## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ХАРКІВСЬКий національний медичний університет

Міністерство охорони здоров’я України

**Національна медична академія післядипломної освіти**

**імені П. Л. Шупика**

**На правах рукопису**

**Гартовська Ірина Радомирівна**

# УДК: 616.2.33/24-06:616.155.191/

#  191-021.3-06-079.4-08

#  616.379-008.64-06:616.155.191/.

#  191-021.3-06-079.4-08

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ

РІЗНИХ РЕЖИМІВ ХІМІОТЕРАПІЇ, РЕКОМБІНАНТНИХ ІНТЕРФЕРОНУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2

У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІ

В СТАДІЇ АКСЕЛЕРАЦІЇ

**14.01.31– гематологія і трансфузіологія**

 **Дисертація на здобуття наукового ступеню**

 **кандидата медичних наук**

 **Науковий керівник**

 **Гусєва Світлана Анатоліївна**

**доктор медичних наук, професор**

Київ- 2008

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ..............................................................................4

ВСТУП................................................................................................................................6

РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ....................................................12

1.1. Клініко-гематологічна характеристика хронічної мієлоїдної лейкемії................12

1.2. Роль порушень імунної системи в патогенезі хронічної мієлоїдної лейкемії..14

1.3. Сучасні погляди на лікування хронічної мієлоїдної лейкемії..............................17

1.4. Імунотерапія пухлин кровотворної системи...........................................................20

1.5. Застосування інтерлейкіну-2....................................................................................29

РОДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ................................................................................36

2.1. Клініко-гематологічна характеристика пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерції.....36

2.2. Методи дослідження..................................................................................................39

РОЗДІЛ 3. Клініко-гематологічні особливості хронічної мієлоїдної лейкемії в стадії акселерації на фоні застосування різних режимів хіміотерапії....................................42

## 3.1. Клініко-геатологічні особливості перебігу ХМЛ в стадії акселерації на тлі різних режимів хіміотерапії.........................................................................................................42

## 3.2. Особливості імунологічної реактивності пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації.67

3.3. Порівняльна характеристика ефективності різних режимів хіміотерапії в пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією в стадії акселерації.............................75

РОЗДІЛ 4. Клініко-гематологічні особливості хронічної мієлоїдної лейкемії в стадії акселерації на фоні застосування імунохіміотерапії з включенням рекомбінантного інтерферону-альфа.............................................................................................................79

## 4.1. Клініко-гематологічні особливсті перебігу ХМЛ в стадії акселерації на тлі застосування імунохіміотерапії.......................................................................................79

## 4.2. Особливості імунологічної реактивності пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації..........................................................................................................................89

4.3. Оцінка ефективності імунохіміотерапії у пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації..........................................................................................................................97

РОЗДІЛ 5.Клініко-гематологічні особливості дії комплексної терапії із включенням рекомбінантного інтерлейкіну-2 у пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації.................103

## 5.1. Клініко-гематологічні особливості перебігу ХМЛ в стадії акселерації на тлі застосування ІХТ із включенням інтерлейкіну-2.........................................................103

5.2. Особливості імунологічної реактивності пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації..119

5.3. Эфективність імунохіміотерапії у пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації...........127

РОЗДІЛ 6. Аналіз й узагальнення результатів досліджень………………………….133

ВИСНОВКИ.....................................................................................................................152

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....................................................................................154

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.......................................................................155

ВСТУП

Актуальність теми. **У лікуванні хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) до цього часу залишається багато невирішених проблем. ХМЛ являє собою пухлину, що виникає із стовбурових кровотворних клітин і характеризується гранулоцитарним лейкоцитозом, базофільно-еозинофільною асоціацією, тромбоцитозом і спленомегалією. ХМЛ є наслідком злоякісної трансформації стовбурових кровотворних клітин. Близько 90% пацієнтів із ХМЛ мають філадельфійську хромосому (Ph+), що виникає в результаті реципроктної транслокації t(9,22)(q34,q11) [80, 122].**

 У розвитку ХМЛ виділяють три стадії: хронічну, стадію акселерації і гостру (термінальну) [2, 11, 87].

Фаза акселерації розглядається як друга стадія хвороби, при якій прогноз завжди несприятливий [112, 122, 195]. Поява додаткових хромосомних аберацій (трисомія 8 зі змінами 17 хромосоми, extra Ph-хромосома [33]) у процесі лікування ХМЛ свідчить про клональну еволюцію, тобто про прогресування захворювання. До початку застосування сучасних методів лікування ХМЛ прогноз захворювання був несприятливим: медіана виживання становила 3 роки, і тільки 5% пацієнтів переживали 5-річний рубіж. У теперішній час медіана виживання хворих досягає 60 - 65 місяців.

Хіміотерапія традиційно займає одне з важливих місць у терапії ХМЛ [104, 175]. У сучасних протоколах лікування ХМЛ існують дві концепції: одна пов'язана зі спробами максимального знищення пухлини, а метою іншої є тактика первинного стримування пухлинного росту й максимальне подовження моноклонової хронічної фази ХМЛ. Для здійснення максимальної ерадикації пухлини в пацієнтів із ХМЛ у хронічній стадії захворювання початі спроби використання інтенсивних режимів ХТ, які застосовують для лікування гострих лейкемій. За допомогою високодозової ХТ вдалося зменшити Ph-позитивний клон клітин в 70% пацієнтів, а в окремих осіб - домогтися повної, але короткої (6 - 8 місяців) цитогенетичної ремісії [1, 10].

Величезним досягненням у терапії ХМЛ була розробка специфічного інгібітору bcr/abl тирозин-кінази – STI571 (іматиніб, глівек), впровадження якого в клінічну практику дозволило домогтися в пацієнтів, рефрактерних до інтерферонотерапії, цитогенетичної відповіді [87, 95, 157]. Впровадження в клінічну практику рекомбінантного інтерферону й інгібітору тирозин-кінази (глівека) сприяло значному подовженню хронічної (моноклонової) стадії захворювання. Проте, на певному етапі еволюції ХМЛ захворювання неухильно прогресує й переходить у фазу акселерації, а потім й у термінальну (поліклонову) стадію. Застосування ж глівеку в прогресуючих стадіях ХМЛ обмежено розвитком резистентності до препарату [117].

Радикальним методом лікування є проведення алогенної трансплантації кісткового мозку у пацієнтів ХМЛ у фазі акселерації, однак дотепер результати її в цій фазі залишаються невтішними [154, 164]. При застосуванні глівеку в пацієнтів із ХМЛ у фазі акселерації повну гематологічну відповідь спостерігали більш ніж в 34% пацієнтів, а велика й повна цитогенетичні відповіді були досягнуті в 24% й 17% пацієнтів відповідно [160] з 4-річною виживаністю – у половини пацієнтів [185]. Незважаючи на те, що використання глівеку сприяє розвитку позитивної відповіді, однак дотепер не відбулося широкого впровадження даного виду терапії в клінічну практику [185].

Залишаються невивченими можливості застосування різних видів цитостатичної терапії [2]. Існують тільки поодинокі дослідження, присвячені застосуванню в пацієнтів із ХМЛ у стадії акселерації рІФН [162, 184], не вирішені питання про дози рекомбінантного інтерферону.

Дотепер ні в закордонній, ні у вітчизняній літературі немає узагальнюючих робіт, у яких знайшли б відбиття відомості про застосування інтерлейкіну-2 у комплексній терапії ХМЛ у стадії акселерації.

Тому вивчення можливості застосування цитокінів у комплексі із цитостатичними препаратами в пацієнтів ХМЛ у стадії акселерації є актуальною для клінічної гематології проблемою, рішення якої дозволить подовжити не тільки тривалість фази акселерації, але й повернути пацієнта в хронічну стадію захворювання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи «Вивчення особливостей перебігу клініко-гематологічних рис та фенотипу субстратних клітин у пацієнтів із мієло- та лімфопроліферативними захворюваннями», яка виконується на кафедрі гематології й трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (№ держ. реєстрації 0193U040741). Здобувач є співвиконавцем теми.

**Мета роботи.** Визначення рівня ефективністі лікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію в фазі акселерації на основі вивчення клініко-гематологічних й імунологічних особливостей перебігу захворювання за умов застосування різних видів хіміотерапії й імунохіміотерапії із включенням різних доз рекомбінантного інтерферону-альфа або рекомбінантного інтерлейкіну-2.

**Завдання дослідження:**

* Виявити клініко-гематологічні й імунологічні особливості перебігу ХМЛ в стадії акселерації.
* Вивчити вплив різних видів хіміотерапії на клінічний перебіг та гематологічні й імунологічні показники пацієнтів на ХМЛ в стадії акселерації.
* Вивчити вплив різних доз рекомбінантного інтерферону альфа в комбінації із цитостатичними препаратами на клініко-гематологічні й імунологічні показники пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації.
* Дослідити клініко-гематологічні й імунологічні особливості ХМЛ в стадії акселерації на тлі застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 у комбінації із цитостатичними препаратами.
* Оцінити переваги різних видів хіміо- та імунохіміотерапії у пацієнтів на ХМЛ в стадії акселерації.

**Об'єкт дослідження:** периферична кров і кістковий мозок хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію в стадії акселерації.

**Предмет дослідження:**.клініко-гематологічні особливості перебігу ХМЛ в стадії акселерації на тлі застосування різних режимів хіміо- та імунохіміотеапії.

**Методи дослідження**. З метою верифікації діагнозу ХМЛ використовували загальноприйняті клініко-гематологічні методи дослідження (підрахунок кількості еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів периферичної крові; вивчення лейкоцитарної формули, концентрації гемоглобіну) і спеціальні гематологічні методи (трепанобіопсію з гістологічним дослідженням трепанобіоптату, цитоморфологічне дослідження кістково-мозкового пунктату, визначення bcr/abl-гену). Поряд із загальноприйнятими клінічними методами в пацієнтів проведено комплекс імунологічних досліджень, вибір яких визначався переважно практичною спрямованістю роботи, і включав лабораторні методи, рекомендовані експертами ВООЗ: кількісну характеристику Т-, В-лімфоцитів і фагоцитуючих клітин. Показниками стану клітинного імунітету (системи Т-лімфоцитов) були відносна й абсолютна кількість CD3+, CD4+, CD8+, CD16+-лімфоцитів. Для характеристики гуморальної ланки використали визначення CD22+-клітин за допомогою моноклональних антитіл; концентрації імуноглобулінів класів IgА, IgG, IgМ методом радіальної імунодифузії, рівня циркулюючих імунних комплексів методом преципітації в розчині поліетиленгліколю з мол. масою 6000. Стан фагоцитарної системи оцінювали кількістю клітин, які активно фагоцитують мікроорганізми, показниками інтенсивності й завершеності фагоцитозу. По мірі необхідності використовували інструментальні методи дослідження, у тому числі ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Достовірність отриманих даних і розходжень між групами оцінювали за допомогою методів варіаційної й непараметричної статистики.

**Наукова новизна отриманих результатів**. На основі аналізу результатів досліджень виявлено комплекс клінічних і гематологічних порушень, що характеризують перебіг фази акселерації ХМЛ. Охарактеризовано імунологічні порушення в пацієнтів на ХМЛ в стадії акселерації, що проявлялися розвитком глибокого імунодефіциту ще до початку хіміотерапії, а також пов'язані з імуносупресивною дією цитостатичних препаратів. Уперше охарактеризовано клініко-імунологічний стан пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації під впливом різних видів хіміотерапії – від режимів із помірною токсичністю до інтенсивних режимів хіміотерапії.

Надана детальна охарактеристика змінам клінічних й імунологічних особливостей перебігу ХМЛ в стадії акселерації при лікуванні різними дозами рекомбінантного інтерферону-альфа. Доведена відсутність достовірних змін клініко-імунологічних параметрів при використанні малих і середніх доз рекомбінантного інтерферону-альфа, на підставі чого доведено перевагу використання малих доз препарату.

Уперше виявлені особливості дії рекомбінантного інтерлейкіну-2 на склад периферичної крові й кісткового мозку при проведенні індукційних і консолідуючих курсів імунохіміотерапії. Встановлено особливості розвитку мієлодепресії кісткового мозку при використанні інтерлейкіну-2, які проявляються в тривалій нейтропенії, наявністю двох піків зниження абсолютної кількості нейтрофілів нижче 0,7×109/л і відсутності при цьому епізодів фебрільної нейтропенії та значному зниженні частоти різних інфекційно-запальних ускладнень. Показано, що при ХМЛ у стадії акселерації включення рекомбінантного інтерлейкіну-2 у комплексну терапію сприяє нормалізації дисбалансу Т-хелперів, Т-супресорів і збільшенню кількості природних кілерних лімфоцитів.

Уперше показано, що частота досягнення гематологічної ремісії й тривалість її залежать від інтенсифікації хіміотерапії й включення в протоколи терапії рекомбінантних цитокінів (інтерферону й рекомбінантного інтерлейкіну -2).

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в тому, що на основі аналізу проведених досліджень встановлені клініко-імунологічні особливості перебігу ХМЛ під впливом різних видів хіміо- та імунохіміотерапії. Впроваджено в гематологічну практику застосування малих доз рекомбінантного інтерферону й ІЛ-2 у комплексі із цитостатичними препаратами для лікування пацієнтів на ХМЛ в стадії акселерації. Доведено**,** що включення в комплекс терапії рекомбінантного інтерферону й інтерлейкіну-2 значно підвищує частоту досягнення ремісії й сприяє подовженню ремісії.

Результати дисертації впроваджені в педагогічний процес кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика та роботу клінік Головного військового госпіталю Міністерства оборони України, гематологічних відділень інших закладів МОЗ України, у тому числі й в роботу гематологічного відділення Київського обласного онкологічного диспансеру.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, проведено вивчення архівних документів та клінічне обстеження хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію в стадії акселерації, виконано статистичну обробку отриманих даних, написано всі розділи дисертації. Спільно з науковим керівником сформульована мета та завдання дослідження, визначені методи дослідження, проведено аналіз і узагальнення отриманих результатів, обгрунтовано висновки, забезпечено їх впровадженя в клінічну практику і педагогічний процес.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень були апробовані на: ІV з’їзді гематологів та трансфузіологів України (2001 р., м. Київ), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Онкологія-XXI” (2003 р., м. Київ), Третій міжнародній науково-практичній школі-семінарі з гематології та трансфузіології «Актуальні питання практичної гематології» (2004р., м. Київ), науково-практичній конференції із міжнародною участью «Імунотерапія пухлин лімфоїдної та кровотворної тканин» (2004 р., м. Київ), Російській науково-практичній конференції «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (2004 р., м. Санкт-Петербург), науково-практичній конференції, присвяченій 5-річчю «Українського журналу гематології та трансфузіології». «Гематологія та трансфузіологія: фундаментальні та прикладні питання» (2005 р., м. Київ), науково-практичній конференції, присвяченій 40-річчю відділення гематології КОКД «Актуальні питання практичної гематології» (2006 р., м. Київ), науково-практичній конференції «Супровідна терапія онкогематологічних захворювань» (2006 р., м. Судак, АР Крим), на засіданнях терапевтичного та гематологічного товариств (1999 – 2007 рр.).

**ВИСНОВКИ**

* У дисертації обґрунтовано нове рішення наукової проблеми, що полягає в підвищенні ефективності лікування ХМЛ в стадії акселерації. На підставі вивчення клінічних, гематологічних й імунологічних особливостей перебігу ХМЛ в стадії акселерації обґрунтовано застосування різних видів ХТ й ІХТ із включенням рекомбінантних ІФН-альфа та ІЛ-2.
* Фаза акселерації ХМЛ характеризується глибокими порушеннями імунологічної реактивності організму, які проявляються пригніченням фагоцитозу, дисбалансом антитілоутворення за рахунок підвищеної продукції IgМ, підвищенням концентрації ЦІК, значним Т-залежним імунодефіцитом, зниженням кількості натуральних кілерних лімфоцитів.
* Вплив ХТ на імунологічну реактивність пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації проявляється в переважному пригніченні параметрів фагоцитарної реакції нейтрофілів і збільшенні Т-клітинної ланки імунітету й супроводжується значним зниженням кількості натуральних кілерних лімфоцитів.
* Інтенсифікація режимів ХТ сприяє збільшенню частоти досягнення гематологічних ремісій і подовженню її тривалості. Після застосування схем «6-меркптопурин+метотрексат», «цитозар+ доксорубіцин», «цитозар+мітоксантрон» загальна відповідь досягнута в 30%, 63% і 89% хворих із тривалістю ремісії до 4 місяців, 6 – 8 місяців і 6 – 9,5 місяців відповідно.
* Застосування рІФН-альфа в пацієнтів із ХМЛ стадії акселерації сприяло поліпшенню клініко-гематологічних показників і корекції порушень імунологічної реактивності. Після застосування рІФН загальна відповідь досягнута у більшості хворих із тривалістю ремісії до 12 – 15,8 місяця.
* Застосування рІЛ-2 у пацієнтів із ХМЛ в стадії акселерації сприяє поліпшенню клініко-гематологічних показників і корекції порушень фагоцитарної ланки імунологічної реактивності та значному підвищенню кількості натуральних кілерних лімфоцитів.
* Особливістю перебігу постіндукційного періоду при застосуванні ІЛ-2 у хворих на ХМЛ в стадії акселерації є тривалість нейтропенії до 49 днів і наявність двох піків зниження рівня нейтрофілів (нижче 0,7×109/л), що реєструється на 21-й й 42-й дні після закінчення терапії. Тривала нейтропенія на фоні застосування ІЛ-2 не супроводжується епізодами фебрильної нейтропенії та інфекційно-запальними ускладненнями.
* Після завершення ІХТ із включенням ІЛ-2 загальна відповідь досягнута у більшості хворих. Використання в комплексній терапії ІЛ-2 сприяє збільшенню тривалості гематологічної та часткової гематологічної ремісій до 19,8 – 27,8 місяця.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицин О.А. Лечение хронического миелолейкоза. – СПб.: Лека, 1999. – 151 с.

2. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицин О.А*.* Хронический миелолейкоз. – СПб.: Специальная литература, 1998. – 464 с.

3. Абдулкадыров К.М., Гусева С.А. Клинико-иммунологический эффект Т-активина при хроническом миелолейкозе // Гематология и трансфузиология. – 1994. – № 5. – С. 19 – 22.

4. Большой цитогенетический ответ у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии интерфероном-α / Туркина А.Г., Щербинина Л.А., Соколова М.А. и др. // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 8-10 июня 2004 года). – Санкт-Петербург. – 2004. – С. 61 – 62.

5. Боровиков В.А. STATISTIKA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.

6. Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. Цитокины // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 4. – С. 45 – 48.

7. Використання прогностичних ознак при хронічному мієлолейкозі для призначення адекватної терапії / Мнишенко В.М., Третяк Н.М., Коваль А.І. та ін. // Гематологія і переливання крові: Міжвідомчий збірник № 30. – К.: Нора-Принт, 2001. – С. 74.

**8. Вільнорадикальне оксинення ліпідів у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію / Аношина М.Ю., Третяк Н.М., Коваль А.І. та ін. // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – №3(5). – С. 29 – 34.**

9. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – К.: Наукова думка, 1998. – 320 с.

10. Волкова М.А. Хронический миелолейкоз // Клиническая онкогематология. – М.: Медицина. – 2001. – С. 237 – 262.

11. Волкова С.А., Ковалишена О.В., Прыткова М.В. Хронический миелолейкоз у пациентов старших возрастных групп // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 8 – 10 июня 2004 года). – Санкт-Петербург. – 2004. – С. 15 – 16.

12. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных // Онкология. – 2000. – № 1. – С. 16 – 20.

13. Гусева С.А. Роль нейтрофильного звена фагоцитоза в патогенезе гнойно-воспалительных осложнений хронического миелолейкоза // Врачебное дело. – 1995. – № 3–4. – С. 81 – 84.

14. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемии – К.: Логос, 2004. – 405 c.

15. Гусева С.А., Курищук К.В. Клинико-иммунологические аспекты использования Ронколейкина (интерлейкина-2) в клинической практике. – К.: Логос, 2002. – 66 с.

16. Гусева С.А., Телегеев Г.Д., Топольницкий В.С. Реальдирон (альфа-интерферон): возможности применения в гематологической и инфекционной клинике. – К.: Логос, 2002. – 278 с.

17. Ефективність сучасної хіміотерапії у хворих на ХМЛ в залежності від групи ризику / Мнишенко В.М., Третяк Н.М., Коваль А.І. та ін. // Матеріали XIV з’їзду терапевтів України, Київ, 22 – 25 вересня 1998 року. – Київ. – 1998. – С. 140.

18. Застосування імуноглобуліну для внутришньовенного введеня (ІГВВ) у дітей з гострими лейкеміями / Бебешко В.Г., Бруслова К.М., Чумак А.А. та ін. // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – № 2(5). – С. 16 – 20.

19. Захворюванність на хронічну мієлоїдну лейкемію та смертність від цієї недуги на теренах Івано-Франківської та Рівненської областей. Гематологія і трансфузіологія: фундаментальні та прикладні питання / Виговська Я.І., Лукавецький Л.М., Мазурок А.А., Цяпка О.М., Масляк З.В. // Українскьй журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – №4 (додатковий). – С. 26.

20. Змушко Е.И., Белозёров Е.С., Митин Ю.А. Клиничес­кая иммунология. – СПб.: Питер, 2001. – 576 с.

21. Ингибитор тирозинкиназ STI 571 в терапии Ph-позитивных лейкемий / Телегеев Г.Д., Гусева С. А., Дубровская А.Н., Дыбков М.В. // Український журнал гематології та трансфузіології.– 2001.– № 3.– С. 14 – 20.

22. Использование малых доз рекомбинантного интерферона-альфа (реальдирона) в терапии Ph-позитивного хронического миелолейкоза (ХМЛ) / Мачюлайтене Е.Р., Сологуб Г.Н., Михайлова И.А., Павлова В.А. // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 6 – 8 июня 2000 года). – Санкт-Петербург. – 2000. – С. 18.

23. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И.Козинца, В.А.Макарова. – М., Триада-Х, 1997. – 480 с.

24. Исследование экспрессии антигена CD95 (fas/apo-1), опосредующего апоптоз, с помощью моноклональных антител ICO-160 при гемобластозах / Полосухина Е.Р., Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. и др. // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 4. – С. 29 – 33.

25. К вопросу о механизме действия интерферона-альфа (IFN-α) у больных хроническим миелолейкозом / Кумас С.М., Семенова Е.А., Туркина А.Г. и др. // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 6 – 8 июня 2000 года). – Санкт-Петербург. – 2000. – С. 113 – 114.

26. Клінічна апробація вітчизняного препарату “Імуноглобулін людини нормальний для внутришньовенного введения” у лікуванні патологічних станів дітей із захворюваннями системи крові / Дроздова В.Д., Перехрестенко П.М., Кирєєва С.С. та ін. // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2002. – № 3. – С. 19 – 27.

27. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая эффектив­ность, иммунокорригирующая и клиническая эффек­тивность. – СПб.: изд-во. СПб ун-та, 2002. – 86 с.

28. Кудрявец Ю.И., Воронцова А.Л. К стратегии использования интерферона в антиметаститической терапии: усиление лафероном индукции апоптоза в опухолевых клетках // Лаферон в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань / Под. ред. Воронцова А.Л., Вовк А.Д., Лукач Е.В. – Рівне, 1996. – С. 22 – 27.

29. Лисенко Д.А., Гордієнко А.І., Ісакова Л.М. Експресія антигену CD95 на клітинах периферичної крові у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію // Гематологія і переливання крові: Міжвідомчий збірник № 32. – К., 2004. – С. 54 – 59.

30. Лисенко Д.А., Гордієнко А.І., Ісакова Л.М. Імунний статус та рівень експресії антигену CD95 на клітинах крові хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію при поліхіміотерапії та наступному застосуванні імунотропних препаратів // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2002. – № 4. – С. 29 – 33.

31. Лікувальна тактика при хронічній мієлоїдній лейкемії. Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини / Масляк З.В., Котлярчук К.Б., Лукавецкий Л.М., Мазурок А.А., Дяків Г.Л. // Матеріали науково-практичної конференції, присвячені 65-річчю заснування Інституту патології крові та трансфузійної медицини АМН України. Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – №5 (додатковий). – С. 25 – 26.

32. Лікування хворих на гострі та хронічниі лейкеміїї із інфекційно-запальними ускладненнями із застосуванням імуноглобуліну людини нормального для внутришньовенного введения / Третяк Н.М., Горяінова Н.В., Басова О.В. та ін. // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2004.- № 1. – С. 19 – 23.

33. Лук’янова А.С., Римар М.М., Котлярчук К.Б. Додаткові хромосомні аномалії у хворих на хронічну мїєлоїдну лейкемію та їх прогностичне і діагностичне значення. Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини // Матеріали науково-практичної конференції, присвячені 65-річчю заснування Інституту патології крові та трансфузійної медицини АМН України. Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – №5 (додатковий). – С. 24.

34. Малые дозы препаратов α-интерферона в лечении больных хроническим миелолейкозом / Абдулкадыров К.М., Удальева В.Ю., Рукавицин О.А., Бессмельцев С.С. // Терапевтический архив. – 2000. – № 7. – С. 22.

35. Медведєва І.М., Медведєв В.М., Грушко А.Н. Оцінка функціонального стану нейтрофільних гранулоцитів у хворих на хронічні мієлопроліферативні захворювання. Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини // Матеріали науково-практичної конференції, присвячені 65-річчю заснування Інституту патології крові та трансфузійної медицини АМН України. Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – №5 (додатковий). – С. 27 – 28.

36. Мельник А.А. Референтные значения лабораторных показателей у детей и взрослых – К.: Книга плюс, 2000. – 118 с.

37. Мікотичні ускладнення у хворих на гостру та хронічну лейкемії / Федоровська О.О., Третяк Н.М., Немировська А.П. та ін. // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2003. – № 1. – С. 17 – 20.

38. Молчанов О.Е. Особенности дозовых режимов рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 при лечении диссеминированных форм злокачественных новообразований // Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии. Материалы симпозиума на VII Всероссийском научном форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». – Санкт-Петербург. – 2003. – C. 53 – 54.

39. Молчанов О.Е., Карелин М.И., Жаринов Г.М. Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 в онкологии // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 3. – С. 38 – 47.

40. Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Иммунотерапия при злокачественных новообразованиях. – М.: Медицина, 2002. – 160 с.

41. Новые тенденции в лечении хронических миелопролиферативных заболеваний, протекающих с экстремальным тромбоцитозом / Хорошко Н.Д., Цветаева Н.В., С.В.Туркина А.Г. и др. // Гематология и трансфузиология. – 2001. – № 3. – С. 35 – 38.

42. Опыт использования рекомбинантного интерлейкина-2 при хронических лимфопролиферативных заболеваниях / Гусева С.А., Мачило В.М., Гартовская И.Р. и др. // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – № 2. – С. 21 – 27.

43. Опыт применения интерлейкина-2 в терапии рецидивов острых миелобластных лейкемий / Гусева С.А., Гартовская И.Р., Стельмах И.А. и др. // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – № 4. – С. 26 – 32.

44. Опыт применения интерлейкина-2 и лимфокинактивированных клеток-киллеров в терапии онкогематологических заболеваний у детей / Киселевский М.В., Казанова Г.В., Варфоломеева С.Р. и др. // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 56 – 59.

45. Основы иммунокоррекции. Иммунотропные препара­ты / Под ред. Столярова И.Д. – СПб.: Сотис, 1999. – 48 с.

46. Петухов В.И. Роль Fas-опосредованного апоптоза в реализации противоопухолевого эффекта α-интерферона при хроническом миелолейкозе // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 4.– С. 29 – 33.

47. Петухов В.И., Строжа И.Л. Альфа-интерферон в онкогематологии. – Рига: Мадрис, 2001. – 143 с.

48. Попович А.М. Иммунотерапия в онкологии // Справочник по иммунотерапии / Под ред. Симбирцева А.С. – СПб.: Диалог, 2002. – С. 335 –352.

49. Прогностические факторы эффективности терапии гливеком больных хроническим миелолейкозом: обзор литературы и собственные наблюдения / Ломаиа Е.К., Огородникова Ю.С., Мартынкевич И.С. и др. // Вестник гематологии. – 2005. – № 1. – С. 14 – 21.

50. Профілактика інфекційних ускладнень у дітей з гострими лейкеміями (ГЛЛ) із застосуванням імуноглобуліну для внутришньовенного введенния / Бруслова К.М., Кучер О.В., Яцемирский С.М. та ін. // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2004. – № 3(4). – С. 35 – 38.

51. Результати застосування препаратів інтерферону альфа у хворих на Ph’-позитивну хронічну мієлоїдну лекемію / Масляк З.В., Лукавецький Л.М., Котлярчук К.Б., Лозинська М.Р., Лук’янова А.С., Мазурок А.А., Даниш О.Й. // Гематологія і трансфузіологія: фундаментальні та прикладні питання. Матеріали науково-практичної конференції, Київ, 13 – 14 жовнтя 2005 року. Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – №4 (додатковий). – С. 51 – 53.

52. Результаты лечения взрослых больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) препаратами интерферона-альфа / Волкова С.А., Евдокимова Н.М., Самойлова О.С. и др. // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 6 – 8 июня 2000 года). – Санкт-Петербург. – 2000. – С. 93 – 94.

53. Рукавицин О.А. Роль иммунотерапии в лечении больных заболеваниями крови // Вопросы онкологии. – 2002. – № 2. – С. 186 – 192.

54. Рукавицин О.А., Удальева В.Ю. Эффективность изолированного и сочетанного использования сниженных доз альфа-интерферона в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ) // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 6 – 8 июня 2000 года). – Санкт-Петербург. – 2000. – С. 137.

55. Сачивко Н.В., Жаврид Э.А., Дубровский А.Ч. Возможности повышения эффективности лечения больных неходжкинскими лимфомами интерлейкином-2 // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – № 4 (додатковий). – С. 64 – 65.

56. Современные тенденции иммунотерапии злокачествен­ных опухолей / Молчанов О.Е., Попова И.А., Козлов В.К., Карелин М.И. – СПб.: изд-во СПб. ун-та, 2001.– 85 с.

57. Сочетанное применение Ронколейкина и Беталейкина в иммунотерапии онкологических заболе­ваний / Попович A.M., Смирнов М.Н., Симбирцев А.С., Каре­лин М.И. – Медицинская иммунология. – 1999. – № 3-4. – С. 129 – 130.

58. Спонтанная экспрессия антигена CD95 и протоонкогена BCL-2 на лимфоцитах периферической крови больных хронической миелоидной лейкемией / Гордиенко А.И., Исакова Л.М., Дранник Г.Н. и др. // Гематологія і переливання крові. Міжвідомчий збірник. – К.: б.в., 2004. – С. 25 – 32.

59. Таксономическая структура возбудителей инфекции в онкологической практике / Дмитриева Н.В., Смолянская А.З., Петухова И.Н. и др. // Современная онкология. – 2001. – № 3. – С. 93 – 96.

60. Телегеев Г.Д., Колийчук А.Н., Дыбков М.В. Роль белка Bcr/Abl в лейкозогенезе // Экспериментальная онкология. – 1999. – № 21. – С. 182 – 194.

61. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов : Пер. с англ. / Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.

62. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении онколгематологических больных / Моисеев С.И., Запреева И.М., Нуйя М.Л. и др. // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 8 – 10 июня 2004 года). – Санкт-Петербург. – 2004. – С. 46 – 47.

63. Третяк Н.М., Коваль А.І., Мнишенко В.М. Хронічна мієлоїдна лейкемія – патогенез та сучасні підходи до лікування. Результати ефективності та переносимості препарату “Еберон альфа Р” (інтерферон людини рекомбінантний альфа 2b) для внутрішньм’язового введення, виробництва центру генної інженерії і біотехнології на національного центру біопрепаратів (Куба) при лікуванні хворих на ХМЛ у хронічній стадії // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – № 3(5). – С. 46 – 51.

64. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза и терапии хронического миелолейкоза // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 6 – 8 июня 2000 года). – Санкт-Петербург. – 2000. – С. 60 – 66.

65. Усиление экспрессии опухолевоассоциированного антигена PRAME как один из возможных механизмов противоопухолевого действия препаратов a2-интерферона при хроническом миелолейкозе / Абраменко И.В., Белоус Н.И., Кудрявец Ю.И. и др. // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2005. – №4 (додатковий). – С. 13 – 14.

66. Хронический миелолейкоз: успехи современного лечения и перспективы / Хорошко Н.Д., Туркина А.Г., Кузнецов С.В. и др. // Гематология и трансфузиология. – 2001. – № 4. – С. 3 – 8.

67. A 10-year median follow-up study after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in chronic phase from HLA-identical sibling donors / Robin M., Guardiola P., Devergie A. et al. // Leukemia. – 2005. – Vol. 19. – P. 1613 – 1620.

68. A long-term follow-up of a randomized trial comparing interferon-β with busulfan for chronic myelogenous leukemia / Ohnishi K., Tomonagu M., Kamada N. et al. // Leuk. Res. – 1998. – Vol. 22. – P. 779.

69. A phase I clinical trial of recombinant interleukin 2 following high dose chemoradiotherapy for haematological malignancy: applicability to the elimination of residual disease / Gottlieb D. J., Brenner M. K., Heslop H. E. et al. // Br. J. Cancer. – 1999. – Vol. 60. – P. 610 – 615.

70. A phase I study of Tipifarnib in combination with Imatinib Mesylate for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who failed IM therapy [abstract no 1011] / Cortes J., Garcia-Manero G., O’Brien S. et al. // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 289a.

71. A phase I trial of humanized monoclonal antibody HuM195 (anti-CD33) with low-dose interleukin 2 in acute myelogenous leukemia / Kossman S. E., Scheinberg D. A., Jurcic J. G. et al. // Clin. Cancer Res. – 1999. – Vol. 5. – P. 2748 – 2755.

72. A phase II trial of interleukin-2 in myelodysplastic syndrome / Nand S., Stock W., Stiff P. et al. // Br. J. Haematol. – 1998. – Vol. 101. – P. 205 – 212.

73. A pilot study of interleukin-2 for adult patients with acute myelogenouse leukemia in first complete remission / Cortes J. E., Kantarjian H. M., O’Brien S. et al. // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P. 1506.

74. A randomized study of interferon-α versus interferon-α and low dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukaemia. For the Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia / Baccarani M., Rosti G., de Vito A. et al. // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 1527 – 1535.

75. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia / Soverini S., Martinelli G., Rosti G. et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 4100 – 4109.

**76. Accelerated chemically induced tumor development mediated by CD4+CD25+ regulatory T cells in wild-type hosts /** **Nishikawa H., Kato T., Tawara I. Et al. *//*** Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – **2005.** – **Vol. 102.** – **P. 9253** – **9257.**

77. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukaemia in the era of imatinib: a retrospective multicentre study / Bornhauser M., Kroger N., Schwerdtfeger R. et al. // Eur. J. Haematol. – 2006. – Vol. 76. – P. 9– 17.
78. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long term data and current results: an analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) / Gratwohl A., Brand R., Apperley J. et al. // Haematologica. – 2006. – Vol. 91. – P. 513 – 521.

79. Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of JAK 2 / Kralovics R., Teo S. S., Buser A. S., Brutsche M. et al. // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 10. – P. 3374 – 3376.

80. BCR rearrangement-negative chronic myelogenous leukemia revisited / Kurzrock R., Bueso-Ramos C. E., Kantarjian H. et al. // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19, № 11. – P. 2915 – 2926.

81. BCR/ABL expression levels determine the rate of development of resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia / Barnes D.J., Palaiologou D., Panousopoulou E. et al. // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65. – P. 8912 – 8919.

82. BCR/ABL-negative primitive progenitors suitable for transplantation can be selected from marrow of most early-chronic phase but not accelerated-phase chronic myelogenous leukemia / Verfaillie C. M., Bhatia R., Miller W. et al. // Blood. – 1996. – Vol. 87. – P. 4770 – 4779.

83. BCR/ABL-negative progenitors are enriched in the adherent fraction of CD34+ cells circulating in the blood ofchronic phase chronic myeloid leukemia patienrs / Grand F. H., Marley S. B., Chase A. et al. // Leukemia. – 1997. – Vol. 11. – P. 1486 – 1496.

84. Biological properties of recombinant alpha-interferon: 40 anniversary of the discovery of interferons / Pffefer L. M., Dinarello C. A., Herberman R. B. et al. // Cancer Res. – 1998. – Vol. 58. – P. 1289 – 2499.

85. Bukowski R.Natural history and metastatic RC // Cancer. – 1999. – Vol. 80. – P. 1198 – 1220.

**86. CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes in malignant pleural effusion /** **Chen Y.Q., Shi H.Z., Qin X.J. Et al. //** Am. J. Respir. Cri.t Care Med. – **2005.** – **Vol. 172.** – **P. 1434** – **1439.**

87. Chronic myelogenous leukemia / Druker B. J., Sawyers C. L., Capdeville R. et al. // Hematology. – 2001. – P. 87 – 112.

**88. Chronic myelogenous leukemia shapes host immunity by selective deletion of high-avidity leukemia-specific T cells /****Molldrem J.J., Lee P.P., Kant S. et al.//** J .Clin. Invest. –2003. – Vol. **111.** – **P.** 639 – 647.

89. Chronic myeloid leukaemia and snterferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders / Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 3074 – 3081.

90. Clinical and immunologic effects of prolonged infusion of low-dose recombinant interleukin-2 after autologous and T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation / Soiffer R. J., Murray C., Cochran K. et al.// Blood. – 1995. – Vol. 79. – P. 517 – 526.

91. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia / Talpaz M., Kantarjian H. M., McCredie K. B. et al. // Blood. – 1997. – Vol. 69. – P. 1280 – 1288.

92. Clonal aberrations in Philadelphia chromosome negative hematopoiesis in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib or interferon alpha / Bacher U., Hochhaus A., Berger U., et al. // Leukemia. – 2005. – Vol. 19. – P.460 – 463.
93. Combined interferon-alfa and low dose cytosine arabinoside (Ara-C) for Ph+ chronic phase myeloid leukemia / Silver R. T., Szatrowski T. P., Peterson B. et al. // Blood. – 2006. – Vol. 98, № 10. – Р. 638а.

94. Comparison of chromosome banding analysis, interphase and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases / Schoch C., Schnittger S., Bursch S. et al. // Leukemia. – 2002. – Vol. 16. – P. 53 – 59.

95. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia with exellent long-term prognosis / Kantarjian H., O’Brien S., Cortes J. E. et al. // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 1033 – 1041.

**96. Cutting edge: TLR4 activation mediates liver ischemia/reperfusion inflammatory response via IFN regulatory factor 3-dependent MyD88-independent pathway / Zhai Y., Shen X.D., O'Connell R. et al. //** J. Immunol. – **2004.** – **Vol. 173.** – **P. 7115** – **7119.**

97. Cyronic myeloproliferative disorders / Spivak J.L., Barosi G., Tognoni G., Barbui T. et al. // Hematology. – 2003. – Vol. 1. – P. 200 – 204.

98. Cytotoxic T cells specifically induce Fas on target cells, thereby facilitating exocytosis-independent induction of apoptosis / Simon M. M., Waring P., Lobigs M. et al. // J. Immunol. – 2000. – Vol. 165. – P. 3663 – 3672.

99. Dan S., Naito M., Tsuruo T. Selective induction of apoptosis in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia cells by an inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase CGP57148. // Cell Death Differ. – 1998. – Vol. 5. – P. 710 – 715.

100. Deininger M. W., Goldman J. M., Melo J. V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. // Blood. – 2000. – Vol. 96. – P. 3343 – 3356.

101. Detection of the activating JAK2 V627F mutation in paraffin-embedded trephine bone marrow biopsies of patients with chronic myeloproliferative diseases / Horn T., Kremer M., Dechow T., Pfeifer W. M. et al. // J. Mol. Diagn. – 2006. – Vol. 8, №3. – P. 299 – 304.

102. Distinct clinical and laboratory activity of two recombinant interleukin-2 preparations / Hank J. A., Surfus J., Gan J. et al. // Clin. Cancer Res. – 1999. – Vol. 5, №2. – P. 281 – 289.

**103. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation / Hoffmann P., Ermann J., Edinger M. et al. //** J. Exp. Med **.** – **2002.** – **Vol. 196.** – **P. 389** – **399.**

104. Drug therapy of chronic myeloid leukemia / Hochhaus A., Berger M., Reiter E. et al. // Med. Klin. (Munich). – 2002. – Vol. 97(suppl 1). – P. 7 – 15.

105. Dual tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia / Martinelli G., Soverini S., Rosti G. et al. // Leukemia. – 2005. – Vol. 19. – P. 1872 – 1879.

106. Dynamics of BCR-ABL mRNA expression in first-line therapy of chronic myelogenous leukemia patients with imatinib or interferon alpha/ara-C / Muller M.C., Gattermann N., Lahaye T. et al. // Leukemia. – 2003. – Vol. 17. – P. 2392 – 2400.
107. Dynamics of chronic myeloid leukaemia / Michor F., Hughes T.P., Iwasa Y. et al. // Nature. – 2005. – Vol. 435. – P. 1267 – 1270.

108. Early treatment decisions interferon-alfa therapy in early chronic-phase chronic myelogenous leukemia / Sacchi S., Kantarjian H. M., Smith T. L. et al. // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16, №3. – P. 882 – 889.

109. Eaves C., Cashman J., Eaves A. Defective regulation of leukemic hemopoisis in chronic myeloid leukemia // Leuk. Res. – 1998. – Vol. 22. – P. 1085 – 1093.

110. Effect of short-term interferon therapy on the outcome of subsequent HLA-identical sibling marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: an analysis from the international bone marrow transplant registry / Giralt S., Szydlo R., Goldman J. M. et al. // Blood. – 2000. – Vol. 95, №2. – P. 410 – 415.

111. Effects of imatinib and interferon on primitive chronic myeloid leukaemia progenitors / Angstreich G.R., Matsui W., Huff C.A. et al. // Br J Haematol. – 2005. – Vol. 130. – P. 373 – 381.

112. Enright H., McGlave P. Chronic myelogenous leukemia // Hematology Basic Principles and Practice. Hoffman R., Benz E. J., Shatti S. J. et al. – Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2000. – P. 1155 – 1171.

113. Extended continuous infusion low-dose recombinant interleukin-2 in advanced cancer: prolonged immunomodulation without significant toxicity / Caligiuri M. A., Murray C., Soiffer R. J. et al. // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 9. – P. 2110 – 2119.

114. Five year follow-up results of a phase II trial in patients with late chronic phase chronic myeloid leukemia treated with Imatinib who are refractory/intolerant / Gambacorti C., Talpaz M., Sawyers C. et al. // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 317a.

115. Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon alfa / Mahon F. X., Delbrel X., Cony-Makhoul P. et al. // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 214 – 220.

116. For the Late Effect Working Party of the European Group foe Blood and Marrow Transplantation. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation / Socie G., Salooja N., Cohen A. et al. // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 3373 – 3385.

117. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase, accelerated phase, or blast crisis chronic myeloid leukemia treated with Imatinib in three large phase II trials / Silver R.T., Talpaz M., Sawyers C.L. et al. // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 11a.

118. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia / Huges T. P., Kaeda J., Branford S. et al. // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349, №15. – P. 1423 – 143.

119. Gasser S., Orsulic S., Brown E.J., Raulet D.H. **The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor //** Nature. –2005. – Vol. **436.** – **P.** 1186 – 1190.

120. Goldman J. M. Chronic myeloid leukemia – still a few questions // Exp. Hematol. – 2004. – Vol. 32. – P. 2 – 10.

121. Goldman J. M., Marin D. Management decisions in chronic myeloid leukemia // Seminars in Hematology. – 2003. – Vol. 40, №1. – P. 97 – 103.

122. Goldman J. M., Melo J. V. Chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349, №15. – P. 1451 – 1464.

123. Hehlmann R. **Current CML therapy: progress and dilemma //**Leukemia. –2003. – Vol. **17.** – **P.** 1010 – 1012.
124. Hehlmann R., Berger U., Hochhaus A. Chronic myeloid leukemia: a model for oncology // Ann Hematol. – 2005. – Vol. 84. – P. 487 – 497.

125. Herr I., Debatin K. Cellular stress responcse and apoptosis in cancer therapy // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 2603 – 2614.

126. Histamine and interleukin-2 in acute myelogenouse leukemia / Hellstrand K., Mellqist U., Wallhult E. et al. // Leuk. Lymph. – 1997. – Vol. 27. – P. 429 – 436.

127. Holyoake T.L. Recent advances in the molecular and cellular biology of chronic myeloid leukaemia: lessons to be learned from the laboratory // Br J Haematol. – 2001. –Vol. 113. – P. 11 – 23.

128. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study / Talpaz M., Silver R.T., Druker B.J. et al. // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 1928 – 1937.

**129. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study /** **Sawyers C.L., Hochhaus A., Feldman E. et al. //** Blood. – 2002. – Vol. **99.** – **P.** 3530 – 3539.

**130. Immune response modifiers-mode of action /** **Schiller M., Metze D., Luger T.A. Et al.//** Exp. Dermatol. –**2006.** – **Vol. 15.** – **P. 331** – **341.**

**131. Immune responses to p53 in patients with cancer: enrichment in tetramer+ p53 peptide-specific T cells and regulatory T cells at tumor sites /** **Albers A.E., Ferris R.L., Kim G.G. Et al.//**Cancer Immunol. Immunother. –**2005.** – **Vol. 54.** – **P. 1072** – **1081.**

**132. Increased expression of CD152 (CTLA-4) by normal T lymphocytes in untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia /** **Motta M., Rassenti L., Shelvin B.J. et al. //**Leukemia. – 2005. – Vol.**19.** – **P.** 1788 – 1793.

133. Intensive treatment and stem cell transplantation in chronic myelogenous leukemia: long-term follow-up / Simonsson B., Oberg G., Bjoreman M. et al. // Acta Haemat. – 2005. – Vol.113. – P. 155 – 162.

134. Interferion-alpha-induced G1 phase arrest mediated by the downregulation of G1 cyclin-assotiated kinase activities in mouse macrophages / Matsuoka M., Takahashi S., Tojo A. et al. // Blood. – 1996. – Vol. 88. – P. 539 – 546.

135. Interferon alfa overrides the deficient adhesion of chronic myeloid leukemia primitive progenitor cells to bone marrow stromal cell / Downing C., Guo A. P., Osterholz J. et al. // Blood. – 2001. – Vol. 78. – P. 499 – 505.

136. Interferon-alpha for chronic myeloid leukemia / Baccarani M., Russo D., Rosti G. et al. // Semin Hematol. – 2003. – Vol. 40. – P. 22 – 33.

137. Interferon-alpha-induced apoptosis in U266 cells is assotiated with activation of the proapoptosis BCL-2 family / Panaretakis T., Pokrovskaja K., Shoshan M. C., Grader D. // Onkogene. – 2003. – Vol. 22. – P. 4543 – 4556.

138. Interferon-gamma constitutively expressed in stromal micrienvironment of human marrow cultures mediated potent hematopoietic inhibition / Selleri C., Meceegewski J. P., Sato T., Young N. S. // Blood. – 1996. – Vol. 87, №10. – P. 4149 – 4157.

139. Interleukin-2 bolus infusion as late consolidation therapy in 2 remission of acute myeloblastic leukemia / Bergman L., Heil G., Kolbe K. et al. // Leuk. Lymph. – 1995. – Vol. 16. – P. 271 – 282.

140. Involvement of Fas-mediated apoptosis in the inhibitory effects of interferon-alpha in chronic myelogenous leukemia / Selleri C., Seto T., Del Vecchio L. et al. // Blood. – 1997. – Vol. 89. – P. 957 – 964.

141. Lack of interferon consensus sequence binding protein (ICSBP) transcripts in human myeloid leukemias / Schmidt M., Nagel S., Prola J. et al. // Blood. – 1998. – Vol. 91. – P. 22 – 29.

142. Lacotte-Thierry L., Guilhot F. Interferons and hematology // Rev. Med. Interne. - 2002. - Supple 4. - P. 481 – 488.

143. Latent myeloproliferative disorders revealed by the JAK2-V617F mutation and endogenous megakaryocytic colonies in patients with splanchnic vein trombosis / Boissinot M., Lippert E., Girodon F. Dobo I., Fouassier M., et al. // Blood. – 2006. – Vol. 108, №9. – P. 3223 – 3224.

144. Long-term follow-up of the Italian of interferon-alpha versus conventional chemotherapy in chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic myeloid leukemia // Blood. – 1998. – Vol. 92, №5. – P.1541 – 1548.

**145. MarleauA.M., Lipton J. H., RiordanN. H, IchimT. E .Therapeutic use of Aldara in chronic myeloid leukemia //** J. of Translational Medicine. – **2007.** – **Vol. 5.** – P. 1186 – 1479.

146. Mauro M. J., Druker B. J. Chronic myelogenous leukemia // Current Opinion in Oncology. – 2001. – Vol. 13. – P. 3 – 7.

147. Molecular profiling of CD34+ cells identifies low expression of CD7, along with high expression of proteinase 3 or elastase, as predictors of longer survival in patients with CML / Yong A.S., Szydlo R.M., Goldman J.M. et al. // Blood. – 2006. – Vol. 107. – P. 205 – 212.

148. Molecular response to imatinib in late chronic-phase chronic myeloid leukemia / Rosti G., Martinelli G., Bassi S. et al. // Blood. – 2004. – Vol. 103, №6. – P. 2284 – 2290.

149. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors - review and recommendations for “harmonizing” current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results / Hughes T., Deininger M., Hochhaus A., et al. // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 28 – 37.

**150. NKG2D function protects the host from tumor initiation /** Smyth M.J.,Swann J., Cretney E. et al.// J. Exp. Med. –2005. –Vol. **202.** – **P.** 583 – 588.

151. Nomura T., Sakaguchi S. **Naturally arising CD25+CD4+ regulatory *T* cells in tumor immunity //**Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2005. – Vol**. 293.** – **P.** 287 – 302.152. Normal and leukemia SCID-repopulating cells (SRC) coexist in the bone marrow and peripheral blood from CML patients in chronoc phase, wheareas leukemic SRC are detected in blast crisis / Sirard C., Lapidot T., Vormoor J. et al. // Blood. – 1996. – Vol. 87. – P. 1539 – 1646.

153. O’Dweyer M. E., Druker B. J. Status of bcr-abl tyrisine kinase inhibitor in chronic myelogenous leukaemia // Current Opinion in Oncology. – 2000. – Vol. 12. – P.594 – 597.

154. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT / Crawley C., Szydlo R., Lalancette M. et al. // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 2969 – 2976.

155. Pasare C., Medzhitov R. **Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells //** Science. – 2003. – Vol. **299.** – **P.**1033 – 1036.

156. Peggs K., Mackinnon S. Imatinib mesylate – the new gold standart for treatment of chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 34. – P. 1048 – 1050.

157. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukaemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesalate treatment / Bhatia R., Holtz M., Niu N. еt al. // Blood. – 2003. – Vol. 101, №12. – P. 4701 – 4707.

158. Phase II study of Lonafarnib (SCH66336) in combinations with Imatinib for patients with chronic myeloid leukemia after failure to Imatinib / Cortes J., O’Brien S., Verstovsek S. et al. // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 13 – 25.

159. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics / Kurzrock R., Kantarjian H., Druker B. J. et al. // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 138, №10. – P. 919 – 830.

160. Prediction of initial cytogenetic response for subsequent major and complete cytogenetic responses to imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia / Kantarjian H., Talpaz M., O’Brien S. et al. // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 2225 – 2228.

161. Randolph T.R. **Chronic myelocytic leukaemia. Part II: Approaches to and molecular monitoring of therapy //** Clin. Lab. Sci. –2005. – Vol**. 18.** – **P.**49 – 56**.**

162. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea / Hehlmann R., Berger U., Pfirrmann M. et al. // Leukemia. – 2003. – Vol. 17. – P. 1529 – 1537.

163. Randomized comparison of low-dose of versus high-dose interferon-alfa in chronic myeloid leukemia: prospective collaboration of 3 joint trials by the MRC and HOVON groups / Kluin-Nelemans H., Buck G., le Cessie S. et al. // Blood. – 2004. – Vol. 103. – P. 4408 – 4415.
164. Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia / Oehler V.G., Radich J.P., Storer B. et al. // Biol Blood Marrow Transplant. – 2005. – Vol. 11. – P. 85 – 92.

165. Ransohoff R. M. Cellular responses to interferons and other cytokines the JAK-STST paradigm // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 616 – 618.

166. Reiffers J., Goldman J. M. A prospective randomized study comparing autologous stem cell transplantation and recombinant alpha-interferon in patients with newly diagnosed chronic phase CML (EMBT working party on chronic leukemia). – London, 1994. – 15 p.

**167. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up / Lahaye T., Riehm B., Berger U. et al. //** Cancer. – 2005. – Vol. **103.** – **P.** 1659 – 1669.

168. Results of therapy with interferon alpha and cyclic combination chemotherapy in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in early chronic phase / Giles F. J., Kantarjian H., O’Brien S. et al. // Leuk. Lymph. – 2001. – Vol. 41. – P. 309 – 319.

169. Richardson M. D., Kokki M. N. Diagnosis and prevention of fungal infection in immunocompromized patients // Blood Rev. – 1999. – Vol. 4. – P. 241 – 254.

170. Risk and early cytogenetic response to imatinib and interferon in chronic myeloid leukemia / Rosti G., Trabacchi E., Bassi S. et al. // Haematologica. – 2003. – Vol. 88. – P. 256 – 259.

171. Risk factors for severe neuropsychiatric toxicity in patients receiving interferon alfa-2b and low –dose cytarabine for chronic myelogenous leukemia: analysis of Cancer and Leukemia Group B9013 / Hensley M. L., Peterson B., Silver R. T. et al. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18, №6. – P. 1301 – 1308.

172. Robak T. Interferon alpha in the treatment of chronic myelogenous leukemia // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 1998. – Vol. 46. – P. 347 – 353.

173. Rosenberg S. A. Progress in human immunology and immunotherapy // Nature. – 2001. – Vol. 411. – P. 380 – 384.

174. Saglio G., Cilloni D., Rancati F., Boano L. **Glivec and CML: a lucky date //**

J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2004. – Vol. **18.** – **P.** 246 – 251**.**

175. Sawyers C. L. Chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1330 – 1340.

176. Serum interleukin (IL)-1, IL-2, sIL-2Ra, IL-6 and thrombopoietin levels in patients with chronic myeloproliferative diseases / Panteli K.E., Hatzimichael E.C., Bouranta P.K. et al. // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 130. – P. 709.

177. Slavin S., Nagler A. Cytokine-mediated immunotherapy following autologous bone marrow transplantation in lymphoma and evidence of interleukin-2 –induced immunomodulation in allogeneic transplants // Cancer J. Sci. Am. – 1997. – Vol. 3 (suppll 1). – P. 1311 – 1336.

178. Slavin S., Nagler A. Immunotherapy in conjuction with autologous and allogeneic blood or marrow transplantation in lymphoma // Ann. Oncol. – 1998. – Vol. 9. – P. 31 – 39.

179. Steensma D. P. JAK2 V617F in myeloid disorders: molecular diagnostic techniques and their clinical utility: a paper from the 2005 Williams Beaumont Hospital Symposium on molecular pathology // Mol. Diagn. – 2006. – Vol. 8, №4. – P. 397 – 411.

180. Stimulation of T-cell cytokin production and NK-function by IL-2. IFN-α and histamine treatment during remission of non-Hodgkin’s lymphoma / Ahlberg R., MacNamara B., Anderson M. et al. // Hematology J. – 2003. – Vol. 329. – P. 336 – 341.

181. Stone R.M. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach // Oncologist. – 2004. – Vol. 9. – P. 259 – 270.

182. Strate´gies the´rapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leuce´mie mye´ loı¨de chronique [Treatment strategy and recommendations for patients with chronic myeloid leukemia] / Bories D., Devergie A. , Gardembas M., et al. // Hematologie. – 2003. – Vol. 9. – P. 497 – 512.

183. Sun E. W., Shi Y. F. Apoptosis: the quiet death silenses the immune system // Pharmacology Therapeutics. – 2001. – Vol. 92. – P. 135 – 145.

184. Supression of cytogenetic evolution with interferon alfa therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia / Cortes J., Talpaz M., O’Brien S. et al. // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16, №10. – P. 3279 – 3285.

185. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia – comparison with historic experience / Kantarjian H., Talpaz M., O’Brien S. et al*.* // Cancer. – 2005. – Vol. 103, №10. – P. 2099 – 2108.

**186. The antileukemia effect of HLA-matched NK and NK-T cells in chronic myelogenous leukemia involves NKG2D-target-cell interactions */***Sconocchia G., Lau M., Provenzano M. et al. // Blood. – 2005. – Vol.**106.** –**P.** 3666 – 3672*.*

187. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML / O’Dwyer M., Mauro M..J, Kurilik G. et al. // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 1628 – 1633.

**188. The influence of CD25+ cells on the generation of immunity to tumour cell lines in mice /** **Jones E., Golgher D., Simon A.K. Et al. *//*** Novartis Found Symp**.** –**2004.** – **Vol. 256.** – **P. 149** – **152.**

**189. Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4+ regulatory T cell function / Peng G., Guo Z., Kiniwa Y. et al. //** Science**.** – **2005.** – **Vol. 309.** – **P.1380** – **1384.**

**190. Toll-like receptor-2 modulates ventricular remodeling after myocardial infarction */*** Shishido T., Nozaki N., Yamaguchi S. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. **108.** – **P.** 2905 – 2910.

**191. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance */***Huang B., Zhao J., Li H. et al. // Cancer Res. – 2005. – Vol. **65.** – **P. 15**09 – 5014.

192. Treatment of chronic myelogenous leukemia with interleukin-2: a phase II study in 21 patients / Vey N., Blaise D., Lafage M. et al. // J. Immunother. – 1999. – Vol. 22 – P. 175.

193. Treatment of chronic myeloid leukemia with autologous transplantation using peripheral blood stem cells or bone marrow cultured in IL-2 followed by IL-2, GM-CSF, and IFN-a administration / Hajek R., Zackova D., Buchler T. et al. // Med. Oncol. – 2003. – Vol. 20, №1. – P. 69 – 76.

194. Treatment with interferon alfa preferentially reduced the capacity for amplification of granulocyte-macrophage progenitors (CFU-CM) from patients with chronic myeloid leukemia but spares normal CFU-CM / Gordon M. Y., Marley S. B., Lewis J. L. et al. // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 102. – P. 710 – 715.

195. Vardiman J. W. Chronic myeloproliferative diseases and Myelodysplastic/myeloproliferative diseases // World Health Organization Classification of Tumour. Pathology and Genetics. Tumours of Haemotopoietic and Lymphoid Tiossues. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W. (Eds.). – Lyon: IARC Press, 2001. – P. 17 – 31, 47 – 52.

196. Widespread occurrence of the JAK2 V627F mutation in chronic myeloproliferative disorders / Jones A.V., Kreil S., Zoi K., Waghorn K. et al. // Blood. – 2005. – Vol. 106, №6. – P. 2162 – 2168.

197. Yang J., Yu Y., Hamrick H.E., Duerksen-Hughes P.J. **ATM, ATR and DNA-PK: initiators of the cellular genotoxic stress responses //** Carcinogenesis. – 2003. – Vol**. 24.** – **P.** 1571 – 1580.

198. Zamecnikova A. Chronic myelogenous leukemia as gene activation model in oncology // Minireview. Neoplasma. – 2000. – Vol. 47. – P. 269 – 273.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>