

УДК 616.155.392.2-036.12:612.017.1(045)

Роль интерлейкина-10 и интерлейкина-24 в патогенезе В-клеточного хронического лимфолейкоза

Жевак Т.Н.¹, Чеснокова Н.П.², Шелехова Т.В.², Царева О.Е.², Будник И.А.¹, Литвицкий П.Ф.¹

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Цель. Изучить закономерности изменения экспрессии интерлейкина-10 и интерлейкина-24, обладающих иммуномодулирующим эффектом, при развитии В-клеточного хронического лимфолейкоза. С учетом этого выявить информативные прогностические критерии развития гемобластоза и/или нового подхода к терапии заболевания. **Методы.** У 120 больных с разными стадиями В-клеточного хронического лимфолейкоза методом твердофазного иммуноферментного анализа исследована динамика уровней интерлейкина-10 и интерлейкина-24 в сыворотке крови. **Результаты.** Обнаружено закономерное повышение содержания интерлейкина-10 и интерлейкина-24 в сыворотке крови пациентов уже на начальной стадии В-клеточного хронического лимфолейкоза и сохранение их достоверно высоких уровней на последующих стадиях заболевания. **Заключение.** Обнаруженный нами факт повышения содержания интерлейкина-10 в сыворотке крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом является фактором риска снижения противоопухолевой защиты организма вследствие подавления им механизмов клеточного иммунитета и способности ингибировать апоптоз малигнизированных клеток. Напротив, повышение экспрессии интерлейкина-24, обладающего проапоптотической активностью и стимулирующего дифференцировку клеток, может способствовать повышению эффективности механизмов противоопухолевой резистентности организма. Устранение дисбаланса продукции и/или содержания указанных цитокинов в сыворотке крови может создать условия повышения эффективности терапии пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, В-клеточный хронический лимфолейкоз.

Для цитирования: Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Царева О.Е., Будник И.А., Литвицкий П.Ф. Роль интерлейкина-10 и интерлейкина-24 в патогенезе В-клеточного хронического лимфолейкоза. Патогенез. 2018; 16(2): 56–61.

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.56-61

Для корреспонденции: Жевак Татьяна Николаевна, e-mail: tatiana.zhevak@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.01.2018

Role of interleukin-10 and interleukin-24 in the pathogenesis of B-cell chronic lymphocytic leukemia

Zhevak T.N.¹, Chesnokova N.P.², Shelekhova T.V.², Tsareva O.E.², Budnik I.¹, Litvitsky P.F.¹

¹ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation

² V.I.Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachiya Str. 112, Saratov 410012, Russian Federation

Aim. To study serum levels of immunosuppressive cytokines (interleukin (IL)-10 and IL-24) in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia for assessment of the disease progression and elaboration of a new treatment strategy. **Methods.** 120 patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia were enrolled in the study and divided into four groups according to the disease stage (Rai stage I-IV). Control group included 30 healthy volunteers. Concentrations of IL-10 and IL-24 were measured in serum using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results.** Serum levels of IL-10 and IL-24 levels were significantly increased in all patient groups compared to the control. No difference in the cytokines levels between the patient groups was observed. **Conclusion.** In patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia, the increased serum level of IL-10 might impair the antitumor defence by inhibiting the cell immune response and preventing apoptosis of malignant lymphocytes. On the other hand, the increased serum level of IL-24 might oppose these effects by promoting cellular differentiation and inducing apoptosis in malignant cells. Therefore, correction of IL-10/IL-24 imbalance may be a beneficial therapeutic strategy for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia.

Key words: cytokines; interleukins; B-cell chronic lymphocytic leukemia

For citation: Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Tsareva O.E., Budnik I., Litvitsky P.F. [Role of interleukin-10 and interleukin-24 in the pathogenesis of B-cell chronic lymphocytic leukemia]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(2): 56–61 (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.56-61

For correspondence: Zhevak Tatiana Nikolaevna, e-mail: tatiana.zhevak@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 29.01.2018

Введение

В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) является самым частым видом лейкоза у людей старшей возрастной группы. Заболеваемость им колеблется от 25 до 40% [1, 2]. Медиана возраста заболевших В-ХЛЛ составляет 65—69 лет [3], но при этом 30% всех случаев наблюдается у пациентов в возрастном диапазоне 45—64 года [1].

Несмотря на высокую частоту встречаемости В-ХЛЛ, этиология и патогенез этого заболевания остаются недостаточно изученными. Считается, что важную роль в возникновении В-ХЛЛ играет перманентная антигенная стимуляция лимфоидной ткани, которая сопровождается появлением генетических изменений в лимфоцитах, обладающих свойством гипермутабельности. Однако до сих пор точно не определен перечень антигенов, способствующих возникновению в В-клетках онкогенных мутаций, приводящих к формированию опухолевого клона и развитию В-ХЛЛ. Предполагается, что некоторые инфекционные антигены и аутоантигены могут выступить в роли таких мутагенов [4]. В результате многочисленных исследований установлен ряд хромосомных и генных мутаций, возникающих в процессе опухолевой прогрессии при В-ХЛЛ, но в то же время не обнаружено патогномичной для указанного заболевания мутации, ассоциирующей с онкогенной трансформацией В-лимфоцитов [5—7]. Кроме того, показано значение В-клеточных рецепторов и ряда различных регуляторных сигналов, исходящих как из самих лимфоидных элементов, так и из элементов микроокружения, оказывающих влияние на пролиферативную активность и/или апоптоз малигнизированных клеток при В-ХЛЛ. Так, установлена роль фактора активации лимфоцитов (BAFF), лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL), ряда хемокинов, некоторых факторов роста (VEGF, PDGF), регулятора клеточного цикла pRb, проапоптотических факторов p53 и p73, а также отдельных интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7) и TNF- α в механизмах нарушения процессов пролиферации, апоптоза и дифференцировки неопластических клеток при В-ХЛЛ [8—12]. Тем не менее, выявлен далеко не весь спектр возможных регуляторных сигналов, изменение которых определенно влияет на течение клеточного цикла, дифференцировку В-лимфоцитов, а также на баланс между их пролиферативной активностью и апоптозом. Например, не изучены характер и роль изменения уровней таких цитокинов, как ИЛ-10 и ИЛ-24. Вместе с тем известно, что ИЛ-10 представляет собой полифункциональный иммуномодулирующий цитокин, продуцируемый активированными CD4⁺ (Th1, Th2, Th17, T-reg1) и CD8⁺ Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, тучными клетками, макрофагами, дендритными клетками, NK-клетками, эозинофилами и нейтрофилами. ИЛ-10 значимо меняет течение иммунных реакций, оказывая двойкий эффект: с одной стороны — активирует механизмы гуморального иммунитета, с другой — подавляет реализацию клеточного иммунитета, а также ингибирует процесс апоптоза. При многих заболеваниях, в том числе онкологических, доказан факт важной роли нарушенных механизмов регуляции межклеточного взаимодей-

ствия при участии этого цитокина [13—15]. ИЛ-24, по данным различных авторов, оказывает существенное влияние, прежде всего, на дифференцировку клеток, а также способен активировать апоптоз клеток [16, 17].

Несмотря на подтвержденные сведения о значимом влиянии ИЛ-10 и ИЛ-24 на течение опухолевого процесса, роль этих цитокинов в механизмах межклеточного взаимодействия и пролиферативной активности клеток, характер и механизмы изменения продукции указанных цитокинов, а также их значение в развитии опухолевой прогрессии при В-ХЛЛ остаются явно недостаточно изученными. Между тем, углубление представлений о динамике изменений аутокринных и паракринных регуляторных влияний ИЛ-10 и ИЛ-24 расширит возможности прогнозирования течения В-ХЛЛ и оценки эффективности его комплексной терапии.

Цель настоящей работы: изучить динамику содержания в сыворотке крови ИЛ-10 и ИЛ-24 у пациентов с В-ХЛЛ на различных стадиях его развития, а также установить связь между этими изменениями и тяжестью клинических проявлений заболевания для выявления информативных прогностических критериев и повышения эффективности его лечения.

Материалы и методы исследования

Соответствие исследования этическим требованиям. Настоящее исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского (г. Саратов) (протокол № 6 от 5 февраля 2013 г.) и проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Перед включением в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включены 120 больных на разных стадиях течения В-ХЛЛ, среди которых 71 мужчина и 49 женщин в возрасте от 48 до 85 лет, находившихся на обследовании и стационарном лечении в клинике профпатологии и гематологии ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России» в период с 2013 по 2016 гг. Пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с критериями классификации В-ХЛЛ, предложенной К.Р. Rai (1975), основанной на особенностях клинических проявлений патологии. В I группу включено 30 пациентов с 0—I стадией В-ХЛЛ, во II — 30 со II стадией, в III — 30 с III стадией и в IV — 30 больных с IV стадией. Критериями исключения явились: наличие какой-либо иной гематологической или эндокринной формы патологии, других опухолей, острого воспаления. В группу контроля вошли 30 практически здоровых доноров.

Для оценки степени выраженности пролиферации лимфоидной ткани применялась компьютерная томография групп лимфатических узлов различной локализации, а также выявление наличия гепато- и спленомегалии. Клеточный состав периферической крови определялся с помощью гематологического автоматического анализатора «Micros-60» (ABX, Франция). Иммунофенотип

В-лимфоцитов устанавливался на проточном цитометре «Facs-Calibur» (BD, США).

Содержание в сыворотке крови ИЛ-10 и ИЛ-24 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем («Вектор-Бест», Санкт-Петербург) на иммуноферментном анализаторе «MD-6000» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия).

Оценка названных выше показателей проводилась на различных стадиях В-ХЛЛ однократно до начала комплексной полихимиотерапии.

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10.0 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — выборочное стандартное отклонение. Сравнения средних проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного критерия Тьюки. Различия средних величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Диагностическими критериями развития В-ХЛЛ у пациентов I группы наблюдения были наличие умеренного лейкоцитоза ($p < 0,001$ при сравнении с контролем) с абсолютным лимфоцитозом, либо сочетание лейкоцитоза и абсолютного лимфоцитоза ($p < 0,001$) с выявляемым при пальпации и КТ-исследовании увеличением различных групп лимфоузлов. Кроме этого, наблюдалось относительное снижение содержания гранулоцитов и моноцитов в периферической крови ($p < 0,001$ по каждому показателю). Количество эритроцитов и тромбоцитов, показатель гематокрита и содержание гемоглобина у пациентов I группы не отличались от показателей группы контроля. Размеры селезенки и печени были в пределах нормы.

Изменение количественного и качественного состава лейкоцитов у пациентов I группы наблюдения сочеталось с увеличением уровней как ИЛ-10, так и ИЛ-24 (таблица).

Обследование пациентов со II стадией В-ХЛЛ с учетом критериев, предложенных K.R. Rai, выявило следующие признаки патологии: у всех больных наблюдались спленомегалия и/или гепатомегалия, у большинства — увеличение лимфоузлов; в периферической крови — на-

растающий лейкоцитоз и лимфоцитоз ($p < 0,001$ по каждому показателю); сниженное относительное содержание гранулоцитов и моноцитов. Количество эритроцитов и тромбоцитов, показатель гематокрита и содержание гемоглобина не отклонялись от нормы. В группе пациентов со II стадией заболевания наблюдались повышенные уровни ИЛ-10 и ИЛ-24, однако они не отличались от таковых у больных 0—I стадии В-ХЛЛ (таблица).

Обследование больных В-ХЛЛ III группы выявило признаки таких же соматических расстройств и гематологических сдвигов, как и в первых двух группах наблюдения: лимфаденопатию, а также гепато- и/или спленомегалию. В то же время у этих пациентов нарастали лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз. У них же впервые были зафиксированы признаки анемии ($p = 0,023$ по сравнению с контролем). Вместе с тем, уровень ИЛ-24 в крови у больных III группы наблюдения был по-прежнему высоким. Содержание ИЛ-10 превышало таковое у группы контроля и группы I, однако оно было несколько снижено по сравнению с пациентами II стадии заболевания (таблица).

При комплексном обследовании больных с IV стадией заболевания обнаружены признаки усугубления соматических расстройств и гематологических сдвигов в сравнении с таковыми у больных первых трех групп наблюдения. Это характеризовалось прогрессирующим нарастанием лейкоцитоза ($p < 0,001$) и абсолютного лимфоцитоза ($p < 0,001$). У пациентов IV группы наблюдения были увеличены лимфатические узлы, отмечалась гепато- и спленомегалия, у большинства пациентов — анемия ($p = 0,019$), впервые зафиксирована тромбоцитопения ($p = 0,031$). Важно, что описанная динамика изменений клеточного состава периферической крови, общесоматического статуса на всех стадиях развития В-ХЛЛ соответствовала симптомам этого заболевания, указанным в классификациях этой формы патологии [1, 2]. Уровень ИЛ-10 в крови был стабильно повышенным. В отличие от этого содержание ИЛ-24, оставаясь на высоком уровне, превышало аналогичный показатель в группе контроля и I группы наблюдения, несколько снижаясь по сравнению с его значением на II стадии патологии и не отличаясь от уровня на III стадии заболевания (таблица).

Таблица

Содержание ИЛ-10 и ИЛ-24 в сыворотке крови у различных групп обследования

Показатель	Группы наблюдения				
	Контрольная группа	I группа наблюдения (0—I стадии)	II группа наблюдения (II стадия)	III группа наблюдения (III стадия)	IV группа наблюдения (IV стадии)
ИЛ-10, пг/мл	2,15 ± 0,64	49,87 ± 8,21 $p < 0,001$	55,73 ± 18,55 $p < 0,001$; $p_1 = 0,237$	47,53 ± 10,85 $p < 0,001$; $p_1 = 0,923$; $p_2 = 0,035$	46,20 ± 8,44 $p < 0,001$; $p_1 = 0,694$; $p_2 = 0,009$; $p_3 = 0,990$
ИЛ-24, пг/мл	5,74 ± 0,83	131,10 ± 20,64 $p < 0,001$	132,50 ± 21,43 $p < 0,001$; $p_1 = 0,999$	129,30 ± 31,70 $p < 0,001$; $p_1 = 0,997$; $p_2 = 0,972$	124,90 ± 14,41 $p < 0,001$; $p_1 = 0,769$; $p_2 = 0,602$; $p_3 = 0,922$

Примечание. Указаны $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — выборочное стандартное отклонение. p — при сравнении с показателями группы контроля, p_1 — с показателями I группы наблюдения, p_2 — с показателями II группы наблюдения, p_3 — с показателями III группы наблюдения.

Обсуждение результатов

Основанием проведения этого исследования были данные литературы о существенной биологической роли ИЛ-10 и ИЛ-24 — цитокинов из семейства ИЛ-10. Представители этого семейства (ИЛ-10, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24, ИЛ-26) образуют группу сходных по строению полипептидов. Все они обладают доказанным иммуномодулирующим действием, отличаясь между собой специфичностью рецепторов, механизмами передачи внутриклеточного сигнала и, соответственно, спектром эффектов. Так, действие ИЛ-10 на иммунную систему обусловлено его двояким эффектом: с одной стороны, способностью стимулировать продукцию иммуноглобулинов и повышать экспрессию молекул МНС II класса на мембранах В-клеток, а с другой — подавлять пролиферацию и активность Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов. Кроме того, ИЛ-10 является негативным регулятором противоопухолевого иммунитета. Этот факт доказан рядом исследований, в которых увеличение уровня ИЛ-10 сопровождалось снижением выживаемости пациентов, в частности, при меланоме, лимфоме Ходжкина, гепатоцеллюлярной карциноме и других формах новообразований [13]. Между тем, плейотропная роль ИЛ-10 была показана и в других наблюдениях. Например, исследование уровня ИЛ-10 при раке легкого выявило корреляцию между высоким его содержанием в крови и высоким показателем выживаемости [20].

Относительно биологической роли ИЛ-24 при опухолевом росте следует отметить, что он способен изменять рост и дифференцировку клеток, а также вызывать апоптоз опухолевых клеток без участия лимфоцитов и других клеток иммунной системы. Проапоптотическое действие на культивируемые неопластические клетки ИЛ-24 доказано в ряде экспериментов с аденовирусным вектором. Важно, что этот цитокин обладает способностью не только вызывать апоптоз, но и потенцировать гибель опухолевых клеток, вызванную радиационным облучением. Кроме того, ИЛ-24 увеличивает синтез ряда иммунорегуляторных цитокинов и подавляет индуцированный при развитии опухолевого процесса неоангиогенез [16—19]. Именно в связи с этим и было предпринято настоящее исследование.

Обнаруженное нами повышение содержания ИЛ-10 в крови уже на начальной стадии развития В-ХЛЛ и стабильно высокий его уровень на последующих стадиях, основываясь на данных литературы, можно интерпретировать как один из механизмов снижения антибластной резистентности организма. Известно, что развитие онкогенной трансформации клеток еще не означает обязательного формирования опухоли и, тем более, онкологического заболевания. Трансформированные клетки образуются в организме человека постоянно, но устраняются в связи с активацией специфических и неспецифических механизмов противоопухолевой защиты организма, включая моноцитарно-макрофагальную систему, НК-клетки, CD8⁺-Т-лимфоциты и другие. В связи с этим подавление клеточного иммунитета в условиях обнаруженного нами увеличения содержания ИЛ-10 в крови у больных В-ХЛЛ является одним из важных факторов риска перехода стадии инициации канцерогенеза в стадию активации и последующей опухолевой прогрессии. Немаловажное значение имеет и отмеченная ранее способность ИЛ-10 ингибировать апоптоз малигнизированных клеток.

Оценивая значимость выявленного нами феномена увеличения в крови содержания ИЛ-24 на 0—I стадии В-ХЛЛ и его достоверно высокого уровня на II, III и IV стадиях заболевания, есть основания для утверждения о том, что указанный феномен является маркером активации одного из эффективных механизмов противоопухолевой резистентности организма. Однако, обнаруженное нами увеличение уровня в крови ИЛ-24, вероятно, еще недостаточно для уничтожения опухолевых клеток посредством реализации его проапоптотической активности и стимуляции дифференцировки неопластических клеток при В-ХЛЛ.

Заключение

Полученные результаты подчеркнули, что в патогенезе В-ХЛЛ имеет место включение разнонаправленных реакций со стороны организма, как обеспечивающих адаптацию, так и способствующих прогрессированию патологии. Коррекция этого баланса может в определенной степени способствовать восстановлению дифференцировки клеток В-ХЛЛ, а также уменьшению опухолевой массы за счет стимуляции апоптоза малигнизированных клеток и, соответственно, достижению ремиссии и/или минимальной резидуальной болезни.

Список литературы

1. *Гематология: национальное руководство*. Под ред. О.А. Рувальцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с.
2. Луговская С.А., Почтарь М.Е. *Гематологический атлас*. Москва — Тверь: ООО Изд-во Триада, 2016. 434 с.
3. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России; 2016. 250 с.
4. Agathangelidis A., Darzentas N., Hadzidimitriou A., Brochet X., Murray F., Yan X.J., Davis Z., van Gastel-Mol E.J., Tresoldi C., Chu C.C., Cahill N., Giudicelli V., Tichy B., Pedersen L.B., Foroni L., Bonello L., Janus A., Smedby K., Anagnostopoulos A., Merle-Beral H., Laoutaris N., Juliussen G., di Celle P.F., Pospisilova S., Jurlander J., Geisler C., Tsaftaris A., Lefranc M.P., Langerak A.W., Oscier D.G., Chiorazzi N., Belessi C., Davi F., Rosenquist R., Ghia P., Stamatopoulos K. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood*. 2012; 119(19): 4467-4475. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393694
5. Balatti V., Bottoni A., Palamarchuk A., Alder H., Rassenti L.Z., Kipps T.J., Pekarsky Y., Croce C.M. NOTCH1 mutations in CLL associated with trisomy 12. *Blood*. 2012; 119: 329-331. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386144
6. Landau D.A., Carter S.L., Stojanov P., Mc Kenna A., Stevenson K., Lawrence M.S., Sougnez C., Stewart C., Sivachenko A., Wang L., Wan Y., Zhang W., Shukla S.A., Vartanov A., Fernandes S.M., Saksena G., Cibulskis K., Tesar B., Gabriel S., Hacohen N., Meyerson M., Lander E.S., Neuberger D., Brown J.R., Getz G., Wu C.J. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013; 152: 714-726. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.019
7. Rossi D, Fangazio M, Rasi S, Vaisitti T, Monti S, Cresta S., Chiaretti S., Del Giudice I., Fabbri G., Brusca A., Spina V., Deambrogi C., Marinelli M., Fama R., Greco M., Daniele G., Forconi F., Gattei V., Bertoni F., Deaglio S., Pasqualucci L., Guarini A., Dalla-Favera R., Foa R., Gaidano G. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012; 119: 2854-2862. DOI: 10.1182/blood-2011-12-395673
8. van Attekum M.H., Eldering E., Kater A. Chronic lymphocytic leukemia cells are active participants in microenvironmental cross-talk. *Haematologica*. 2017; 102(9): 1469-1476. DOI:10.3324/haematol.2016.142679

9. Os A., Bьрглер S., Ribes A.P., Funderud A., Wang D., Thompson K.M., Tjunnfjord G.E., Bogen B., Munthe L.A. Chronic lymphocytic leukemia cells are activated and proliferate in response to specific T helper cells. *Cell Rep.* 2013; 4(3): 566-577. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.07.011

10. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Иванова С.Н., Шутова А.С. Закономерности изменения содержания в сыворотке крови ростстимулирующих и ростиингибирующих факторов при В-клеточном хроническом лимфолейкозе и их диагностическое значение. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62(4): 235-239. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-235-239

11. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Диагностическое и прогностическое значение увеличения содержания в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при хроническом лимфолейкозе. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2013; 2: 33-36.

12. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Царева О.Е. Закономерности изменения цитокинового профиля крови при хроническом лимфолейкозе различной степени тяжести. *Фундаментальные исследования.* 2011; 10: 65-69.

13. Sky Ng T.N., Britton G.J., Hill E.V., Verhagen J., Burton B.R., Wraith D.C. Regulation of adaptive immunity; the role of interleukine-10. *Front. Immunol.* 2013; 4: 129. DOI: 10.3389/fimmu.2-13.00129

14. Chen H., Tang J., Shen Nan, Ren K. Interleukin 10 gene rs1800896 polymorphism is associated with the risk of prostate cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(39): 66204-66214.

15. Khoshdel A., Kheiri S., Omidvari P., Moradi F., Hamidi M., Teimori H. Association between Interleukin-10-1082 G/A and Tumor Necrosis Factor-308 G/A Gene Polymorphisms and Respiratory Distress Syndrome in Iranian Preterm Infants. *Mediators of Inflammation.* 2017. Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/6386453/abs/> Дата обращения: 07.01.2018. DOI: 10.1155/2017/6386453

16. Persaud L., De Jesus D., Brannigan O., Richiez-Paredes M., Huaman J., Alvarado G., Riker L., Mendez G., Dejoie J., Sauane M. Mechanism of Action and Applications of Interleukin 24 in Immunotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 869. DOI:10.3390/ijms17060869

17. Valiyari S., Mahdian R., Salami M., Oloomi M., Golshani M., Shokrgozar M.A. Bouzari S. Expression, Purification and Functional Assessment of Smallest Isoform of Human Interleukin-24 in *Escherichia coli*. *Braz. arch. biol. technol. [online].* 2017; 60: e17160621. Режим доступа: <http://www.scielo.br/pdf/babt/v60/1678-4324-babt-60-e17160621.pdf> Дата обращения: 07.01.2018. DOI: 10.190/1678-4324-2017160621

18. Park M.A., Hamed H.A., Mitchell C., Cruickshanks N., Dash R., Allegood J. Dmitriev I.P., Tye G., Ogretmen B., Spiegel S., Yacoub A., Grant S., Curiel D.T., Fisher P.B., Dent P. A Serotype 5/3 Adenovirus Expressing MDA-7/IL-24 Infects Renal Carcinoma Cells and Promotes Toxicity of Agents That Increase Ros and Ceramide Levels. *Mol. Pharmacol.* 2011; 79 (3): 368-380. DOI: 10.1124/mol.110.069484

19. Yang B.-X., Duan Y.-J., Dong Ch.-Ya, Zhang F., Gao W.-F., Cui X.-Y., Lin Y.M., Ma X.T. Novel Functions for mda-7/IL-24 and IL-24 delE5: Regulation of differentiation of Acute Myeloid Leukemic Cells. *Mol. Cancer Ther.* 2011; 10(4): 615-625. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0863

20. Vahl J.M., Friedrich J., Mittler S., Trump S., Heim L., Kachler K., Balabko L., Fuhrich N., Geppert C.I., Trufa D.I., Sopol N., Rieker R., Sirbu H., Finotto S. Interleukin-10-regulated tumour tolerance in non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer.* 2017; 117(11): 1644-1655. DOI: 10.1038/bjc.2017.336

References

1. [*Hematology: national guidelines*]. Ed. O.A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 776 p. (in Russian)
2. Lugovskaya S.A., Pochtar' M.E. [*Hematological Atlas*]. Moscow – Tver': Triada; 2016. 434 p. (in Russian)
3. [Malignant neoplasms in Russia in 2012 year (morbidity and mortality)]. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen MNIOI FGBU NMIRC Minzdrava Rossii; 2016. 250 p. (in Russian)
4. Agathangelidis A., Darzentas N., Hadzidimitriou A., Brochet X., Murray F., Yan X.J., Davis Z., van Gastel-Mol E.J., Tresoldi C., Chu C.C., Cahill N., Giudicelli V., Tichy B., Pedersen L.B., Foroni L., Bonello L., Janus A., Smedby K., Anagnostopoulos A., Merle-Beral H., Laoutaris N., Juliusson G., di Celle P.F., Pospisilo-

va S., Jurlander J., Geisler C., Tsaftaris A., Lefranc M.P., Langerak A.W., Oscier D.G., Chiorazzi N., Belessi C., Davi F., Rosenquist R., Ghia P., Stamatopoulos K. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood.* 2012; 119(19): 4467-4475. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393694

5. Balatti V., Bottoni A., Palamarchuk A., Alder H., Rassenti L.Z., Kipps T.J., Pekarsky Y., Croce C.M. NOTCH1 mutations in CLL associated with trisomy 12. *Blood.* 2012; 119: 329-331. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386144

6. Landau D.A., Carter S.L., Stojanov P., Mc Kenna A., Stevenson K., Lawrence M.S., Sougnez C., Stewart C., Sivachenko A., Wang L., Wan Y., Zhang W., Shukla S.A., Vartanov A., Fernandes S.M., Saksena G., Cibulskis K., Tesar B., Gabriel S., Hacohen N., Meyerson M., Lander E.S., Neuberger D., Brown J.R., Getz G., Wu C.J. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell.* 2013; 152: 714-726. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.019

7. Rossi D, Fangazio M, Rasi S, Vaisitti T, Monti S, Cresta S., Chiaretti S., Del Giudice I., Fabbri G., Brusca G., Spina V., Deambroggi C., Marinelli M., Fama R., Greco M., Daniele G., Forconi F., Gattei V., Bertoni F., Deaglio S., Pasqualucci L., Guarini A., Dalla-Favera R., Foa R., Gaidano G. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2012; 119: 2854-2862. DOI: 10.1182/blood-2011-12-395673

8. van Attekum M.H., Eldering E., Kater A. Chronic lymphocytic leukemia cells are active participants in microenvironmental cross-talk. *Haematologica.* 2017; 102(9): 1469-1476. DOI:10.3324/haematol.2016.142679

9. Os A., Bьрглер S., Ribes A.P., Funderud A., Wang D., Thompson K.M., Tjunnfjord G.E., Bogen B., Munthe L.A. Chronic lymphocytic leukemia cells are activated and proliferate in response to specific T helper cells. *Cell Rep.* 2013; 4(3): 566-577. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.07.011

10. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Ivanova S.N., Shutova A.C. [The patterns of alteration of content of growth-stimulating and growth-inhibiting factors in blood serum under B-cell chronic lymphatic leukemia and their diagnostic value]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Russian clinical laboratory diagnostics].* 2017; 62(4): 235-239. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-235-239 (in Russian)

11. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V. [The diagnostic and prognostic value of increase of concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in blood under chronic lymphatic leukemia]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. [Russian clinical laboratory diagnostics].* 2013; 2: 33-36. (in Russian)

12. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Tsarjova O.E. [Regularity of blood cytokine profile change in chronic lymphocytic leukaemia of different severity]. *Fundamental'nye issledovaniya. [Basic Research].* 2011; 10: 65-69. (in Russian)

13. Sky Ng T.N., Britton G.J., Hill E.V., Verhagen J., Burton B.R., Wraith D.C. Regulation of adaptive immunity; the role of interleukine-10. *Front. Immunol.* 2013; 4: 129. DOI: 10.3389/fimmu.2-13.00129

14. Chen H., Tang J., Shen Nan, Ren K. Interleukin 10 gene rs1800896 polymorphism is associated with the risk of prostate cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(39): 66204-14.

15. Khoshdel A., Kheiri S., Omidvari P., Moradi F., Hamidi M., Teimori H. Association between Interleukin-10-1082 G/A and Tumor Necrosis Factor-308 G/A Gene Polymorphisms and Respiratory Distress Syndrome in Iranian Preterm Infants. *Mediators of Inflammation.* 2017. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/6386453/abs/> Retrieved: 07.01.2018. DOI: 10.1155/2017/6386453

16. Persaud L., De Jesus D., Brannigan O., Richiez-Paredes M., Huaman J., Alvarado G., Riker L., Mendez G., Dejoie J., Sauane M. Mechanism of Action and Applications of Interleukin 24 in Immunotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 869. DOI:10.3390/ijms17060869

17. Valiyari S., Mahdian R., Salami M., Oloomi M., Golshani M., Shokrgozar M.A. Bouzari S. Expression, Purification and Functional Assessment of Smallest Isoform of Human Interleukin-24 in *Escherichia coli*. *Braz. arch. biol. technol. [online].* 2017; 60: e17160621. Available at: <http://www.scielo.br/pdf/babt/v60/1678-4324-babt-60-e17160621.pdf> Retrieved: 07.01.2018. DOI: 10.190/1678-4324-2017160621

18. Park M.A., Hamed H.A., Mitchell C., Cruickshanks N., Dash R., Allegood J. Dmitriev I.P., Tye G., Ogretmen B., Spiegel S., Yacoub A., Grant S., Curiel D.T., Fisher P.B., Dent P. A Serotype 5/3

Adenovirus Expressing MDA-7/IL-24 Infects Renal Carcinoma Cells and Promotes Toxicity of Agents That Increase Ros and Ceramide Levels. *Mol. Pharmacol.* 2011; 79 (3): 368-380. DOI: 10.1124/mol.110.069484

19. Yang B.-X., Duan Y.-J., Dong Ch.-Ya, Zhang F., Gao W.-F., Cui X.-Y., Lin Y.M., Ma X.T. Novel Functions for mda-7/IL-24 and IL-24 delE5: Regulation of differentiation of Acute Myeloid Leukemic

Cells. *Mol. Cancer Ther.* 2011; 10(4): 615-625. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0863

20. Vahl J.M., Friedrich J., Mittler S., Trump S., Heim L., Kachler K., Balabko L., Fuhrich N., Geppert C.I., Trufa D.I., Söpel N., Rieker R., Sirbu H., Finotto S. Interleukin-10-regulated tumour tolerance in non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer.* 2017; 117(11): 1644-1655. DOI: 10.1038/bjc.2017.336

Сведения об авторах

Жевак Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Чеснокова Нина Павловна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии имени академика А.А.Богомольца Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шелехова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Царёва Ольга Евгеньевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинко-диагностической лаборатории клиники профпатологии и гематологии имени профессора В.Я.Шустова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Будник Иван Александрович — кандидат медицинских наук, PhD, доцент, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Литвицкий Пётр Францевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)