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

Державна установа

“Науковий центр радіаційної медицини АМН України”

На правах рукопису

### Філоненко Ірина Анатоліївна

УДК 616.98:[578.825:616.155.392]:614.876

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ В-КЛІТИННОЇ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД МОЛЕКУЛЯРНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕНІВ ВАЖКИХ ЛАНЦЮГІВ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ

14.01.31 – гематологія та трансфузіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

доктор медичних наук

Абраменко Ірина Вікторівна

Київ — 2009

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 4 |
| ВСТУП | 6 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 13 |
| 1.1. Маркери прогнозу хронічної лімфоцитарної лейкемії | 13 |
| 1.2. Особливості структури імуноглобулінового рецептора В-клітин у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію | 21 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 32 |
| 2.1. Характеристика обстежених хворих | 32 |
| 2.2. Імунофенотипування мононуклеарів периферичної крові обстежених хворих | 36 |
| 2.3. Дослідження мутаційного статусу генів варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів | 38 |
| 2.4. Статистичний аналіз отриманих результатів | 41 |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ В-КЛІТИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД МУТАЦІЙНОГО СТАТУСУ IgVH ГЕНІВ ТА ЕКСПРЕСІЇ ОКРЕМИХ IgVH ГЕНІВ ПАТОЛОГІЧНИМИ КЛІТИНАМИ | 42 |
| РОЗДІЛ 4. ЕКСПРЕСІЯ IgVH ГЕНІВ У ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ | 55 |
| РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ В-КЛІТИННОЇ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД МУТАЦІЙНОГО СТАТУСУ IgVH ГЕНІВ ТА ЕКСПРЕСІЇ ОКРЕМИХ IgVH ГЕНІВ ПАТОЛОГІЧНИМИ КЛІТИНАМИ | 67 |
| РОЗДІЛ 6. ЗНАЧЕННЯ ОКРЕМИХ МАРКЕРІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ | 84 |
| РОЗДІЛ 7. КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ | 101 |
| 7.1. Значення окремих маркерів для прогнозу прогрессії захворювання у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію | 101 |
| 7.2. Значення окремих маркерів для прогнозу загального виживання хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію | 106 |
| РОЗДІЛ 8. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 118 |
| ВИСНОВКИ | 131 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 133 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ | 134 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| а.з. | амінокислотні залишки |
| АІГА | аутоімунна гемолітична анемія |
| АІТ | аутоімунна тромбоцитопенія |
| анти-PPS антитіла | антитіла, спрямовані проти антигенів (полісахаридів – polysaccharides) Streptococcus pneumonia |
| ВГЛ-Л | лейкемія з великих грануловмісних лімфоцитів |
| ВКЛ | волосатоклітинна лейкемія |
| В-ХЛЛ | В-клітинна хронічна лімфоцитарна лейкемія |
| Ген АТМ | ген атаксії-телангіоектазії мутований |
| ЕБВ | Ебштейн-Бар вірус |
| ЗЕ | загальна ефективність (лікування) |
| ЛДГ | Лактатдегідрогеназа |
| М | випадок ХЛЛ з мутованими IgVH генами |
| НЗЛ | неходжкінська злоякісна лімфома |
| ПЗ | прогресія захворювання |
| ПЛР | полімеразна ланцюгова реакція |
| ПР | повна ремісія (захворювання) |
| ПХТ | поліхіміотерапія |
| СС | стабілізація стану |
| ФЦ | поліхіміотерапія за схемою “флударабін + циклофосфамід” |
| ХЛПЗ | хронічні лімфопроліферативні захворювання |
| ЦМВ | Цитомегаловірус |
| ЧР | часткова ремісія (захворювання) |
| CD | кластери диференціювання |
| D | гени diversity - різноманіття |
| FISH | флуоресцентна гібридизація in situ |
| HCDR | регіон важких ланцюгів молекули імуноглобуліна, що визначає комплементарність до антигена (complementarity-determing region) |
| Ig | імуноглобуліни |
| IgVH | варіабельна ділянка важких ланцюгів імуноглобулінів |
| J | гени joining - поєднання |
| MAS | середній відсоток гомології між нуклеотидними послідовностями (mean alignment score) |
| MBL | моноклональний В-клітинний лімфоцитоз |
| OR | відношення шансів (odds ratio) |
| OS | загальне виживання хворих (overall survival) |
| PFS | виживання без прогресії (progression free survival) |
| SHM | соматичні гіпермутації |
| TFS | період, протягом якого хворий не потребує проведення терапії (treatment free survival) |
| UM | випадок ХЛЛ з немутованими IgVH генами |
| X-HІgM синдром | Х-асоційований синдром гіперпродукції IgM |

**ВСТУП**

**Актуальність теми**. Хронічна лімфоцитарна лейкемія В-клітинного походження (В-ХЛЛ) – найбільш поширена форма онкогематологічних захворювань дорослих в Україні, країнах Європи та США [2, 4, 27, 48]. Захворювання характеризується прогресивним накопиченням в крові, кістковому мозку, лімфатичних вузлах та інших лімфоїдних органах зрілих В-лімфоцитів малого розміру з типовим фенотипом (CD19+, CD5+, CD23+) та низькою експресією В-клітинного рецептора [56, 101]. Незважаючи на гомогенність клітинного субстрату, перебіг В-ХЛЛ суттєво відрізняється у окремих хворих. Це стосується клініко-гематологічних проявів на момент діагностики захворювання, терміну необхідності початку лікування, відповіді на терапію, розвитку ускладнень, загального виживання. Якщо приблизно третина хворих не потребує лікування впродовж тривалого часу (десятки років), у третини відносно сприятливий перебіг захворювання через 2-4 роки змінюється його прогресуванням, а ще у третини хворих перебіг захворювання має злоякісний характер вже на момент появи перших клінічних проявів і хворі потребують термінового початку терапії. Тому пошук та визначення прогностичних критеріїв при ХЛЛ з метою своєчасної діагностики та лікування є актуальним завданням.

Тривалий час прогноз захворювання базувався виключно на клініко-гематологічних ознаках, за допомогою яких визначались стадії ХЛЛ (Rai et al., 1975, 1987; Binet et al., 1987). В 1999 р. Damle et al. та Hamblin et al. запропонували виділення двох окремих підтипів В-ХЛЛ на основі наявності соматичних гіпермутацій в генах варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів (IgVH), які суттєво відрізнялись за перебігом захворювання та загальним виживаням хворих [108, 190]. Однак спрогнозувати всі особливості перебігу ХЛЛ не вдалось, що стало поштохом для дослідження інших маркерів, асоційованих зі структурою IgVH генів. Виявилось, що у значної кількості хворих (до 20%) експресуються близькі за структурою послідовності, що вказує на роль однакового антигенного стимулу [62, 66, 140, 149, 183]. На цій підставі виникла гіпотеза щодо значення персистуючої антигенної стимуляції у розвитку (промоції) В-ХЛЛ [55]. До теперішнього часу точна природа антигенів, що задіяні в патогенезі ХЛЛ, не визначена. Передбачається, що це аутоантигени та екзоантигени вірусів і бактерій, які широко розповсюджені в популяції. Антигени, зв’язуючись з В-клітинним рецептором для антигена, призводять до активації каскаду внутрішньоклітинної передачі сигналу та проліферації клітин (Lanemo et al., 2008). В деяких випадках лейкемічні клітини резистентні до антигенного стимулу (вважається, що саме це характерно для хворих з мутованим статусом IgVH генів). В інших (немутований статус IgVH генів) постійна дія антигенного стимулу є фактором, який стимулює проліферацію патологічного клону В-лімфоцитів (Véronèse et al., 2008).

В останні роки з’явились свідчення, що саме природа антигенного стимулу є важливим фактором, який обумовлює передачу сигналу через В-клітинний рецептор для антигена та виживання лейкемічних клітин. Це передусім дослідження Tobin et al. [66], які показали, що перебіг захворювання у хворих з експресією гена IgVH3-21, який кодує амінокислотну послідовність аспарагінова кислота - метіонін – аспарагін – аланін – метіонін – аспарагінова кислота – валін (DMNAMDV), є несприятливим, незалежно від його мутаційного статусу. В 2007 р. були опубліковані дослідження Matthews et al. [194] щодо несприятливого перебігу IgVH3-48- і IgVH3-53-позитивних хворих на В-ХЛЛ з мутованим статусом генів.

**На жаль, кількість таких робіт ще незначна.** **Це обумовило вибір напрямку дослідження, яке спрямоване на підвищення ефективності прогнозування перебігу хронічної лімфоцитарної лейкемії.**

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. **Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України”: “Обгрунтувати створення загальнонаціональної системи диференційованого підходу до лікування хворих на злоякісні лімфопроліферативні захворювання шляхом стратифікації на основі стандартизованої діагностики” (номер держреєстрації 0106U002361; 2006–2008 рр.), “Вивчити внесок експресії гомологічних імуноглобулінових рецепторів у патогенез В-клітинної лімфоцитарної лейкемії в осіб, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, для прогнозування перебігу захворювання” (номер держреєстрації 0108U000620; 2008–2010 рр.).**

**Мета дослідження** - виявити вплив молекулярної структури генів варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів в комплексі з клініко-гематологічними факторами прогнозу на перебіг хронічної лімфоцитарної лейкемії В-клітинного походження.

**Завдання дослідження**:

1. Дослідити клініко-гематологічні ознаки хворих на В-ХЛЛ.
2. Охарактеризувати спектр та мутаційний статус IgVH генів в групі обстежених хворих на В-ХЛЛ.
3. Провести співставлення клініко-лабораторних та молекулярно-генетичних (структура IgVH генів) характеристик В-ХЛЛ для оцінки особливостей клінічної картини захворювання.
4. Визначити термін початку протипухлинної терапії та оцінити результати лікування хворих на В-ХЛЛ залежно від молекулярних ознак патологічного клону.
5. Створити комплекс критеріїв з урахуванням молекулярно-генетичних ознак пухлинних клітин для оцінки прогнозу прогресування захворювання та виживання хворих.

**Об'єкт дослідження** - хворі на хронічну лімфоцитарну лейкемію В-клітинного походження.

**Предмет дослідження –** клініко-гематологічні особливості захворювання, імунофенотипові ознаки лейкемічних клітин, структура IgVH генів у В-лімфоцитах пухлинного клону.

**Методи дослідження**: клініко-гематологічні, цитологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція з сіквенсом отриманих продуктів), статистичні.

**Наукова новизна результатів дослідження.** Вперше отримані нові дані щодо клінічних особливостей перебігу В-ХЛЛ залежно від мутаційного статусу IgVH генів в лейкемічних клітинах, а саме: для хворих з немутованими IgVH генами на противагу хворим з мутованими IgVH генами були характерні В-симптоми на момент діагнозу ХЛЛ, більш високий ініціальний лейкоцитоз, діагностика на пізніх стадіях (СІІІ-CIV), а також розвиток транcформації Ріхтера.

Вперше встановлено, що крім мутаційного статусу, перебіг захворювання залежить від експресії окремих IgVH генів. Так, для хворих з мутованим статусом IgVH генів негативне прогностичне значення мала експресія генів 4-ї родини і гена IgVH3-21, що асоціювалось на момент діагнозу із значною пухлинною масою і пізньою стадією захворювання.

При немутованому статусі генів імуноглобулінів вперше встановлена асоціація експресії генів IgVH3-11 і IgVH1-69 з розвитком аутоімунних ускладнень на фоні проведення терапії. Вперше серед хворих з немутованими генами виділена підгрупа хворих з експресією генів IgVH1-69 з гомологічними HCDR3 фрагментами, які мали гірший прогноз загального виживання, швидкості прогресії захворювання та трансформації в синдром Ріхтера.

Показано, що на термін необхідності початку терапії впливали як клініко-гематологічні фактори (гіперлейкоцитоз, велика пухлинна маса, присутність В-симптомів, атипова морфологія лімфоцитів), так і лабораторні – мутаційний статус IgVH генів та експресія антигена CD38. Кількість досягнутих повних і часткових ремісій захворювання не залежала від молекулярно-генетичних особливостей лейкемічних клітин, але тривалість відповіді на терапію і І-ї, і ІІ-ї ліній була вдвічі більшою у хворих з мутованими порівняно з немутованими IgVH генами.

Отримані нові факти щодо значення лабораторних прогностичних чинників для хворих на ХЛЛ на різних стадіях захворювання згідно класифікацій Binеt і Rai. За допомогою одно- та мультифакторного регресійного аналізу визначено найбільш вагомі прогностичні показники виживання хворих, прогресії захворювання, терміну необхідності початку терапії.

**Практичне значення отриманих результатів**. На основі отриманих даних про значення молекулярно-генетичних ознак субстратних клітин розроблено комплекс прогностичних критеріїв для оцінки перебігу В-ХЛЛ. Так, для хворих на ранніх стадіях захворювання (А0-І) найбільш важливими чинниками прогнозу виживання, прогресії та терміну необхідності початку терапії є мутаційний статус IgVH генів. На розгорнутих стадіях (ВІІ) ХЛЛ мутаційний статус визначає виживання хворих, водночас основними маркерами прогнозу прогресії і терміну початку терапії виступають клініко-гематологічні ознаки на момент діагнозу (присутність В-симптомів, гіперлейкоцитоз, гіперпластичний синдром та атипова морфологія лейкемічних клітин). Для хворих в стадії С жодна з прогностичних ознак, що аналізувались, не впливає на тривалість виживання та тривалість періоду без прогресії захворювання.

Визначена група хворих (немутовані IgVH гени, експресія антигена CD38 на лейкемічних клітинах вище за 30%), які мають коротку відповідь на лікування І лінії і потребують наступного продовження терапії. Ці дані сприятимуть оптимізації тактики лікування хворих.

Виділена група хворих з експресією немутованих генів IgVH1-69 і IgVH3-11, які мають підвищений ризик розвитку аутоімунних ускладнень (odds ratio = 5,56; 95% довірчий інтервал 1,38 – 22,21; р = 0,009).

Отримані дані використовуються у клінічній діяльності гематологічних відділень Полтавської обласної клінічної лікарні, 5-ї міської комунальної лікарні міста Львова, Черкаського обласного онкодиспансера.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертацію виконано у відділі клінічної імунології Інституту клінічної радіології ДУ “НЦРМ АМН України” (керівник – д.мед.н., проф. Д.А. Базика). Автором самостійно проведений аналіз наукових літературних даних, обгрунтовані актуальність і необхідність дослідження, його мета і задачі, сформована група хворих для дослідження. Дисертант самостійно проводила обстеження хворих, лікування та моніторинг після завершення терапії. Автор особисто здійснювала забір матеріалу для дослідження, отримання РНК із мононуклеарів периферичної крові. Самостійно сформована база даних та проведена статистична їх обробка з наступною інтерпретацією. Особисто виконане написання всіх розділів дисертаційної роботи, створення ілюстративного матеріалу, здійснено аналіз і узагальнення отриманих результатів, підготовлено до публікації основні матеріали дисертаційної роботи, сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Імунофенотипові дослідження проводили на базі відділу клінічної імунології ІКР ДУ “НЦРМ АМН України” спільно з д.мед.н., проф. Д.А. Базикою, науковими співробітниками к.б.н. Н.А. Голярник, к.б.н. І.М. Іллєнко, О.Л. Мазніченко; полімеразну ланцюгову реакцію – спільно з ст.н.с. відділу клінічної імунології к.б.н. Н.І. Білоус.

**Апробація результатів дисертаційної роботи**. Результати досліджень наукової роботи викладено на Вченій раді Інституту клінічної радіології ДУ “Науковий центр радіаційної медицини АМН України” (26.02.2009), V з'їзді гематологів та трансфузіологів України (Вінниця, 2008), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання діагностики та лікування захворювань крові” (Яремча, 2008), 11 Конгресі Європейської асоціації гематологів (Амстердам, 2006), ХІ Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Полтава, 2006), Науково-практичній конференції “Гематологія і трансфузіологія: фундаментальні та прикладні питання” (Київ, 2005).

**Публікації**. За результатами досліджень опубліковано 8 наукових праць, з них - 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 4 – тези доповідей.

**Структура та обсяг дисертації**. Дисертаційна робота складається із вступу, 8 розділів основної частини (огляд літератури, матеріали та методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень), висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Робота ілюстрована 35 таблицями і 39 рисунками. Повний обсяг дисертації – 156 сторінок. Список літератури містить 204 джерела (34 кирилицею та 170 латиницею).

**ВИСНОВКИ**

В дисертаційній роботі представлено нове вирішення важливої наукової задачі в гематології, а саме: встановлено значення молекулярної структури генів варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів для оцінки особливостей перебігу і прогнозу хронічної лімфоцитарної лейкемії В-клітинного походження, а також ефективності лікування хворих.

1. Серед молекулярних ознак лейкемічних клітин при ХЛЛ найбільше прогностичне значення мав мутаційний статус IgVH генів, який визначав термін початку терапії, прогресії захворювання, загального виживання хворих. Додаткове значення встановлено для експресії окремих IgVH генів.

2. Для хворих з мутованими IgVH генами негативне прогностичне значення мала експресія генів 4-ї родини, яка була асоційована із значною пухлинною масою на момент постановки діагнозу та діагностикою захворювання у пізніх стадіях, та експресія IgVH3-21 гена (розвиток аутоімунної гемолітичної анемії та вторинної пухлини).

3. Хворі на ХЛЛ з експресією немутованих генів IgVH3-11 і IgVH1-69 є групою ризику щодо розвитку аутоімунних ускладнень (OR = 5,56; р =0,009). Одночасне визначення експресії антигена CD38 підвищує ефективність прогнозу.

4. Хворі з експресією немутованого IgVH1-69 гена з гомологічними HCDR3 фрагментами становлять групу ризику щодо можливої трансформації в синдром Ріхтера (OR = 6,36; р = 0,027).

5. На тривалість періоду, протягом якого хворий не потребує лікування (TFS), впливали мутаційний статус IgVH генів та експресія антигена CD38. Показники доповнювали один одного.

6. Загальна ефективність лікування (кількість досягнутих повних і часткових ремісій) не розрізнялась залежно від молекулярно-генетичних особливостей лейкемічних клітин. Водночас, хворі з мутованими IgVH генами мали вдвічі більш тривалу відповідь на лікування, ніж хворі з немутованими IgVH генами. Крім того, хворі з немутованими IgVH генами та високою експресією антигена CD38 частіше потребували проведення терапії ІІ та ІІІ ліній.

7. Найбільш значущим маркером прогнозу загального виживання, прогресії та терміну необхідності початку терапії для хворих на В-ХЛЛ на ранніх стадіях захворювання (А0-АІ) був мутаційний статус IgVH генів.

8. Для хворих на розгорнутих стадіях захворювання (ВІІ) основними маркерами прогнозу прогресії і терміну початку терапії були клініко-гематологічні ознаки на момент діагнозу (присутність В-симптомів, гіперлейкоцитоз, велика маса пухлини та атипова морфологія лейкемічних клітин). Для прогнозу загального виживання зберігав значення мутаційний статус IgVH генів.

9. Для хворих на стадії С жодна з прогностичних ознак, що аналізувались, не мала впливу на тривалість загального виживання та тривалість періоду без прогресії захворювання.

10. В комплекс прогностичних ознак для визначення прогнозу ХЛЛ повинні входити такі показники, як стадія захворювання, присутність негативних клініко-гематологічних ознак (В-симптоми, гіперлейкоцитоз, велика маса пухлини та атипова морфологія лейкемічних клітин), визначення мутаційного статусу IgVH генів та експресії антигена CD38.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

**1. Для прогнозу перебігу хронічної лімфоцитарної лейкемії у хворих необхідно проводити визначення мутаційного статусу генів варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів та експресії антигена CD38 на момент первинної діагностики захворювання. Це дозволить спрогнозувати загальне виживання хворих, швидкість прогресії захворювання, тривалість періоду, протягом якого хворий не потребує терапії, ефективність лікування, вірогідність необхідності проведення терапії ІІ та ІІІ ліній, ризик розвитку трансформації в синдром Ріхтера.**

**2. Хворі з експресією немутованих генів IgVH1-69 і IgVH3-11 складають групу ризику щодо розвитку аутоімунних ускладнень на фоні проведення лікування. Рекомендовано в процесі терапії проводити моніторинг концентрації анти-еритроцитарних, анти-тромбоцитарних антитіл у сироватці крові, що допоможе попередити розвиток клінічних проявів аутоімунних реакцій у таких хворих.**

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Абраменко И.В., Крячок И.А. Имунофенотипические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток при В-клеточном хроническом лимфолейкозе как факторы прогноза заболевания // Укр. мед. часопис. – 2003. - №6. – С. 38 – 44.
2. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2001. - 576 с.
3. Волкова М.А., Бялик Т.Е. Ритуксимаб в терапии аутоиммунных осложнений при хроническом лимфолейкозе // Гематология и трансфузиология. – 2006. - №3. – С. 11 – 17.
4. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Изд. 3-е в 3-х томах. – Т.2. – М.: Ньюдиамед, 2003. – 277 с.
5. Гайдукова С.М., Сивак Л.А. Нові методи лікування В-клітинних неходжкінських лімфом // Сімейна медицина. – 2004. - Вип. 222. – С. 69 – 70.
6. Гайдукова С.Н., Третяк Н.Н. Мабтера – новая эра в лечении В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза // Здоров'я України. – 2008. - №19. – С. 58.
7. Гематологія і трансфузіологія / за ред. проф. Гайдукової С.М. – Київ: Три крапки, 2001. – 752 с.
8. Гусева С.А., Вознюк В.П., Бальшин М.Д. Болезни системы крови: Справочник. – Киев: Логос, 2001. – 542 с.
9. Ефективність і токсичність флудари, комбінації флудари і циклофосфаміду у хворих на хронічний лімфолейкоз. Результати багатоцентрового дослідження / В.І. Кліменко, І.А. Крячок, В.Г. Бебешко та ін. // Укр. мед. часопис. – 2005. - №1-2. – С. 98 – 105.
10. Загоскина Т.П. Эффективность комбинации ритуксимаба, флударабина и циклофосфана при лечении хронического лимфолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2006. - №6. – С. 12 - 16.
11. Захарцева Л.М., Матлан В.Л., Сивак Л.А. Моноклональные антитела в терапии неходжкинских лимфом // Здоров'я України. – 2008. - №19. – С. 46 - 47.
12. Клиническая гематология / Под ред. проф. А.Ф. Романовой. – Киев: Медицина, 2006. – 456 с.
13. Крячок И.А., Бебешко В.Г. Тактика терапии при рефрактерных формах и рецидивах хронического лимфолейкоза // Укр. мед. часопис. – 2004. - №3. – С. 36 – 45.
14. Мабтера (ритуксимаб) в первой линии терапии хронической В-клеточной лимфоцитарной лейкемии / С.Н. Гайдукова, О.А. Карнабеда, Л.А. Сивак, Н.Л. Глушко // Укр. ж. гематол. трансфуз. – 2007. - №3. – С. 11 – 14.
15. Матлан В.Л. Прогностичні чинники та програми обстеження онкогематологічних хворих // Онкологія. – 2007. - №1. – С. 56 – 65.
16. Матлан В.Л. Сучасні підходи до лікування зрілоклітинних негоджкінських лімфом // Онкологія. – 2004. - №6. – С. 127 – 134.
17. Никитин Е.А., Грецов Е.М. Минимальная остаточная болезнь при В-клеточном хроническом лимфолейкозе // Совр. онкология. – 2006. - №1. – С. 34 – 37.
18. Новик А.А. Классификация злокачественных лимфом. Рекомендации ВООЗ. – Санкт-Петербург, Элби, 2000. – 125 с.
19. Оптимізація лікування В-клітинних негоджкінських лімфом ритуксимабом у поєднання з флударабіном та циклофосфамідом / О.В. Басова, Н.М. Третяк, Н.В. Горяїнова та ін. // Гематологія і переливання крові. Т. І. – 2008. – вип. 34. – С. 36 – 40.
20. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей (цитоморфология, иммуноцитохимия, алгоритмы диагностики) / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, В.А. Надгорная. – Киев: ДИА, 2008. – 196 с.
21. Прогностическое значение мутационного статуса генов вариабельного региона иммуноглобулинов у больных хроническим лимфолейкозом, получавших комбинированную терапию флударабином и циклофосфаном / Е.А. Никитин, Е.А. Стадник, Ю.Ю. Лорие и др. // Тер. архив. – 2007. - №7. – С. 66 – 69.
22. Прогностическое значение нарушений клеточного ответа на индукцию р53-зависимого апоптоза у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом / И.В. Абраменко, И.А. Крячок, А.В. Завгородняя и др. // Укр. ж. гематол. трансфузіол. – 2007. - №7. – С, 14 – 18.
23. ПЦР определение В-клеточной клональности: какой электрофоретический метод лучше? / Ю.В. Сидорова, Е.А. Никитин, Н.В. Ружикова, А.В. Судариков // Тер. архив. – 2008. - №7. – С. 43 – 47.
24. Рукавицин О.А., Поп В.П. Хронические лейкозы. – М.: БИНОМ, 2004. – 240 с.
25. Сивкович С.А. Излечение неходжкинских лимфом стало реальным! Создание мабтеры производства компании Хоффанн-Ля Рош отмечено международной премией Галена // Онкология. – 2004. - №5. – С. 319 – 320.
26. Стандарти в гематології: Посібник для лікарів / Під ред. Я.І. Виговської, В.Л. Новака. – Львів: Кварт, 2002. – 165 с.
27. Третяк Н.М. Гематологія. – Київ: Зовнішня торгівля, 2005. – 234 с.
28. Третяк Н.М. Цитостатична та супровідна терапія гемобластозів. – Київ: Автограф, 2007. – 174 с.
29. Факторы неблагоприятного прогноза у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом. Ретроспективный анализ 206 случаев / Е.А. Никитин, Лорие Ю.Ю., А.Л. Меликян и др. // Тер. архив. – 2003. - №7. – С. 38 – 47.
30. Факторы прогноза эффективности терапии флударабином больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом после терапии флударабином / И.А. Крячок, И.В. Абраменко, Д.А. Базыка и др. // Онкология. – 2005. - №1. – С. 39 – 46.
31. Факторы, влияющие на длительность ремиссии у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом после терапии флударабином / И.А. Крячок, И.В. Абраменко, В.Г. Бебешко и др. // Онкология. – 2005. - №2. – С. 164 – 167.
32. Флудара в таблетках, а также сочетание флудары в таблетках и циклофосфамида у больных хроническим лимфолейкозом. Предварительные результаты многоцентрового нерандомизированного исследования / В.И. Клименко, И.А. Крячок, В.Г. Бебешко и др. // Укр. мед. часопис. – 2005. - № 2. – С. 84 – 91.
33. Цитогенетичні методи діагностики лімфоїдних неоплазій / М.О. Вальчук, А.С. Лук'янова, О.О. Шалай та ін. // Гематологія і переливання крові. Т. І. – 2008. – вип. 34. – С.67 – 71.
34. Шалай О.О. Глікозильні структури мембран злоякісних В-клітин при негоджкінських лімфомах низького ступеня // Гематологія і переливання крові. т. І. – 2008. – вип. 34. – С. 399 – 402.
35. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura / S. Mittal, M.G. Blaylock, D.J. Culligan et al. // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, N1. – P. 151 – 152.
36. A new perspective: molecular motifs on oxidized LDL, apoptotic cells, and bacteria are targets for chronic lymphocytic leukemia antibodies / M.A. Lanemo, E. Hellovist, E. Sidorova et al. // Blood. – 2008. – Vol. 111, N7. – P. 3838-3848
37. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariante survival analysis / J.L. Binet, A. Auguier, G. Dighiero et al. // Cancer. - 1981. - Vol. 48, N 1. - P. 198 - 205.
38. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group / N. Harris, E.S. Jaffe, H. Stein et al. // Blood. – 1994. – Vol. 84. – P. 1361 – 1392.
39. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia / P. Hillmen, A.B. Skotnicki, T. Robak et al. // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 5616 – 5623.
40. Analysis of the human VH gene repertoire. Different effects of selection and somatic hypermutation on human peripheral CD5+/IgM+ and CD5-/IgM+ B cells / H.-P. Brezinschek, S.J. Foster, R.I. Brezinschek et al. // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99, N 10. – P. 2488 – 2501.

## ***Arp E.W., Wolf P.H., Cherchoway H. Lymphocytic leukemia and exposures to benzene and other solvents in the rubber industry // J. Occup. Med. – 1983. – Vol.25, N8. – 598 -602.***

1. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia (the LRF CLL4 Trial): a randomized controlled trial / D. Catovsky, S. Richards, E. Matutes et al. // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 230 – 239.
2. Ataxia telangiectasia mutated-deficient B-cell chronic lymphocytic leukemia occurs in pregerminal center cells and results in defective damage response and unrepaired chromosome damage / T. Stankovic, G.S. Stewart, Ch. Fegan et al. // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 300 – 309.
3. Bazyka D, Romanenko A, Bebeshko V. Leukemia in Ukrainian clean-up workers of the Chornobyl accident: epidemiologic and hematologic aspects // Haematologica. – 2006. – Vol. 91. – P. 68.
4. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome / D. Rossi, M. Cerri, D. Capello et al. // Brit. J. Haematol. – 2008. – in press.
5. Biology of chronic lymphocytic leukemia: new perspectives / F. Caligaris-Cappio, C. Scielzo, A. Camporeale, P. Ghia // Hematology. – 2005. – Vol.1. – P. 192 – 195.
6. Brochet X., Lefranc M.-P., Giudicelli V. IMGT-QUEST: the highly customized and integrated system for IG and TR standartized V-J and V-D-J sequence analysis // Nucl. Acids Res. – 2008. – Vol. 36. – W. 503 – 508.
7. Brunning R.D., McKenna R.W. Tumors of the bone marrow. Washington, DC: Armed Forces Inst. Pathol., 1993. - 406 pp.
8. CD38 and ZAP-70 are functionally linked and mark CLL cells with high migratory potential / S. Deaglio, T. Vaisitti, S. Aydin et al. // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P. 4012 – 4021.
9. CD38 is a prognostic factor in B cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): comparison of three approaches to analyze its expression / J.G. Boonstra, K. van Lom, A.W. Langerak et al. // Cytometry. – 2006. – Vol. 70. – P. 136 – 141.
10. CD38 is a signaling molecule in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells / S. Deaglio, A. Capobianco, L. Bergui et al. // Blood. – 2003. – Vol.102. – P. 2146 – 5215.
11. [Characterising the TP53-deleted subgroup of chronic lymphocytic leukemia: an analysis of additional cytogenetic abnormalities detected by interphase fluorescence in situ hybridization and array-based comparative genomic hybridisation /](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949611?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) H.C. Rudenko, M. Else, C. Dearden et al. // Leuk. Lymphoma. – 2008. – Vol. 49. – P. 1879 – 1886.
12. Characterization of the human Ig heavy chain antigen binding complementary determining region 3 using a newly developed software algorithm, JOINSOLVER / M.M. Souto-Carneiro, N.S. Longo, D.E. Russ et al. // J. Immunol. – 2004. – Vol. 172. – P. 6790 – 6802.
13. Characterization of TP53 abnormalities in chronic lymphocytic leukemia / P.D. Thornton, A.M. Gruszka-Westwood, R.A. Hamoudi et al. // The Hematol. J. – 2004. – Vol. 5. – P. 47 – 54.
14. Chiorazzi N., Ferrarini M. B cell chronic lymphocytic leukemia: lessons learned from studies of the B cell antigen receptor // Annu. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 21. – P. 841 – 894.
15. Chiorazzi N., Rai K.R., Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia // N. Engl. J. Med. –2005. – Vol. 352. – P. 80 4 – 815.
16. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction // Anal Biochem. – 1987. – Vol. 162. – P. 156 – 159.
17. Chromosome aberrations evaluated by comparative genomic hybridization in B-cell chronic lymphocytic leukemia: correlation with CD38 expression / L. Ottaggio, S. Viaggi, A. Zunino et al. **//** Haematologica. – 2003. – Vol. 88. – P. 769 – 777.
18. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia / G.W Dewald , S.R. Brockman, S.F. Paternoster et al. // Br. J. Haematol. – 2003. – Vol. 121. – P. 287 – 295.

## ***Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on job titles / D. Amadori, O. Nanni, F. Falcini et al. // Occup. Environ. Med. – 1995. – Vol. 52, N 6. – P. 374 – 379.***

1. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted set of mutated and unmutated antigen receptors / F. Fais, F. Ghiotto, S. Hashimoto et al. // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 102. – P. 1515 – 1525.
2. Chronic lymphocytic leukemia B cells of more than 1% of patients express virtually identical immunoglobulins / G.F. Widhopf II, L.Z. Rassenti, T.L. Toy et al. // Blood. – 2004. – Vol. 104, N 8. – P. 2499 – 2504.
3. Chronic lymphocytic leukemia cells bind and present the erythrocyte protein band 3: possible role as initiators of autoimmune hemolytic anemia / J. Galletti, C. Canones, P. Morande et al. // J. Immunol. – 2008. – Vol.181, N5. – P. 3674 – 3683.
4. Chronic lymphocytic leukemia with mutated IgVH1-69 usage: a distinct CLL subgroup with more indolent behavior? / L. Galligan, M.A. Gatherwood, C. Matthews et al. // Leuk. Lymphoma. – 2008. – Vol. 49, N4. – P. 648 - 649.
5. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies / M. Montillo, T. Hamblin, M. Hallek et al.// The Hematol. J. – 2005. - Vol. 90. – З. 391 – 399.
6. Chronic lymphocytic leukemias utiling the VH3-21 gene display highly restricted V2-14 gene use and homologous CDR3s: implicating recognition of a common antigen epitope / G. Tobin, U. Thunberg, A. Johnson et al. // Blood. – 2003. – Vol. 101, N12. – P. 4952-4957.
7. Chronic lymphocytic leukemic (CLL) cells secrete multispecific autoantibodies / B.M. Broker, A. Klajman, P. Yoninou et al. // J. Autoimmun. – 1988. – Vol. 1, N5. – P. 449 – 481.
8. Classification of non-Hodgkin’s lymphoma / R. Gerald-Marchant, I. Hamblin, K. Lennert et al. // Lancet. – 1974. – Vol. 2. – P. 406 – 408.
9. Clinical and molecular predictors of disease severity and survival in chronic lymphocytic leukemia / J.B. Weinberg, A.D. Volkheimer, Y. Chen et al. // Am. J. Hematol. – 2008. – Vol. 83, N1. – P.90
10. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia / K.R. Rai, A. Sawitzky, E.P. Cronkite et al. // Blood. - 1975. - Vol. 46, N 2. - P. 219 - 224.
11. CLL transformation to Richter syndrome carry stereotyped HCDR3 at very high frequency (>50%) and display biased usage of homologous IGVH4-39 genes / S. Varelia, D. Capello, R. Bomben et al. // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, suppl.1 – P.28.
12. CLLUI expression levels predict time to initiation of therapy and overall survival in chronic lymphocytic leukemia / A.M. Buhl, J. Jurlander, C.H. Geisler et al. // Eur. J. Haematol. – 2006. – Vol. 76. – P. 455 – 464.
13. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival / S. Stilgenbauer, S. Sander, L. Bullinger et al. // Haematologica. – 2007. – Vol. 92. – P. 1242 – 1245.
14. Common herpesviruses and chronic lymphocytic leukemia: moleculas evidence for a potential link with a subset of patients expressing stereotyped IGHV4-34 B cell receptors / E. Kostareli, A. Hadzidimitriou, N. Stavroyianni et al. // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, suppl. 1. – P. 26.

## ***Comparison of methods for determining occupational exposure in a case-control interview study of chronic lymphocytic leukemia / M.S. Linet, W.F. Stewart, M.L. Van Natta et al. // J. Occup. Med. – 1987. – Vol. 29, N2. – P. 136 – 141.***

1. Comprehensive characterization of IGHV3-21-expressing B-cell chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicenter study / R. Bomben, M. Dal Bo, D. Capello et al, // Blood. – 2007. – Vol. 109, N 7. – P. 2989 – 2998.
2. Constitutive activation of distinct BCR-signaling pathways in a subset of CLL patients: a molecular signature of anergy / M. Muzio, B. Apollonio, C. Scielzo et al. // Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 188 – 195.
3. Correlation of 9G4 idiotype with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus / D.A. Isenberg, C. McClure, V. Farewell et al. // Ann. Rheum. Dis.- 1998. – Vol. 57. – P.566-570.
4. Deficiency of the ATM protein expression defines an aggressive subgroup of B-cell chronic lymphocytic leukemia / P. Starostik, T. Manshouri, S. O'Brien et al. // Cancer Res. – 1998. – Vol. 58. – P. 4552 – 4557.
5. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936 / J.J. van Dongen, A.W. Langerak, M. Bruggemann et al. // Leukemia. – 2003. – Vol. 17, N11. – P. 2257 - 2317.
6. Determination of IGHV gene mutational status in chronic lymphocytic leukemia: bioinformatics advances meet clinical needs / F. Davi, R. Rosenquist, P. Ghia et al. // Leukemia. – 2008. – Vol. 22. – P. 212 – 214.
7. Di Noia J.M., Neuberger M.S. Molecular mechanisms of antibody somatic hypermutation // Annu. Rev. Biochem. – 2007. – Vol. 76. – P. 261 – 292.
8. Differences in mutational patterns between rheumatoid factors in health and disease are related to variable heavy chain family and germ-line gene usage / M. Borretzen, C. Chapman, J.B. Natvig et al. // Eur. J. Immunol. – 1997. – Vol.27. – P.735-741.
9. [Dumont F.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Dumont+FJ%22%5BAuthor%5D). CAMPATH (alemtuzumab) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and beyond // Expert. Rev. Anticancer Ther. – 2002. – Vol. 2. – P. 23 - 35.
10. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia / M.J. [Keating](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Keating+MJ%22%5BAuthor%5D), S. [O'Brien](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22O%27Brien+S%22%5BAuthor%5D), M. [Albitar](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Albitar+M%22%5BAuthor%5D) et al. // J. Clin. Oncol. - 2005. - Vol. 23, N 18. - P. 4079 - 4088.
11. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia / M. Hallek, I. Langenmayer, C. Nerl et al. // Blood. – 1999. – Vol. 93. – P. 1732 – 1737.
12. Eradication of minimal residual disease with alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia is associated with prolonged survival and is an appropriate therapeutic endpoint for relapsed CLL / H.A. Sayala, P. Moreton, B. Kennedy et al. // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P. 3111a.
13. ERIC recomendations on IGHV gene mutation status analysis in chronic lymphocytic leukemia / P. Ghia, K. Stamatopoulos, C. Belessi et al. // Leukemia. – 2007. – Vol. 21. – P. 1-3.
14. Evidence for the significant role of immunoglobulin light chains in antigen recognition and selection in chronic lymphocytic leukemia / A. Hadzidimitriou, N. Darzentas, F. Murray et al. // Blood. – 2008. - Epub ehead of print
15. Evidence of biased immunoglobulin variable gene usage in highly stable B-cell chronic lymphocytic leukemia / D. Capello, A. Guarini, E. Berra et al. // Leukemia. – 2004. – Vol. 18. – P. 1941 - 1947.
16. Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-Sm antibodies / K. Sundar, S. Jacques, P. Gottlieb et al. // J. Autoimmun. – 2004. – Vol. 23. – P. 127 – 140.
17. Features of the overexpressed V1-69 genes in the unmutated subset of chronic lymphocytic leukemia are distinct from those in the healthy elderly repertoire / R.N. Potter, J. Orchard, E. Critchley et al. // Blood. – 2003. – Vol. 101. N 8. – P. 3082 – 3084.
18. [Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794548?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) / M.L. Sorror, B.E. Storer, B.M. Sandmaier et al. // J. Clin. Oncol. - 2008. – Vol. 26. – P. 4912 – 4920.
19. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia / B.F. Eichhorst, R. Busch, G. Hopfinger et al. // Blood. – 2006. – Vol. 107. – P. 895 - 891.
20. Fludarabine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia induces a p53-dependent gene expression response / A. Rosenwald, E. Chuang, R. Davis et al. // Blood. – 2004. – Vol. 104, N 5. – P. 1428 – 1434.
21. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication / F. Bosch, A. Ferrer, N. Villamor et al. // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 155 – 161.
22. [Frampton J.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Frampton+JE%22%5BAuthor%5D)., [Wagstaff A.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Wagstaff+AJ%22%5BAuthor%5D). Alemtuzumab // Drugs. – 2003. – Vol. 63. - 1229 - 1243.
23. From normal to clonal B cells: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) at the crossroad between neoplasia and autoimmunity / P. Ghia, C. Scielzo, M. Frenquelli et al. // [Autoimmun Rev.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Autoimmun%20Rev.');) – 2007. – Vol.7, N2. – P.127-131.
24. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia / H. Dohner, S. Stilgenbauer, A. Benner et al. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P.1910 – 1916.
25. Geographic patterns and pathogenetic implications of IGVH gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the IGVH3-21 gene / P. Ghia, K. Stamatopoulos, Ch. Belessi et al. // Blood. – 2005. – Vol.105, N 4. – P.1678 – 1685.

## ***Ghia P. Clues on the origin and behaviour of chronic lymphocytic leukemia cells // Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. – 2008. – Vol. 2, N1. – P. 302 – 307.***

1. Ghia P., Rosenquist R., Davi F. Immunoglobulin gene analysis in chronic lymphocytic leukemia. – Wolters Kluwer Health Italy, Milan, 2008. – 143 p.
2. Guidelins for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on chronic lymphocytic leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute Working Group (NCI-WG) 1996 quidelines / M. Hallek, D. Cheson, D. Catovsky et al. // Blood. – 2008. – Vol.111. – P. 5446 – 5456.
3. Hamblin T.J. ZAP-70 levels do change in CLL but not very often // Leuk. Lymphoma. – 2007. – Vol. 48. – P. 1059 – 1060.
4. Hamblin T.J., Davis Z.A., Oscier D.C. Determination of how many immunoglobulin variable region heavy chain mutations are allowable in unmutated chronic lymphocytic leukemia – long-term follow up of patients with different percentages of mutations // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 140, N 3. – P. 320 – 323.
5. Hatch M. Cancer following the Chornobyl nuclear accident (the Ukrainian-American Studies of thyroid disease and leukemia) // J. Acad. Med. Sci. Ukraine. – 2006. – Vol.12. – P. 78 – 85.
6. High frequency of p53 disfunction and low level of VH mutation in chronic lymphocytic leukemia patients using the VH3-21 gene segment / K. Lin, S. Manocha, P.J. Harris et al. // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 1145-1146.
7. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia / R.N. Damle, T. Wasil, F. Fais et al. // Blood. – 1999. – Vol. 94. – P. 1840 – 1847.
8. IgHV gene insertions and deletions in chronic lymphocytic leukemia: “CLL-biased” deletions in a subset of cases with stereotyped receptors / C. Belessi, F. Davi, K. Stamatopoulos et al. // Eur. J. Immunol. – 2006. – Vol. 36. – P. 1963 – 1974.

## ***Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis / E. Szekanecz, S. Szamosi, L. Gergely et al. // Clin. Rheumatol. – 2008. – Vol. 27, N 9. – P. 1163 – 1166.***

1. International standartized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukemia / A.C. Rawston, R. De Tute, A.S. Jack, P. Hillmen // Leukemia. – 2007. – Vol. 21. – P. 956 – 964.
2. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for diagnosis, staging, and response criteria // Ann Intern Med. – 1989. – Vol. 110. – P. 236–238.
3. Jonhson T.A., Rassenti L.Z., Kipps T.J. IgVH1 genes expressed in B cell chronic lymphocytic leukemia exhibit distinctive molecular features // J. Immunol. – 1997. – Vol. 158. – P. 235 – 246.
4. Jung D., Alt F.W. Unraveling V(D)J recombination; insights into gene regulation // Cell. – 2004. – Vol. 116, N2. – P. 299 – 304.
5. Jurlander J. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia // Hematology education: the education programme for the annual congress of the European Hematology Association. – 2008. – Vol. 2(1). – P. 308 – 313.
6. Kabat E.A., Wu T.T. Identical V region amino acid sequences and segments of sequences in antibodies of different specificities. Relative contributions of VH and VL genes, minigenes, and complementarity-determining regions to binding of antibody-combining sites // J. Immunol. – 1991. – Vol. 147. – P. 1709 – 1719.
7. Karyotypic evolution in CLL: identification of a new sub-group of patients with deletions of 11q and advanced progressive disease / Ch. Fegan, H. Robinson, P. Thompson et al. // Leukemia. – 1995. – Vol. 9. – P. 2003 – 2008.
8. Keating M.J. Chronic lymphocytic leukemia in the next decade: where do we go from here? // Semin. Hematol. – 1998. – Vol. 35. – P. 27 – 33.
9. Kelsoe G. The germinal center: a crucible for lymphocyte selection // Seminars Immunology. – 1996. – Vol. 6. – P. 179 – 197.
10. Kipps T.J. The B-cell receptor and ZAP-70 in chronic lymphocytic leukemia. Best practice and research // Clin. Haematol. – 2007. – Vol. 20. – P. 415 – 424.
11. Kolar G.R., Capra J.D. Ig V region restrictions in human chronic lymphocytic leukemia suggest some cases have a common origin // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113, N7. – P. 953 – 954.
12. Lefranc M.P. IMGT, the international ImMunoGeneTics database // Nucleic Acids Res. – 2001. – Vol. 29. – P. 207 - 214.
13. Lefranc M.P. IMGT, the international ImMunoGeneTics information system // Nucleic Acids Res. – 2005. – Vol. 33. - D. 593 – 597.
14. Lefranc M.P. WHO-IUIS Nomenclature Subcommittee for immunoglobulins and T cell receptor report // Immunogenetics. – 2007. – Vol. 59. – P. 899 – 902.
15. Lefranc M.-P., Lefranc G. The immunoglobulin fackbook. – Academic Press, Hartcourt Publishers Limited, London, 2001. – 80 p.
16. Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma after pelvix radiotherapy for benign disease / P.D. Inskip, R.A. Kleinerman, M. Stovall et al. // Radiat. Res. – 1993. – Vol. 135. – P. 108 – 124.
17. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia / C.S. Tam, S. O’Brien, W. Wierda et al. // Blood. – 2008. – Vol.
18. Lukes R.J., Collins R. Immunologic characterization of human malignant lymphomas // Cancer. - 1974. – Vol. 34, suppl. 4. – P. 1488 – 1503.
19. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: analysis of its prognostic significance / E. Montserrat, J. Sanchez-Bisono, N. Vinolas, C. Rozman // Br. J. Hematol. – 1986. – Vol. 62. – P. 567 – 575.
20. Lymphocyte doubling time is useful predictor of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia / U. Axdorph, B.T. Nilsson, B.R. Nilsson, M. Bjorkholm // J. Inter. Med. – 1995. – Vol. 237. – P. 205 – 209.
21. Maizels N. Immunoglobulin gene diversification // Annu. Rev. Genet. – 2005. – Vol. 39. – P. 23 – 46.
22. MBL or CLL: which classification best categorizes the clinical course of patients with an absolute count > or = 5 x 109/L but a B-cell lymphocyte <5 x 109/L? / T.D. Shanafelt, N.E. Kay, T.G. Call et al. // Leuk. Res. – 2008. – Vol. 32, N 9. – P. 1458 – 1461.
23. Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipid antibodies are present in healthy individuals / P. Lieby, A. Soley, A.M. Knapp et al. // Blood. – 2003. – Vol.102. – P. 2459-2465.
24. Messmer B.T., Albesiano E., Chiorazzi N. The pattern and distribution of immunoglobulin VH gene mutations in chronic lymphocytic leukemia B cells are consistent with the canonical somatic hypermutation process // Blood. – 2004. – Vol. 103, N 9. – P. 3490 – 3495.
25. Molecular and clinical features of chronic lymphocytic leukaemia with stereotyped B cell receptors: results from an Italian multicenter study / R. Bomben, M. Dal Bo, D. Capello et al. // Brit. J. Haemat. – 2008. -in press.
26. Molica S., Levato D., Dattilo A. Natural history of early chronic lymphocytic leukemia. A single institution study with emphasis on the impact of disease progression on overall survival // Haematologica. – 1999. – Vol. 84. – P. 1094 – 1099.
27. [Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up /](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689542?ordinalpos=18&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) T. Zenz, A. Kröber, K. Scherer et al. // Blood. – 2008. – Vol.112. – P.3322 - 3329. Epub 2008
28. Montserrat E., Vinolas N., Reverer J.C. Natural history of chronic lymphocytic leukemia: on the progression and prognosis of early stages // Nouv. Rev. Fr. Hematol. – 1988. – Vol. 30. – P. 359 – 361.
29. Mortari F., Wang J.Y., Schroeder H.W. Jr. Human cord blood antiboty repertoire. Mixed population of VH gene segment and CDR3 distribution in the expressed C alpha and C gamma repertoires // J. Immunol. – 1993. – Vol. 150, N 4. – P. 1348 – 1351.
30. Multiple distinct sets of stereotyped antigen receptors indicate a role for antigen in promoting chronic lymphocytic leukemia / B.T. Messmer, E. Albesiano, D.G. Efremov et al. // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 200, N 4. – P. 519 – 525.
31. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors / D.G. Oscier, A.C. Gardiner S.J., Mould et al. // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 1177-1184.
32. Nasal immunization with Porphyromonas gingivalis outer membrane protein decreases P. gingivalis-induced atherosclerosis and inflamation in spontaneously hyperlipidemic mice / Y. Koizumi, T. Kurita-Ochiai, S. Oguehi, M. Yamamoto // Infect. Immun. – 2008. – Vol. 76, N7. – P. 2958 – 2965.
33. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin’s lymphomas: summary and description of a Working Formulation for climical usage. The Non-Hodgkin’s lymphoma pathologic classification project // Cancer. – 1982. – Vol. 49. – P. 2112 – 2136.
34. Natural history of stage A chronic lymphocytic leukemia untreated patients. French Cooperative Group on Chronic Lymphocyte Leukemia // Br. J. Hematology. – 1990. – Vol. 76. – P. 45 – 54.
35. Nonstochastic pairing of immunoglobulin heavy and light chains expressed by chronic lymphocytic leukemia B cells is predicated on the heavy chain CDR3 / G.F. Widhopf, C.J. Goldberg, T.L. Toy et al. // Blood. – Vol. 111. – P.3137 - 3144.
36. Non-stochastic utilization of Ig V region genes in unselected human peripheral B cells / S.C. Huang, R. Jing, A.H. Glas, E.C. Milner // Mol. Immunol. – 1996. – Vol. 33, N 6. – P. 553 – 560.
37. Novel molecular and clinical features of CLL expressing or not expressing stereotyped B cell receptors: results of an Italian multicentric study / R. Bomben, M. Dal-Bo, D. Capello et al. // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, suppl.1 – P. 27.

## ***Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia / T. Zheng, A. Blair, Y. Zhang et al. // J. Occup. Environ.Med. – 2002. – Vol. 44, N 5. – P. 469 – 474.***

1. Over 20% of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: Pathogenetic implications and clinical correlations / K. Stamatopoulos, G. Belessi, C. Moreno et al. // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 259 - 270.
2. p53 dysfunction in B-cell chronic lymphocytic leukemia: inactivation of ATM as an alternative to TP53 mutations / A.R. Pettitt, P.D. Sherrington, G.S. Stewart et al. // Blood. – 2001. – Vol.98. – P. 814 - 822.
3. Papavasiliou F.N., Schatz D.G. Somatic hypermutation of immunoglobulin genes: merging mechanisms for genetic diversity // Cell. – 2002. – Vol. 109, suppl.1. – S. 35 – 39.
4. Patterns of autoimmunity and subsequent chronic lymphocytic leukemia in Nordic countries / O. Landgren, E.A. Engels, N.E. Caporaso et al. // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 292 – 296.
5. Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia / J.L. Binet, F. Caligaris-Cappio, D. Catovsky et al. // Blood. – 2006. – Vol. 107. – P. 859 – 861.
6. PML NBs associate with the hMre11 complex and p53 at sites of irradiation induced DNA damage / R. Carbone, M. Pearson, S. Minucci, P.G. Pelicci // Oncogene. – 2002. – Vol. 21, N8. – P. 1633-1640.
7. Polyreactive Monoclonal Antibodies Synthesized by Some B-CLL Cells Recognize Specific Antigens on Viable and Apoptotic T Cells / R. Catera, K. Hatzi, C. Chu et al. // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 2813.
8. Prives C. How loops,  sheets, and  helices help us to understand p53 // Cell. – 1994. – Vol. 78. – P. 543 – 546.



1. [Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: focus on recent biomarkers /](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725337?ordinalpos=14&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) L. Véronèse, A. Tchirkov, L. Gouas L et al. // Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2008. – Vol. 66. – P. 371 - 377.
2. [Prognostic significance of p53 and ATM gene deletion in patients with chronic lymphocytic leukemia](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035176?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) / W. Xu, J.Y. Li, Y.J. Wu et al.// Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. – 2008. – Vol. 29. – P. 450 – 453.
3. Prognostic value of specific VH genes in CLL / J. Philippe, A. Janssens, K. Smith et al. // Leuk. Lymph. – 2003. – Vol. 44. – S. 40.
4. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) / L.M. Morton, J.J. Turner, J.R. Cerhan et al. // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P. 695 – 708.
5. Rai K.R. A critical analysis of staging in CLL. Chronic lymphocytic leukemia. Recent progress and future direction. - New York: Alan R Liss. - 1987. – 253 pp.
6. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology, Washington, DC: Armed Forces Inst. Path ol., 1966. – P. 47-61.
7. Reclassification of 300 primary cutaneous B-cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers / N.J. Senff, J.J. Hoefnagel, P.M. Jansen et al. // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, N 12. – P. 1581 – 1587.
8. Relationship between p53 dysfunction, CD38 expression, and IgV(H) mutation in chronic lymphocytic leukemia / K. Lin, P.D. Sherrington, M. Dennis et al. // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 1404 – 1409.
9. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia / L.Z. Rassenti, S. Jain, M.J. Keating et al. // Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 1923 – 1930.
10. Relevance of CD49d protein expression as averall survival and progressive disease prognosticator in chronic lymphocytic leukemi / V. Gattei, P. Bulian, M.I. Del Principe et al. // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 865 - 873.
11. Remarkably similar antigen receptors among a subset of patients with chronic lymphocytic leukemia / F. Ghiotto, F. Fais, А. Valletto // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113, N7. – P. 1008 – 1016.
12. Respiratory tract infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia / O. Landgren, J.S. Rapkin, N.E. Caporaso et al. // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 2198 – 2201.

## ***Reversible anergy of sIgM-mediated signaling in the two subsets of CLL defined by VH-gene mutational status / C.I. Mockridge, K.N. Potter, I. Wheatley et al. // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 4424 – 4431.***

## ***Richardson D.B., Terschuren C., Hoffmann W. Occupational risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Northern Germany // Am. J. Ind. Med. – 2008. – Vol. 51, N 4. – P. 258 – 268.***

1. Rozman C., Monserral E. Chronic lymphocytic leukemia // N. Eng l. J. Med. – 1995. – Vol. 133. – P. 1054 – 1057.
2. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniayis T. In: Nolan C., ed. Molecuar cloning: a laboratory manual. – Plainview, N.Y.: Cold Spring Yarbor Laboratory Press, 1989. – 455 pp.
3. Schlissel M.S. Regulating antigen-receptor gene assembly // Nat. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 3. – P. 890 – 899.
4. Sgambati M.T., Linet M.S., Devesa S. Chronic lymphocytic leukemia: epidemiological, familial, and genetic aspects. Vol 2. 2nd ed. Basel, Switzerland: Marcel Dekker; 2001 – 344 рр..
5. [Significance of zeta-associated protein (ZAP-70) and CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia /](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689273?ordinalpos=19&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) J.A. el-Sharnouby, A.A. el-Shakankiri , O.M. Hendy et al. //Egypt J. Immunol. – 2006. – Vol. 13. – P.69 - 84.
6. Significantly improved PCR-based clonality testing in B-cell malignancies by use of multiple immunoglobulin gene targets: report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936 / P.A. Evans, Ch. Pott, P.I. Groenen et al. // Leukemia.- 2007. – Vol. 21. – P. 207 – 214.
7. Somatic ATM mutations indicate a pathogenic role of ATM in B-cell chronic lymphocytic leukemia / C. Schaffner, S. Stilgenbauer, G.A. Rappold et al. // Blood. – 1999. – Vol.94. – P. 748 – 7 53.
8. Stassen F.R., Vainas T., Bruggeman C.A. Infection and atherosclerosis: an alternative view on an outdata hypothesis // Phasmacol. Rep. – 2008. – Vol. 60, N1. – P. 85 – 92.

## ***Stavnezer J., Guikema J.E., Schrader C.E. Mechanisms and regulation of class switch recombination // Annu. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 26. – P. 261 – 292.***

## ***Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for the role of antigen selection in leukemogenesis / F. Murray, N. Darzentas, A. Hadzidimitriou et al. // Blood. – 2008. – Vol. 111, N3. – P. 1524 – 1533.***

1. Stilgenbauer S., Lichter P., Dohner H. Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia // Rev. Clin. Exp. Hematol. – 2000. – Vol. 4. – P. 48 – 72.
2. Strikingly homologous immunoglobulin gene rearrangements and poor prognosis in VH3-21-utilizing chronic lymphocytic leukemia indepent of geographical origin and mutational status / M. Thourselius, A. Krober, F. Murray et al. // Blood. – 2006. – Vol. 107. – P. 2889 – 2894.
3. Subsets with restricted immunoglobulin gene rearrangement features indicate a role for antigen selection in the development of chronic lymphocytic leukemia / G. Tobin, U. Thunberg, K. Karlsson, et al. // Blood. – 2004. – Vol. 104, N 9. – P. 2879 – 2885.
4. Sustained signaling through the B-cell receptor induced Mcl-1 and promotes survival of chronic lymphocytic leukemia B cells / A. Petlickovski, L. Laurenti, X. Li et al. // Blood. – 2005. – Vol. 105. – P. 4820 – 4827.
5. Systematic analysis of sequences of anti-DNA antibodies-relevance to theories of origin and pathogenicity / A. Rahman, I. Giles, J. Haley, D. Isenberg // Lupus. – 2002. – Vol. 11. – P. 807 – 823.
6. The biochemistry of somatic hypermutation / J.U. Peled, F.L. Kuang, M.D. Iglesias –Ussel et al. // Annu. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 26. – P. 481 – 511.
7. The human antibody repertoire specific for rabies virus glycoprotein as selected from immune libraries / R.A. Kramer, W.E. Marissen, J. Goudsmit J et al. // Eur. J. Immunol. – 2005. – Vol. 35. – P. 2131 - 2145.
8. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression / P. Ghia, G. Guida, S. Stella et al. // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 1262 – 1269.

## ***Tobin G., Rosen A., Rosenquist R. What is the current evidence for antigen involvement in the development of chronic lymphocytic leukemia? // Hematol. Oncol. – 2006. – Vol. 24, N1. – P. 7-14.***

1. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia / T.J. Hamblin, Z. Davis, A. Garddiner et al.. // Blood. – 1999. – Vol. 94. – P. 1848– 1854.
2. Updated Kiel classsification for lymphomas / A. Stansfeld, J. Diebold, H. Noel et al. // Lancet. – 1988. – Vol. 1. – P. 292 – 293.

## ***Use of IGHV3-21 in chronic lymphocytic leukemia is associated with high-risk disease and reflects antigen-driven, post-germinal center leukemogenic selection / E.M. Ghia, S. Jain, G.F. Widhopf et al. // Blood. – 2008. – Vol. 111, N 10. – P. 5101 – 5108.***

1. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia / A. Krober, T. Seiler, A. Benner et al. // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 1410-1416.

## ***V(H)3-48 and V(H)3-53, as well as V(H)3-21 gene rearrangemenrs define unique subgroups in CLL and are associated with biased lambda light chain restriction, homologous LCDR3 sequences and poor prognosis / C. Matthews, M.A. Catherwood, T.C. Morris, M.D. Alexander // Leuk. Res. – 2007. – Vol. 31, N 2. – P. 231 – 234.***

1. Venugopal P., Gregory S.A. Lymphoproliferative disorders / In: American Society of hematology delf-assessment program. Textbook. 3rd edition. – Washington DC, ASH™-SAP, 2007. - P. 265 - 297
2. VH4–34 anti-I/i autoantibodies recognize apoptotic cells / A. Pugh-Bernard, K. Hocknell, A. Cappione et al. // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 46. – S.126.
3. Weiss H.A., Darby S.C., Doll R. Cancer mortality following X-rays treatment for ankylosing spondylitis // Int. J. Cancer. – 1994. – Vol. 59. – P. 327 – 338.
4. Weitkamp J.H., LaFleur B.J., Crowe J.E. Jr. Rotavirus-specific CD5+ B cells in young children exhibit a distinct antibody repertoire compared with CD5- B cells // Hum. Immunol. – 2006. – Vol. 67. – P. 33 - 42.
5. [Whole-genome scanning by array comparative genomic hybridization as a clinical tool for risk assessment in chronic lymphocytic leukemia /](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18687794?ordinalpos=20&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) S.R. Gunn, M.S. Mohammed, M.E. Gorre et al. // J. Mol . Diagn. – 2008. – Vol.10. – P. 442 - 451.
6. Work T.S., Work E. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology. Vol. 1, part 1. – North Holland Publishing Co, 1969. – 320 pp.
7. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues / E.S. Jaffe, N. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman, eds. – Lyon, France. IARC Press, 2001. – 167 pp.
8. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome and distinct gene expression profile / A. Wiestner, A. Rosenwald, T.S. Barry et al. // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 4944 – 4951.
9. ZAP-70 expression, as detected by immunohistochemistry on bone marrow biopsies from early-phase CLL patients, is a strong adverse prognostic factor / R. Zanotti, R. Orduz, C. Campidelli et al. // Leukemia. – 2007. – Vol. 21. – P. 102 – 109.

Zenz T., Dohner H., Stilgenbauer S. Genetic and risk-stratified approach to therapy in chronic lymphocytic leukemia

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