МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТРОНА У ПАЦИЕНТОВ С АГРЕССИВНЫМИ И ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

Наталья Петровна ДОМНИКОВА^{1,2}, Елена Евгеньевна ПЕТРУСЕНКО¹,
Татьяна Юрьевна ДОЛГИХ¹, Нина Александровна МАЛЬЦЕВА^{1,2}

¹НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»
630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

В статье рассмотрены патоморфологические изменения клеток периферического и центрального компартмента эритрона у пациентов с агрессивными и индолентными неходжкинскими лимфомами до начала лечения и на фоне химиотерапии, а также в зависимости от опухолевой инфильтрации костного мозга. Обнаружено, что наличие опухолевого поражения костного мозга ассоциировано с редукцией центрального компартмента эритрона. Установлено, что после проведения цитостатического лечения улучшаются количественные показатели центрального звена эритрона без существенного изменения его морфологических характеристик.

Ключевые слова: агрессивные лимфомы, индолентные лимфомы, анемия, эритроциты, химиотерапия.

Введение

Одним из наиболее частых осложнений при гемобластозах является анемия. По данным Н. Ludwig и соавт. [1, 2], В. Coiffier и соавт. [3], анемия встречается у 60–80 % больных с неходжкинскими лимфомами и является неблагоприятным прогностическим фактором, снижающим эффективность химио- и лучевой терапии [4].

Большое количество работ отражают структурно-функциональные изменения мембраны и особенности метаболизма эритроцитов, изменения обмена железа и синтеза гемоглобина при гемобластозах [5]. Несмотря на то, что исследований эритрона при лимфопролиферативных заболеваниях достаточно много, сведения, касающиеся морфологических изменений в клетках эритроидного ряда, весьма ограничены [6, 7]. Противоречивы данные, характеризующие особенности количественных и патоморфологических изменений эритрона в зависимости от опухолевой инфильтрации костного мозга.

Учитывая прогностическую значимость анемии при лимфопролиферативных заболеваниях, важным является изучение особенностей ее развития, исследование морфофункциональных характеристик клеточных популяций эритрона.

Целью исследования явилась сравнительная характеристика количественных и морфологических изменений эритрона у пациентов с агрессив-

ными и индолентными неходжкинскими лимфомами до начала лечения и на фоне проводимой химиотерапии.

Материал и методы

Обследовано 120 пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами (61 мужчина и 59 женщин от 16 до 80 лет, средний возраст $50,33 \pm 1,54$ года) и 93 пациента с индолентными неходжкинскими лимфомами (54 мужчины и 39 женщин от 20 до 78 лет, средний возраст $57,72 \pm 1,54$ года), находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с 2000 по 2010 годы. Контрольную группу составили 50 человек без гематологических заболеваний и анемического синдрома (30 мужчин и 20 женщин, средний возраст $44,73 \pm 2,48$ года), у которых были исследованы показатели периферического звена эритрона. У 10 пациентов контрольной группы исследовали костномозговой компартмент эритрона в связи с подозрением на гемобластоз; после комплексного обследования диагноз гемобластога был исключен.

Диагноз лимфомы устанавливали на основании светооптического и иммуногистохимического исследования биоптатов лимфатических узлов или других органов при экстранодальной локализации опухоли в соответствии с классификацией REAL (1994) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2001). Группа агрессивных лимфом была

Домникова Н.П. — д.м.н., проф., зав. лабораторией молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии, зав. гематологическим отделением с блоком асептических палат, e-mail: n_domnikova@mail.ru

Петрусенко Е.Е. — ст.н.с., e-mail: elena_petrusenko@list.ru

Долгих Т.Ю. — аспирант, e-mail: tatyana.yurevna.dolgikh@yandex.ru

Мальцева Н.А. — н.с., врач клинической лабораторной диагностики, e-mail: n_domnikova@mail.ru

представлена фолликулярной лимфомой III типа, диффузной В-крупноклеточной, диффузной лимфомой из средних лимфоцитов, мантийно-клеточной, Т-клеточной периферической, беркиттоподобной лимфомой. Группа индолентных лимфом включала неходжкинскую лимфому из малых лимфоцитов, фолликулярную лимфому I и II типа, лимфоплазмочитарную лимфому, MALT-экстранодальную. Стадирование лимфом осуществляли в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (1971). Для определения зон вовлеченных лимфатических узлов и экстранодальных поражений использовали методы лучевой диагностики (рентгенологического, ультразвукового исследований, компьютерной и магнитно-резонансной томографии), результаты патоморфологического исследования трепанобиоптатов и цитологического исследования аспиратов костного мозга, при необходимости – эндоскопического исследования органов желудочно-кишечного тракта. В группе пациентов с агрессивными лимфомами 5,9 % пациентов имели I стадию заболевания, 17,6 % – II стадию, 11,8 % – III стадию, 64,7 % – IV стадию. У больных с индолентными лимфомами в 2,3 % случаев зафиксирована I стадия, в 11,6 % – II стадия, в 10 % – III стадия, в 76 % – IV стадия заболевания.

Для лечения больных с агрессивными лимфомами применялись схемы СНОР, СНОЕР, РСНОР. Пациенты с индолентными лимфомами

получали цитостатическую терапию в виде курсов СОР, РСОР, СVP, RCVP, LVP. Эффективность лечения оценивали согласно критериям, разработанным Международной рабочей группой [8]. У всех пациентов после 4–6 курсов химиотерапии была достигнута полная или частичная ремиссия.

Клинико-морфологические исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.).

Наличие анемии у пациентов регистрировали при уровне гемоглобина в периферической крови менее 120 г/л. Для определения степени тяжести анемии использовали классификацию ВОЗ [9]: легкая анемия – содержание гемоглобина ≥ 95 г/л, умеренная – 80–94 г/л, выраженная – 65–79 г/л и тяжелая – менее 65 г/л.

Подсчет показателей гемограммы осуществляли на гематологическом анализаторе «HEMOLUX 19» (Китай). Патоморфологическое исследование периферического и костномозгового компартментов эритрона выполняли с помощью цитологических методов на мазках периферической крови и аспиратов костного мозга, окрашенных по методу Романовского – Гимзы. В мазках исследовали морфологические маркеры дизэритропоэза: анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов периферической крови и аномалии эритрокариоцитов костного мозга: мегалобластность, двухядер-

Таблица 1

Показатели периферического компартмента эритрона при агрессивных и индолентных неходжкинских лимфомах в динамике химиотерапии, $M \pm m$

Показатель	Пациенты с агрессивными лимфомами до начала химиотерапии (n = 120)	Пациенты с индолентными лимфомами до начала химиотерапии (n = 93)	Пациенты с агрессивными лимфомами через 4–6 курсов химиотерапии (n = 120)	Пациенты с индолентными лимфомами через 4–6 курсов химиотерапии (n = 93)	Контрольная группа (n = 50)
Содержание гемоглобина, г/л	129,61 $\pm$ 1,39 [#]	126,70 $\pm$ 2,08 [#]	119,99 $\pm$ 2,16 ^{*,#}	124,97 $\pm$ 2,83 [#]	139,57 $\pm$ 1,28
Содержание эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	4,08 $\pm$ 0,78	4,07 $\pm$ 0,9	3,94 $\pm$ 0,09 [*]	4,11 $\pm$ 0,09	4,74 $\pm$ 0,51
Содержание ретикулоцитов, ‰	13,45 $\pm$ 0,94 [#]	19,39 $\pm$ 2,03 ^{*,#}	14,42 $\pm$ 2,31 [#]	14,79 $\pm$ 1,59 ^{*,#}	7,20 $\pm$ 0,96
MCV, фл	82,78 $\pm$ 0,77	84,39 $\pm$ 0,89	82,20 $\pm$ 0,89	82,43 $\pm$ 0,73	83,66 $\pm$ 0,49
MCH, пг	30,8 $\pm$ 1,28	29,08 $\pm$ 0,28	29,32 $\pm$ 0,43	28,99 $\pm$ 0,29	29,48 $\pm$ 0,17
MCHC, г/л	341,96 $\pm$ 7,47	351,80 $\pm$ 2,50	347,43 $\pm$ 3,14	355,63 $\pm$ 3,64	352,39 $\pm$ 1,34
Анизоцитоз эритроцитов, %	14,32 $\pm$ 0,15	13,99 $\pm$ 0,29	13,62 $\pm$ 1,04 [*]	12,16 $\pm$ 0,74 ^{**}	14,24 $\pm$ 1,14

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 обозначены достоверные ($p < 0,05$) отличия от соответствующих показателей: * – пациентов с агрессивными лимфомами до химиотерапии, ** – пациентов с индолентными лимфомами до химиотерапии, # – лиц контрольной группы.

Таблица 2

Показатели центрального компартмента эритрона при агрессивных и индолентных неходжкинских лимфомах с поражением костного мозга в динамике химиотерапии, $M \pm m$

Содержание клеток, %	До лечения		На фоне лечения		Контрольная группа (n = 10)
	Пациенты с агрессивными лимфомами (n = 39)	Пациенты с индолентными лимфомами (n = 47)	Пациенты с агрессивными лимфомами (n = 20)	Пациенты индолентными лимфомами (n = 23)	
Эритробласты	0,37 ± 0,09 [#]	0,27 ± 0,30 [#]	0,44 ± 0,70 [*]	0,56 ± 0,07 ^{**}	0,66 ± 0,14
Нормоциты:					
базофильные	1,05 ± 1,13 [#]	2,0 ± 0,57 [#]	0,91 ± 0,22 [#]	3,28 ± 1,00 ^{**}	2,88 ± 0,47
полихроматофильные	8,06 ± 0,72 [#]	8,13 ± 0,80 [#]	9,98 ± 1,98 ^{**}	12,16 ± 0,96 ^{**}	11,58 ± 0,77
оксифильные	2,58 ± 0,41 [#]	2,45 ± 0,23 [#]	2,53 ± 0,64 [#]	2,92 ± 0,43 [#]	4,64 ± 0,46
Мегалобласты от числа эритроидных клеток	1,18 ± 0,25	0,98 ± 0,23	1,16 ± 2,26	1,16 ± 0,26	1,70 ± 0,37

ные и многоядерные формы, диссоциацию созревания ядра и цитоплазмы, межклеточные мостики, тельца Жолли, кольца Кебота, фрагментацию ядер и базофильную пунктуацию цитоплазмы. Анализировали количественные показатели периферического (число эритроцитов, ретикулоцитов, средний диаметр эритроцитов, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, среднее содержание гемоглобина в эритроците) и центрального звена гемопоэза (процентное содержание клеток эритроидного ряда в целом, эритробластов, базофильных, полихроматофильных, оксифильных нормоцитов и мегалобластов).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS (версия 10.0). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения. Переменные сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента и ANOVA. Для непараметрических критериев использовали критерий χ^2 . При анализе частот распределения применяли таблицы сопряженности. Критерием достоверности считали значение вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ периферического звена эритрона при агрессивных и индолентных лимфомах до начала лечения показал, что количество эритроцитов, средний объем эритроцита (MCV), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) не отличались от величин соответствующих показателей в контрольной группе (табл. 1). У 30 % пациентов с агрессивными и у 25 % с индолентными лимфомами отмечено

увеличение показателя анизоцитоза эритроцитов. Средний уровень гемоглобина был снижен в сравнении с контрольной группой при агрессивных и индолентных лимфомах ($p < 0,001$). Отмечен ретикулоцитоз периферической крови, более выраженный при индолентных неходжкинских лимфомах.

Анемия до начала лечения диагностирована у 39 % пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами и у 35 % больных с индолентными лимфомами. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными [10, 11]; в среднем анемия при неходжкинских лимфомах регистрируется у 30–40 % больных. В обеих группах преобладала анемия легкой степени (у 82,6 % анемичных пациентов с агрессивными лимфомами и у 84,4 % анемичных пациентов с индолентными лимфомами). Умеренная анемия встречалась в 6,8 % случаев при агрессивных и в 5,9 % случаев при индолентных лимфомах. Выраженная и тяжелая анемия наблюдалась в единичных случаях.

На фоне эффективной химиотерапии при агрессивных лимфомах обнаружено снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов по сравнению с показателями до начала лечения. У пациентов с индолентными лимфомами количественные показатели периферического звена эритрона после лечения существенно не изменились. В обеих группах пациентов с лимфомами наблюдалось уменьшение показателя анизоцитоза эритроцитов в динамике химиотерапии. После химиотерапии при агрессивных неходжкинских лимфомах частота анемии незначительно увеличилась и составила 42 %, при

Таблица 3

Показатели центрального компартмента эритрона при агрессивных и индолентных неходжкинских лимфомах без поражения костного мозга в динамике химиотерапии, $M \pm t$

Содержание клеток, %	До лечения		На фоне лечения		Контрольная группа (n = 10)
	Пациенты с агрессивными лимфомами (n = 49)	Пациенты с индолентными лимфомами (n = 29)	Пациенты с агрессивными лимфомами (n = 29)	Пациенты индолентными лимфомами (n = 18)	
Эритробласты	0,45 ± 0,08 [#]	0,54 ± 0,30 [#]	0,50 ± 0,72 [*]	0,59 ± 0,07 ^{**}	0,66 ± 0,14
Нормоциты:					
базофильные	1,65 ± 1,13 [#]	2,03 ± 0,57	1,98 ± 0,24 [*]	3,29 ± 1,04 ^{**}	2,88 ± 0,47
полихроматофильные	8,96 ± 0,74 [#]	8,15 ± 0,80 [#]	9,98 ± 1,95 [*]	11,16 ± 0,97 ^{**}	11,58 ± 0,77
оксифильные	2,96 ± 0,42 [#]	3,01 ± 0,27 [#]	3,33 ± 0,66 [*]	3,93 ± 0,44 ^{**}	4,64 ± 0,46
Мегалобласты от числа эритроидных клеток	1,20 ± 0,25	1,00 ± 0,25	1,72 ± 1,26 [*]	1,25 ± 0,25	1,70 ± 0,37

индолентных лимфомах — осталась на прежнем уровне. Изменений в структуре анемии по степени тяжести на фоне лечения в обеих группах не отмечено. При проведении сравнительной характеристики костномозгового компартмента эритрона у пациентов с агрессивными и индолентными лимфомами с поражением костного мозга до начала цитостатического лечения (табл. 2) выявлена значимая редукция всех клеточных популяций эритроидного ряда по сравнению с группой контроля (у 73 % пациентов с агрессивными лимфомами и у 54 % — с индолентными, $p < 0,05$). При агрессивных лимфомах обнаружено уменьшение количества эритробластов (у 36 % больных), базофильных нормоцитов (у 69 %), полихроматофильных нормоцитов (у 59 %), оксифильных нормоцитов (у 21 %). Среднее число мегалобластов достоверно не отличалось от величины соответствующего показателя группы контроля. Признаки дизэритропоэза были представлены диссоциацией созревания ядра и цитоплазмы (42 % больных), межклеточными мостиками (24 %), тельцами Жолли (32 %) и многоядерными эритрокариоцитами (18 %). У больных с индолентными лимфомами до начала химиотерапии обнаружены аналогичные количественные и качественные изменения центрального звена эритрона.

После проведения 4–6 курсов химиотерапии как при агрессивных, так и при индолентных лимфомах с поражением костного мозга достоверно уменьшилась частота депрессии эритропоэза за счет увеличения количества полихроматофильных нормоцитов ($p < 0,05$). При индолентных лимфомах, помимо этого, отмечалась нормализа-

ция количества базофильных нормоцитов у большей части пациентов ($p < 0,05$).

Как при агрессивных, так и при индолентных лимфомах сохранялись такие признаки дизэритропоэза, как тельца Жолли, межклеточные мостики, диссоциация созревания ядра и цитоплазмы, многоядерные эритрокариоциты.

Патоморфологические изменения костномозгового компартмента эритрона у пациентов с агрессивными и индолентными лимфомами имели аналогичный характер и не зависели от наличия или отсутствия опухолевого поражения костного мозга (табл. 3). Вместе с тем в обеих группах пациентов с лимфомами наличие опухолевой инфильтрации костного мозга являлось фактором, ассоциированным с редукцией эритроидного ростка костного мозга ($p < 0,05$).

Помимо сохранения признаков дизэритропоэза при агрессивных лимфомах независимо от наличия опухолевого поражения костного мозга после цитостатической терапии возросло число больных с повышенным содержанием мегалобластов в миелограмме (с 4 до 16 %; $p < 0,05$).

В исследовании не выявлено взаимосвязи между выраженностью патоморфологических изменений эритрона и степенью тяжести анемии. Известно, что одним из механизмов развития анемии при неходжкинских лимфомах является прямое или опосредованное влияние опухоли на клетки эритрона [4]. Отсутствие зависимости количественных показателей периферического звена эритрона от агрессивности неходжкинских лимфом до начала лечения свидетельствует об однотипных механизмах угнетения эритропоэза при индолентных и агрессивных лимфомах.

Полученные данные могут свидетельствовать о различном влиянии химиотерапии на эритроны при агрессивных и индолентных неходжкинских лимфомах. Для лечения агрессивных неходжкинских лимфом более широко, чем при индолентных лимфомах, используются схемы с антибиотиками антрациклинового ряда. Снижение количественных показателей эритронов после эффективного лечения при агрессивных лимфомах, возможно, является следствием более выраженного негативного воздействия на эритропоэз антрациклинов по сравнению с алкилирующими соединениями и растительными алкалоидами [12].

Сохранение признаков дизэритропоэза у пациентов с полной или частичной ремиссией, возможно, связано с повреждением хромосомного аппарата клеток эритронов цитостатическими препаратами. Увеличение числа мегалобластов при агрессивных лимфомах также, вероятно, обусловлено действием антибиотиков антрациклинового ряда, приводящих к возникновению стабильных, долго существующих хромосомных aberrаций в клетках костного мозга, в том числе эритроидных [5].

Заключение

До начала химиотерапии количественные и морфологические изменения периферического звена эритронов однотипны при агрессивных и индолентных неходжкинских лимфомах и характеризуются снижением содержания гемоглобина, ретикулоцитозом, повышенным анизоцитозом эритроцитов. Динамика показателей периферического компартмента эритронов на фоне эффективного лечения свидетельствует о более негативном влиянии химиотерапии на эритропоэз при агрессивных, чем при индолентных лимфомах.

Наличие опухолевого поражения костного мозга ассоциировано с редукцией центрального компартмента эритронов при агрессивных и индолентных лимфомах. Патоморфологические маркеры дизэритропоэза аналогичны для агрессивных и индолентных лимфом, не зависят от наличия опухолевой инфильтрации костного мозга. На фоне химиотерапии увеличение количества эритрокариоцитов в миелограмме сопровождается сохраняющимися морфологическими аномалиями клеток центрального звена эритронов.

Список литературы

1. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia // *Semin. Oncol.* 2001. 28. (Suppl. 8). 7–14.
2. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients // *Eur. J. Cancer.* 2004. 40. 2293–2306.

3. Coiffer B., Guastalla J.P., Pujade-Lauraine E. et al. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey // *Eur. J. Cancer.* 2001. 37. (13). 1617–1623.

4. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Анемия при лимфомах. Новосибирск, 2008. 139 с.

5. Pospelova T.I., Lyamkina A.S. Anemia at lymphomas. Novosibirsk, 2008. 139 p.

6. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Эритроциты и злокачественные новообразования. Томск, 2000. 288 с.

7. Novitskiy V.V., Stepovaya E.A., Gol'dberg V.E. et al. Erythrocytes and malignant neoplasmas. Tomsk, 2000. 288 p.

8. Сарычева Т.Г., Зыбунова Е.Е. Морфофункциональная характеристика эритронов при лимфопролиферативных заболеваниях // *Пробл. гематол.* 2002. (1). 76.

9. Sarycheva T.G., Zybunova E.E. Morphofunctional characteristics of erythron at lymphoproliferative diseases // *Probl. gemat.* 2002. (1). 76.

10. Погорелов В.М., Козинец Г.И. Морфологические маркеры пролиферации и апоптоза опухолевых клеток // *Гематол. трансфузиол.* 2008. (4). 15–20.

11. Pogorelov V.M., Kozinets G.I. Morphological markers of proliferation and apoptosis of tumor cells // *Gematol. transfuziol.* 2008. (4). 15–20.

12. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas // *J. Clin. Oncol.* 1999. 17. 1244.

13. Воробьева С.В., Чернявская Т.З., Пушкарева С.Г. и др. Рекомбинантные эритропоэтины в лечении анемии у онкологических больных // *Онкогематология.* 2007. (3). 76–80.

14. Vorob'eva S.V., Chernyavskaya T.Z., Pushkaryova S.G. et al. Recombinant erythropoietines in treatment of oncological patients with anemia // *Onkogematologiya.* 2007. (3). 76–80.

15. Birgegard G. Managing anemia in lymphoma and multiple myeloma // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008. 4. (2). 527–539.

16. Петрусенко Е.Е. Клинико-патоморфологическое исследование эритронов при индолентных неходжкинских лимфомах и множественной миеломе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2010.

17. Petrusenko E.E. Clinico-pathomorphological study of erythron at indolent non-Hodgkin's lymphomas and multiple myeloma: autoref. diss. ... cand. of medicine. Novosibirsk, 2010.

18. Гольдберг Е.Д., Новицкий В.В. Противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда и система крови. Томск, 1986. 240 с.

19. Gol'dberg E.D., Novitskii V.V. Antitumor antracyclic antibiotics and blood system. Tomsk, 1986. 240 p.

THE MORPHOLOGICAL DESCRIPTION OF ERYTHRON AT PATIENTS WITH AGGRESSIVE AND INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

**Natalya Petrovna DOMNIKOVA^{1,2}, Elena Evgen'evna PETRUSENKO¹,
Tatyana Yur'evna DOLGIKH¹, Nina Aleksandrovna MALTSEVA^{1,2}**

¹*Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov st., 2*

²*State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko st., 130*

The article deals with the morphological abnormalities of cells of peripheral and central compartment of erythron at patients with aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma before the treatment and during chemotherapy depending on bone marrow involvement. It was found that bone marrow involvement was associated with reduction of central compartment of erythron. It was established that quantitative indices of erythron were improved after chemotherapy whereas morphological characteristics were not changed essentially.

Key words: aggressive lymphoma, indolent lymphoma, anemia, erythron, chemotherapy.

Domnikova N.P. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of molecular cellular and immunomorphological basis of oncohematology, head of hematology department with aseptic wards, e-mail: pathol@soramn.ru

Petrusenko E.E. – senior researcher, e-mail: elena_petrusenko@list.ru

Dolgikh T.Yu. – post-graduate student, e-mail: tatyana.yurevna.dolgikh@yandex.ru

Maltseva N.A. – researcher, physician of department for clinical laboratory diagnostics, e-mail: n_domnikova@mail.ru