

166. Woodle E.S., Smith D.M., Bluestone J.A., Kirkman W.M., Green D.R., Skowronski E.W. Anti-human class I MHC antibodies induce apoptosis by a pathway that is distinct from the AS antigen-mediated pathway. *Journal of Immunology*, 1997, 158, p. 2156-2164.
167. Lipori D., Barda-Saad M., Ben-Hamo H., Rozenszajn L.A., et al. Regulation of stroma dependent T-cell lymphopoiesis: involvement of novel sets of adhesion molecules. *Brit. j. Haematology*, 1998, 102, 1 ISH-EHA, p. 160-161.
168. Zweegman S., Veenhof M.A., Huijgens P.C., Drager A.M. Adhesion of megakaryocytic progenitors to fibroblasts in an in vitro stroma model: role of TPO, VLA-4 and VLA-5. *Haematologica*, 1999, 84, EHA-4, abstr. book, p. 56-56.
169. Yamada O., Wang Yun-Hua, Moto J.I.T., Mizoguchi H. Clonal T-cell proliferation causing pure red cell aplasia in chronic B-cell lymphocytic leukaemia successful treatment with cyclosporine following in vitro abrogation of erythroid colony-suppressing activity. *Brit. j. Haematology*, 1998, 101, p. 335-337.
170. Yuones A., Shell V., Consoli U., Clodi K., Zhao S., Palmer J.L., Thomas E.K., Armitage R.J., Andreeff M. Elevated levels of biologically active soluble CD40 ligand in the serum of patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Brit. j. Haematology*, 1998, 100, p. 135-141.

Клиническое значение растворимых молекул адгезии (sCD50 - ICAM - 3), апоптоза (sCD95) и sHLA класса I при лимфопролиферативных заболеваниях

А.К.Голенков, Т.А.Митина, В.В.Новиков, О.Т.Тагиров В.В.Королева,
М.А.Крыжанов, Т.Д.Луцкая, Д.В.Новиков, А.Ю. Барышников
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Нижегородский госуниверситет
им. Н.И. Лобачевского, Нижегородский НИИ эпидемиологии
и микробиологии

В настоящее время достаточно большое внимание уделяется изучению роли растворимых молекул дифференцировочных лейкоцитарных антигенов в патогенезе лимфопролиферативных заболеваний (множественная миелома - ММ, хронический лимфолейкоз - ХЛЛ, лимфомы - НХЛ). Функция растворимых молекул остается в значительной степени не уточненной, хотя существуют гипотезы, объясняющие их происхождение и участие в процессах межклеточного взаимодействия. [1,5,8].

Основными механизмами, обеспечивающими поступление растворимых молекул в жидкие среды организма является протеолиз или альтернативный сплайсинг м-РНК с образованием S-фрагмента молекулы, содержащий участок, подверженный протеолитическому расщеплению.

Основная роль растворимых молекул в межклеточном взаимодействии, а также взаимодействии между клетками и стромой заключается в регуляции этих процессов [6]. Иммунорегуляторная функция реализуется по гуморально-опосредованному механизму, когда для связи с лигандом не нужен межклеточный контакт и, более того, он становится невозможным после состоявшегося гуморального взаимодействия.

Проблема растворимых молекул, имеющих свои гомологи на поверхностях опухолевых клеток в виде мембранных рецепторов, включает в себя и проблему растворимых лигандов к этим молекулам.

Известно, что FAS-лиганд (FAS-L) и CD40-лиганд (CD40-L) - это трансмембранные протеины, которые экспрессируются преимущественно на активированных Т-лимфо-

цитах. В последнее время идентифицированы их растворимые гомологи. Изучение их функции in vitro показало, что при ХЛЛ CD40/sCD40L взаимодействие блокирует апоптоз в опухолевых клетках, опосредуемый FAS-L или флюдарабином. Добавление в культуру in vitro антител к CD40L или растворимого CD40 индуцировало апоптоз [12].

Очень важна роль растворимых молекул в клинической гематологии в связи с возможностью использования их в качестве интегрального показателя массы опухоли и факторов клинического прогноза. Установлено, что при ХЛЛ и НХЛ sVCAM-I, sICAM-I и sE-селектин находятся в прямой зависимости от массы опухоли и связаны со стадией заболевания [5,8,9,11]. Высокий уровень sAPO-I/FAS (CD95) коррелировал с большой массой опухоли и прогнозом при ХЛЛ [7]. Растворимый CD23 (sCD23) имеет важное значение для дифференциации стабильной и прогрессирующих форм ХЛЛ [10].

В связи с изложенным, представляет большой интерес изучение концентрации растворимых молекул адгезии (sCD50), апоптоза (sCD95) и sHLA-класса I при ММ, ХЛЛ и НХЛ в зависимости от клинических характеристик болезни с учетом проводимой противоопухолевой химиотерапии.

Материалы и методы

В настоящее исследование включено 22 больных, из них у 14 диагностирована ММ, у 5 - ХЛЛ, у 3 - НХЛ (лимфома из клеток мантийной зоны в фазе лейкоемизации - 1, лимфоцитарная лимфома генерализованная - у 2).

У большинства больных с ММ диагностирована III стадия болезни. Предшествующее химиотерапевтическое лечение на протяжении 12-106 месяцев было у двенадцати больных, у двух - заболевание установлено впервые. Первичная резистентность выявлена у шести больных, у двух был первый рецидив, у четырех - ремиссия, у двух - начальная фаза болезни. Большинство больных проводили курсы М2 в качестве индукционного и поддерживающего лечения или в связи с начинающимся рецидивом. При отсутствии ответа на эмпирическую противоопухолевую терапию, проводили детерминированное лечение по чувствительности опухолевых клеток в культуре *in vitro*. Детерминированная терапия в наших исследованиях проводилась препаратами цисплатины и сарколизинном.

У 8 больных с ХЛЛ и НХЛ заболевание носило распространенный характер, предшествующее цитостатическое лечение было у всех.

Определение концентрации sCD50, sCD95, sHLA-I в сыворотке проводили до и через 1-2 дня после завершения очередного курса ХТ. Концентрацию растворимых форм указанных белков определяли с помощью разработанных авторами иммуноферментных методов с применением отечественных моноклональных антител серии ИКО [2,3,4]. Планшеты для иммуноферментного анализа сорбировали первыми антителами, направленными против исследуемых антигенов, после чего в лунки планшетов вносили исследуемые образцы сыворотки и инкубировали планшеты в течении 60 минут при комнатной температуре. Затем планшеты отмывали от несвязавшихся белков и обрабатывали вторыми антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена и направленными против других антигенных детерминант того же антигена. После инкубации в течении 60 минут планшеты вновь отмывали и в лунки планшетов вносили субстратную смесь, содержащую ортофенилендиамин и перекись водорода. Реакцию останавливали с помощью 1М раствора серной кис-

лоты. Результаты реакции учитывали спектрофотометрически и выражали в условных единицах на мл сыворотки.

При анализе концентрации растворимых молекул адгезии sCD50 (ICAM-3) у 14 больных ММ (табл. 1) установлено, что она достоверно снижена непосредственно перед началом курса химиотерапии (152 ± 23 ед/мл против 342 ± 20 в контроле $p < 0,05$). После завершения курса концентрация sCD50 незначительно повышалась до 210 ± 70 ед/мл ($p > 0,05$), но не достигала нормальных значений. Изменение достоверности различий концентрации sCD50 после лечения по сравнению с контролем свидетельствует о закономерности этих изменений.

Изучение концентрации sFAS/APO-I (CD95) при ММ показало, что исходные значения были очевидно выше контрольных, при недостаточной достоверности полученных результатов (845 ± 247 и 401 ± 178 ед/мл, $p > 0,05$).

Однако после проведения курса ХТ концентрация sCD95 возрастала до 1938 ± 410 и различия с контролем становились достоверными.

Исследование концентрации sHLA-I при ММ, гомолог которого экспрессирован на мембране всех лимфоидных элементов и многих других клетках, показало повышенные, по сравнению с контролем, исходные значения (2887 ± 903 и 1021 ± 98 , $p = 0,05$). После курса лечения концентрация растворимых HLA-I существенно не менялась (2739 ± 723 ед/мл), однако при этом достоверность различий с контролем возрастала ($p < 0,05$).

Оценивая изменения концентрации sCD50, sCD95 и sHLA-I в связи с динамикой показателей периферической крови, следует отметить повышение количества гранулоцитов сразу после окончания курса лечения ($48,2 \pm 3$ и $62 \pm 4,7\%$, $p < 0,05$) и в абсолютных значениях ($2,2 \pm 0,3$ и $3,1 \pm 0,7 \times 10^9$ л - $p > 0,05$).

Количество лимфоцитов достоверно снижалось после курса лечения (с $33,1 \pm 3,7$ до $23,1 \pm 3,4\%$ - $p < 0,05$) и в абсолютных значениях (с $1,6 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,1 \times 10^9$ л - $p < 0,01$).

Таблица 1. Значения концентрации sCD50, sCD95, sHLA-I в сыворотке; показатели гранулоцитов и лейкоцитов крови до и после курса противоопухолевой химиотерапии у 14 больных множественной миеломой

Исследуемая группа (количество больных)	Диаг- ноз	Стадия	Предшествующее лечение (курсы ПХТ)	Концентрация в сыворотке (ед/мл)			Показатели крови			
				sCD ₅₀	sCD ₉₅	sHLA-I	гранулоциты	лимфоциты		
				лечение						
				до/после	до/после	до/после	до/после	до/после		
14*	ММ	III – 9 II – 5	0 – 26	152 ± 23	845 ± 247	2887 ± 903	48,2 ± 3 %	33,1 ± 3,7 %		
				210 ± 70 p > 0,05	1398 ± 410 p > 0,05	2739 ± 723 p > 0,05	62,6 ± 4,7 % p < 0,05	23,1 ± 3,4 % p < 0,05		
							2,2 ± 0,3 x 10 ⁹ /л 3,1 ± 0,7 p > 0,05	1,6 ± 0,2 x 10 ⁹ /л 1,1 ± 0,1 p < 0,01		
Контроль sCD ₅₀ ед/мл				342 ± 20 n=43 Р _{и.к} < 0,05 Р _{к.п.л.} > 0,05	401 ± 17,8 n=38 Р _{и.к} > 0,05 Р _{к.п.л.} < 0,05	1021 ± 98 n=35 Р _{и.к} = 0,05 Р _{к.п.л.} < 0,05				
Контроль sCD ₉₅ ед/мл										
Контроль sHLA-I ед/мл										

* Р_{ик} - достоверность исходных данных и контроля, Р_{к.п.л.} - достоверность данных контроля и после лечения

У 5 больных ХЛЛ и 3 с НХЛ исследование концентрации sCD50, sCD95 и sHLA-I в сыворотке крови проводили в сравнении с количеством лейкоцитов, размерами печени, селезенки, лимфатических узлов до и после курсов противоопухолевой химиотерапии. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно выраженных изменениях концентрации исследуемых растворимых молекул по сравнению с контролем и после проведения курсов химиотерапии (табл. 2). При анализе значений sCD50 установлено их достоверное снижение по сравнению с контролем (214 ± 61 и 342 ± 20 ед./мл - $p < 0,05$).

После проведения курсов химиотерапии концентрация sCD50 повышалась по сравнению с исходными значениями, однако была ниже данных контроля (327 ± 116 ед./мл и 342 ± 20 , $p > 0,05$). Следует отметить, что повышение концентрации sCD50 после курса лечения было недостаточно достоверно относительно исходных данных. Однако при этом уходила достоверность различий с контролем, что может указывать на наличие тенденции в изменении концентрации sCD50 до и после курса ХТ.

При анализе изменений концентрации sCD95 установлено достоверное повышение значений по сравнению с контролем (952 ± 222 ед./мл и 401 ± 78 , $p < 0,05$), однако не было выявлено достоверных различий после лечения. Достоверность различий с контролем сохранялась в обоих исследованиях, что является дополнительным свидетельством, подтверждающим отсутствие влияния курса ХТ на концентрацию sCD95 в данном интервале времени.

Показатели sHLA класса I у больных с ХЛЛ и НХЛ перед началом курса ХТ достоверно превышали контроль (2127 ± 393 и 1021 ± 98 ед./мл, $p < 0,05$) и недостоверно снижались после проведения лечения, причем достоверность различий с контролем сохранялась.

По видимому, смысл снижения концентрации sCD95 и sHLA-I после проведения курса химиотерапии при ХЛЛ и НХЛ заключается в связи этих молекул с массой опухоли. Учитывая это, представлялось целесообразным проанализировать выявленные изменения с величиной массы опухоли у исследуемых больных. Массу опухоли оп-

ределяли по сумме баллов в зависимости от количества и размеров зон поражения (табл. 3).

Таблица 3. Концентрация sHLA-I в сыворотке крови у 8 больных хроническим лимфолейкозом и лимфомой в зависимости от массы опухоли

Группы	Количество Больных	Масса опухоли (баллы)*	Концентрация sHLA-I (ед./мл)
I	3	> средней $24 \pm 1,9$	4210 ± 857
средняя по всем больным		15,3	
II	5	< средней $10 \pm 1,1$ $p < 0,05$	1460 ± 90 $p_{\text{нл}} < 0,05$
Контроль			1021 ± 98 , $n=35$

* Сумма баллов

Лимфоузлы: шея, аксиллярные, паховые, брюшные (0 - 8 баллов, максимальные значения при симметричном поражении).

Печень, селезенка: (0 - 5 баллов);

- 0 - не увеличена,
- 1 - 2 см из под реберного края,
- 2 - 4 см,
- 3 - 6 см,
- 4 - 8 см,
- 5 - ≥ 10 см.

Лейкоцитоз:	0 баллов	<	30.000/мкл
	1	=	30 - 49.000
	2	=	50 - 99.000
	3	=	100 - 149.000
	4	=	150 - 200.000
	5	>	200.000

Как видно из табл. 3, выявлена прямая зависимость между величиной массы опухоли и концентрацией sHLA-

Таблица 2. Значения концентрации sCD50, sCD95 и sHLA-I у 8 больных хроническим лимфолейкозом и неходжскиными лимфомами до и после курса противоопухолевой химиотерапии

Количество больных	Диагноз	Стадия	Концентрация в сыворотке крови			Лимфоциты крови х 10 ⁹ /л	Уменьшение размеров лимфоузлов печени, селезенки
			лечение до/после				
			sCD ₅₀	sCD ₉₅	sHLA-I	до/после	
8	ХЛЛ – 5 НХЛ – 3	2 – 3	214 ± 61	952 ± 222	2127 ± 393	58±48	на 70% (в среднем)
			327 ± 116 p > 0,05	885 ± 212 p > 0,05	1516 ± 127 p > 0,05	70±52 p > 0,05	
контроль sCD ₅₀ ед/мл			342 ± 20 n=43 Р _{и.к.} < 0,05 Р _{к.п.л.} > 0,05	401 ± 17,8 n=38 Р _{и.к.} < 0,05 Р _{к.п.л.} < 0,05	1021 ± 98 n=35 Р _{и.к.} < 0,05 Р _{к.п.л.} < 0,05		
контроль sCD ₉₅ ед/мл							
Контроль sHLA-I ед/мл							

* $P_{\text{и.к.}}$ достоверность исходных и данных контроля
 $P_{\text{к.п.л.}}$ достоверность данных контроля и после лечения

I антигенов. Полученный результат имеет важное клиническое значение, так как концентрация sHLA-I в сыворотке может рассматриваться в качестве интегрального показателя массы опухоли при В-клеточных лимфопротиферативных заболеваниях. Это важно еще и потому, что клиническая гематология обладает небольшим перечнем подобных прогностических тестов (PIg, ЛДГ, β_2 -микроглобулин, sCD54). Подобный анализ был проведен у больных с MM (табл. 4).

Таблица 4. Концентрация sHLA-I в сыворотке крови у 13 больных множественной миеломой в зависимости от массы опухоли

Группы	Кол-во Больных	Масса опухоли * (баллы)	Концентрация sHLA-I ед./мл
I	4	> средней 15,5 $\pm$ 0,4	3484 $\pm$ 1057 R _{контроль} < 0,05
средняя масса по всей группе 11,1 балла			
II	9	< средней 10 $\pm$ 0,4	1192 $\pm$ 122
Достоверность		R _{I-II} < 0,05	R _{I-II} = 0,05
Контроль		1021 $\pm$ 98 n=35	

* больные с небольшой массой опухоли соответствовали 5 баллам, с промежуточной – 10, с большой массой – 15 баллам, в соответствии со стадиями MM по Durie and Salmon. Больным с видимыми опухолями добавляли по 1 баллу сверх указанной градации

Как видно из таблицы 4 при MM так же выявлена отчетливая зависимость между концентрацией sHLA-I и массой опухоли.

Таким образом, проведенные исследования концентрации sCD50, sCD95 и sHLA-I класса в сыворотке у 22 больных с MM, ХЛЛ и НХЛ в зависимости от проводимой противоопухолевой химиотерапии, выявили однотипные изменения. Они свидетельствуют о том, что в обеих группах больных исходная концентрация sCD50 была достоверно ниже контрольных значений, а концентрации sCD95 и sHLA-I достоверно ее превышали (табл. 5). Объяснить полученный факт достаточно трудно, так как в настоящее время нет убедительных данных, раскрывающих механизм синтеза и метаболизм растворимых молекул.

Касаясь оценки растворимых адгезивных молекул (sCD50), их следует рассмотреть в связи с экспрессией

Таблица 5. Концентрация sCD50, sCD95, sHLA-I у 22 больных MM, ХЛЛ, НХЛ до и после курса химиотерапии.

Группы (кол-во больных)	Концентрация (ед./мл)			лимфоциты до/после	гранулоциты до/после
	SCD ₅₀ до/после	SCD ₉₅ до/после	sHLA-I до/после		
MM (14)	152 $\pm$ 2,3	845 $\pm$ 247	2887 $\pm$ 903	1,6 $\pm$ 0,2 x 10 ⁹ /л	2,2 $\pm$ 0,3 x 10 ⁹ /л
	210 $\pm$ 70 p > 0,05 R _{ник} < 0,05 R _{плк} > 0,05	1398 $\pm$ 410 p > 0,05 R _{ник} < 0,05 R _{плк} < 0,05	2739 $\pm$ 723 p > 0,05 R _{ник} = 0,05 R _{плк} < 0,05	1,1 $\pm$ 0,1 p < 0,01	3,1 $\pm$ 0,7 p > 0,05
	214 $\pm$ 61	952 $\pm$ 222	2127 $\pm$ 393	58 $\pm$ 48 x 10 ⁹ /л	—
	327 $\pm$ 116 p > 0,05 R _{ник} < 0,05 R _{плк} > 0,05	885 $\pm$ 212 p > 0,05 R _{ник} < 0,05 R _{плк} < 0,05	1516 $\pm$ 127 p > 0,05 R _{ник} < 0,05 R _{плк} < 0,05	70 $\pm$ 52 p > 0,05	—
Контроль	342 $\pm$ 20 n=43	401 $\pm$ 17,8 n=38	1021 $\pm$ 98 n=35		

мембранных CD50. В наших наблюдениях экспрессия мембранных CD50 на лимфоцитах крови была достаточно высокой как при ХЛЛ, так и при MM. Следовательно, имеет место очевидная диспропорция между экспрессией мембранных адгезивных молекул (CD50) и концентрацией в сыворотке растворимых молекул адгезии (sCD50).

В связи с этим можно высказать предположение, которое заключается в том, что у исследуемых больных нарушен синтез sCD50. Это приводит к их дефициту в гуморальных средах и уменьшению связывания стромальных и клеточных лигандов, что, в свою очередь, увеличивает вероятность непосредственного взаимодействия клеток между собой и стромой. В связи с этим происходит накопление опухолевых клеток или их предшественников (MM) в костном мозге, печени, селезенке или других органах.

Эта концепция сформулирована на основании проведенного настоящего исследования, включая клинические наблюдения. В действительности, у большинства исследованных больных с MM, ХЛЛ и НХЛ отмечена большая масса опухоли с опухолевой инфильтрацией костного мозга, костей, лимфатических узлов, печени, селезенки, желудка.

В то же время следует сделать ряд дополнений к высказыванной точке зрения, так как несколько клинических наблюдений являются исключением из этого положения. В одном наблюдении ХЛЛ низкая концентрация sCD50 в сыворотке сочеталась с гигантской гепато и спленомегалией и гиперлейкоцитозом. Однако гиперлейкоцитоз не мог быть объяснен с точки зрения предложенной концепции. По-видимому, в данном наблюдении избыточное накопление опухолевых клеток в селезенке затрудняло их дальнейшее поступление в орган, и они накапливались в крови.

В другом наблюдении ХЛЛ отмечалась высокая концентрация sCD50 в сыворотке, при этом была значительная лимфоаденопатия, лейкоцитоз, но не было спленомегалии. В этом случае высокая концентрация sCD50 в сыворотке выключала из непосредственного межклеточного взаимодействия опухолевые клетки за счет блокирования их лигандов, что обеспечивало свободную циркуляцию лимфоцитов в крови. По-видимому, сильная экспрессия лигандов в селезенке была нейтрализована избытком sCD50, что предотвратило накопление клеток в этом месте.

В то же время накопление опухолевых клеток в лимфатических узлах не могло быть объяснено с позиций sCD50 лигандного взаимодействия. Вероятно другая адгезивно-лигандная система обеспечивала накопление опухолевых клеток в лимфатических узлах в данном наблюдении.

Следует так же подчеркнуть, что повышение sCD50 после курса лечения относительно данных контроля, представляет собой статистически подтвержденную тенденцию. Она может указывать на переход мембранных CD50 в гуморальные среды после цитостатического разрушения клеток или избирательного воздействия цитостатиков на мембранные CD50.

При анализе концентраций sCD95 в сыворотке крови у больных MM, ХЛЛ и НХЛ, установленные изменения сводились к тому, что исследуемые показатели до проведе-

ния курсов ХТ были выше, чем в контроле. После проведенного лечения у больных с ММ концентрация sCD95 повышалась, и различия с контролем становились достоверными. При ХЛЛ и НХЛ значения sCD95 до и после лечения были достоверно выше контроля и в процессе лечения достоверно не изменялись.

В настоящее время нет объединяющей гипотезы, объясняющей биологическое значение sCD95 при ММ, ХЛЛ и НХЛ. Хотя существует достаточно много точек зрения, высказываемых по этому поводу. На наш взгляд более точно отражает суть проблемы точка зрения, предполагающая, что sCD95 синтезируется опухолевыми клетками и за счет конкурентирования с FAS-L защищает бластные клетки от апоптоза, вызываемого цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Применяя данную, экспериментально подтвержденную, гипотезу для объяснения собственных результатов, очевидно, что полученные высокие значения исходных концентраций свидетельствуют о большой массе опухоли, что совпадало с клиническими наблюдениями. Кроме того, блокирование апоптоза в опухолевых клетках за счет высоких концентраций sCD95 по существу позволяет рассматривать ММ, ХЛЛ и НХЛ как болезни, прогрессирование которых связано с накоплением массы опухоли. Это согласуется с ранее полученными результатами, установившими очень низкую пролиферативную активность опухолевых клеток при данных заболеваниях. Отсутствие достоверных изменений концентрации sCD95 после лечения при получении клинического эффекта, по-видимому, связано с переходом мембранных CD95 с разрушенных клеток в сыворотку.

При анализе концентраций sHLA-I, мембранный аналог которого широко экспрессируется на клетках крови, установлено достоверное повышение исходных значений у исследуемых больных. Сопоставление концентрации sHLA-I с клиническими данными показало, что концентрация sHLA-I достоверно коррелирует с массой опухоли при ХЛЛ и ММ и поэтому sHLA-I может рассматриваться как интегральный критерий массы. Этот показатель имеет очень важное значение для клинической гематологии, так как его можно использовать в качестве критерия эффективности терапии и для прогнозирования рисков клинического течения. Совпадение высоких концентраций sHLA-I с большой массой опухоли может указывать на определенную роль sHLA-I в патогенезе опухолевого роста. Возможно, что sHLA могут блокировать соответствующие лиганды на клетках мишенях или супрессорах, предотвращая супрессорный эффект иммунной системы на опухолевые клетки.

Литература

1. Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные антигены В кн. Иммуноterapia рака. Материалы Европейской школы онкологов 1999, Москва, с. 1-8
2. Птицына Ю.С., Новиков Д.В., Мартынова Т.Г., Барышников А.Ю., Новиков В.В. Повышенное содержание растворимой формы CD50 антигена (ICAM-3) в сыворотке крови больных вирусным гепатитом G. Аллергология и иммунология, 2000, №9, с. 40
3. Vyasmina E.S., Ptsina Yu. S., Matveeva E.M., Komarova V.D., Baryshnikov A.Y Novikov B.B. Soluble form of HLA class I in HIV-infected person and patients with syphilis and/or hepatitis C Russian Journal of HIV/AIDS and related problems, 2001, V. 5, №1, p. 136-137
4. Ptsina Yu.S., Bornyakova L.A., Baryshnikov A.Yu, Martynova T.G., Kryzhanova M.A., Novikov B.B. A soluble form of FAS/Apo-1 (CD95) antigen in the serum of viral hepatitis patients. International Journal on Immunorehabilitation, 1999, №14, p 110-111
5. Christansen I., Sundstrom C., Torremann T. Elevated serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-I (SVCAM-I) closely reflect tumor burden in chronic B-lymphocytes leukaemia. Brit. j. Haematology, 1998, 4, 103, 1129 - 1137.
6. Clark P., Boswell F., Pearson C., Walker I.D., Grur I.A. Trombin induction of ICAM-I on monocytes and the relationship between monocytes ICAM-I and plasma ICAM-I in pregnancy. Haematologica, 1999, 84, p. 184
7. Del Poeta G., Maurillo L., Suppo G., Venditti A. Both high CD38 and soluble APO-I/FAS (CD95) correlate with advanced stages and poor outcome in B chronic lymphoid leukaemia (B-cell). The Hematol. j., 2000, VI, SI p. 91.
8. Hatzimichael E., Makis A., Chaidos A., Christou L. Soluble adhesion molecules in plasma cell leukaemia. The Hematol. j., 2000, VI, SI, p.163.
9. Salem M., Elbar O., Alwady M., Mabel M., et. al. Serum levels of soluble adhesion molecules (ICAM and VCAM-I). Glicient biomarkers of disease status and response to therapy in non-Hodgkins lymphoma. Haematologica, 1999, 84, p.155.
10. Schwarzmaier J.D., Shehate M., Milgardn, Hubman R., Treil R. The role of soluble CD23 in differentiation between stable and progressive forms of B-cell. The Hematol. j., 2001, VI, SI, p.102.
11. Wolowiec D., Frudecka I., Kopelko-Slowic K., Protocrek S., et. al. Concentration of serum soluble form of ICAM-I and E-selectin in patients with different phases of non-Hodgkins lymphoma. The Hematol. j., 2001, VI, SI, p.140.
12. Gnonas A., Shell V., Consoli U., Clodi K., et. al. Elevated levels of biologically active soluble CD40 ligand in the serum of patients with chronic lymphocytic leukaemia. Brit. j. Haematology, 1998, 100, p.135 - 141.