением глиевком гемопоэза. Глиевек оказывает ингибирующее действие на c-kit киназу, рецепторы которой экспрессированы на предшественниках гемопоэтических клеток. Риск развития миелосупрессии зависит от оставшегося количества клеток-предшественниц нормального гемопоэза. Цитопения на фоне терапии препаратами интерферона- α также является неблагоприятным фактором, ответственным за развитие миелосупрессии. Эффективность применения ингибиторов тирозинкиназ в этом случае достоверно снижена [20].

Заключение

Проведенное исследование позволило установить особенности нарушения иммунологического гомеостаза при ХМЛ по данным спектра растворимых мембранных антигенов. Наиболее информативным оказалось изменение сывороточного содержания активационных антигенов – CD25 и олигомерного CD38, антигенов адгезии CD50 и CD54, а также CD95 антигена, опосредующего апоптоз. Существенные изменения в содержании этих антигенов обнаружены на фоне терапии глиевком, причем они тесно зависели от эффекта терапии, который оценивался по уровню цитогенетического ответа. Установлен различный характер особенностей в содержании растворимых форм этих белков при лечении глиевком: у пациентов с большим или частичным ЦГО значимых изменений в их содержании не выявлено, в то время как при отсутствии и минимальном ЦГО были отмечены существенные отклонения в содержании данных антигенов. При этом изменения в содержании тестированных белков крови были более выраженными у пациентов, получавших глиевек

в качестве первой линии терапии, чем в общей группе больных, включавшей также лиц, предлеченных интерфероном. Таким образом, сведения о содержании растворимых форм мембранных белков гемопоэтических клеток могут служить изучению механизмов иммуносупрессии при ХМЛ и природы резистентности к глиевку.

Список литературы

1. Faderl S., Talpaz M., Estrov Z. et al. Mechanism of disease: the biology of chronic myelogenous leukemia // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 341. P. 164–172.
2. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы // *Иммунология.* 2007. № 4. С. 249–253.
3. Glasova M., Konikova E., Stasakova J., Babusikova O. The relationship of HLA-DR, CD38 and CD71 markers to activation, proliferation and differentiation of some human leukemia and lymphoma cells // *Neoplasma.* 1998. V. 45. № 2. P. 88–95.
4. Hillebrand K., Moritz T., Westhoff U. et al. Soluble HLA class I and beta-2-microglobulin plasma concentrations during interferon treatment of chronic myelogenous leukemia // *Vox Sang.* 1994. V. 67. № 3. P. 310–313.
5. Mauro M.J., Druker B.J. STI571: a gene product-targeted therapy for leukemia // *Curr. Oncol. Rep.* 2001. May. V. 3. № 3. P. 223–230.
6. Druker B.J. for the IRIS Study Group: STI571 (Gleevec/Glivec, Imatinib) versus interferon (IFN)+cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of randomized study // *Program/ Proceedings ASCO.* 2002. V. 21. Pt. 1. P. 1a.
7. Kantarjian H.M., O'Brien S., Cortes J. et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data // *Cancer.* 2003. № 12. P. 2636–2642.
8. Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П. Дополнительные хромосомные аберрации у больных хроническим миелолейкозом // *Гематол. и трансфузиол.* 2007. Т. 52. № 2. С. 28–34.
9. Seabright M. Improvement of trypsin method for banding chromosomes // *Lancet.* 1973. V. 2. № 1. P. 1249–1250.
10. ISCN: International System Human Cytogenetic Nomenclature (2005) / Eds. Lisa G. Shaffer, Niels Tommarup. 2005.
11. Барышников А.Ю., Тоневицкий А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и клинике. М.: Медицина, 1997. 212 с.
12. Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально значимых заболеваниях. Сообщение II. Исследование их роли при вирусных инфекциях // *Российский биотерапевтический журнал.* 2005. № 3. С. 131–142.

13. Beguin Y., Lampertz S., De Groote D. et al. Soluble CD23 and other receptors (CD4, CD8, CD25, CD71) in serum of patients with chronic lymphocytic leukemia // *Leukemia*. 1993. № 12. P. 2019–2025.
14. Munker R., Midis G., Owen-Schaub L. et al. Soluble FAS (CD95) is not elevated in the serum of patients with myeloid leukemias, myeloproliferative and myelodysplastic syndromes // *Leukemia*. 1996. № 10 (9). P. 1531–1533.
15. Sudhoff T., Wehmeier A., Arning M. et al. Increases of sICAM-1 during neutropenic pneumonia in leukemic patients // *Leukemia*. 1997. № 3. P. 346–351.
16. Kiersnowska-Rogowska B., Izycka A., Jabłońska E. Estimation of level of soluble form PECAM-1, ICAM-2 and TNF-alpha, IL-18 in serum patients with chronic myelogenous leukemia // *Przegl Lek*. 2005. V. 62. № 8. P. 772–774.
17. Deaglio S., Mehta K., Malavasi F. Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors // *Leukemia Research*. 2001. № 25. P. 1–12.
18. Королева В.В., Крыжанова М.А., Пугина С.А. и др. Содержание сывороточной формы CD38 антигена в крови больных острыми лейкозами // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2002. № 10. С. 14–15.
19. Cheng J., Zhou T., Liu C. et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule // *Science*. 1994. V. 236. P. 1759–1762.
20. Зарицкий А. Ю., Ломаиа Е.Г., Виноградова О.Ю. и др. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России // *Тер. архив*. 2007. № 8. С. 17–22.

SERUM LEVEL OF SOLUBLE DIFFERENTIATION ANTIGENS AT DIFFERENT CYTOGENETIC STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA

E.A. Gostyuzhova, N.B. Presnyakova, N.A. Dobrotina, S.A. Volkova, V.V. Novikov

Blood specimens from patients, suffering from chronic myelogenous leukemia, were investigated for the level of soluble forms of differentiation antigens that belong to different functional groups of proteins. It is shown that concentration of oligomeric forms of soluble CD38 and CD95 antigens is increased in the blood of primary patients. Successful application of BCR/ABL tyrosine kinase inhibitor (gleevek), resulted in the disappearance of tumoral cells in blood according to cytogenetic analysis, was accompanied by normalization of serum level of oligomeric soluble CD95, but the level of CD38 antigen was not normalized. Resistance to gleevek was characterized by increased concentration of CD25, CD50, CD54, CD95 and oligomeric CD 38 antigen. Partial cytogenetic response led to a statistically authentic increase of serum level of soluble CD54 and CD95 antigens. Changes in the concentration of the tested blood proteins were more expressed in the patients receiving gleevek than in the general group that included patients who received gleevek monotherapy and those pre-treated by interferon. The role of the revealed changes in pathogenesis of chronic myelogenous leukemia and in response mechanisms to gleevek is discussed.