

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МУТАЦИЕЙ EVI1 В СТАДИИ ПРЕДЛЕЙКОЗА

Кузнецова Е.Ю.¹, Соколова-Попова Т.А.¹, Ольховик Т.И.², Сырцева Е.Б.², Михалев М.А.², Савяк Л.М.², Кузнецова Е.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России», Красноярск, e-mail: office@krascnil.ru;

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», Красноярск, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

Представлен клинический случай диагностики и успешного лечения больной со злокачественной мутацией гена EVI1. Пациентка в течение нескольких лет наблюдалась, получала симптоматическую терапию анемии. Результат получаемого лечения был неудовлетворительным, стойкого эффекта не наблюдалось. После нескольких лекарственных лечебных циклов и курсов гемотрансфузий пациентке проведено генетическое исследование. Результат кариотипирования дал наличие мутации: инверсия 3-й хромосомы. FISH-метод подтвердил мутацию гена EVI1. HLA-совместимый донор был подобран в Международном регистре доноров костного мозга. Пациентка удовлетворительно перенесла проводимую терапию химическими препаратами с последующей процедурой трансплантации HLA-совместимого костного мозга. Случай завершился клинической ремиссией, правильным генетическим химеризмом, отсутствием признаков реакции трансплантата против хозяина. По данным повторного цитогенетического исследования костного мозга перестроек гена EVI1 не обнаружено. Контрольная миелограмма и гемограмма пациентки по итогу случая были в норме. Приведенный опыт лечения больной с миелодиспластическим синдромом с патологической мутацией гена EVI1 высокотехнологичными методами лечения с назначением аллогенной трансплантации костного мозга от неродственного донора показал неоспоримую лабораторную и клиническую эффективность примененной терапии.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, мутация злокачественная, ген EVI1, трансплантация костного мозга

CLINICAL CASE DIAGNOSIS AND SUCCESSFUL TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT MUTATION EVI1 IN THE STAGE OF PRELEUKEMIA

Kuznetsova E.Y.¹, Sokolova-Popova T.A.¹, Olkhovyk T.I.², Syrtseva E.B.², Mikhalev M.A.², Savyak L.M.², Kuznetsova E.P.¹

¹Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: office@krascnil.ru;

²Krasnoyarsk Interdistrict clinical hospital № 7, Krasnoyarsk, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

The clinical case of diagnostics and successful treatment of the patient with a malignant mutation of a gene of EVI1 is presented. The patient within several years was observed, received symptomatic therapy of anemia. The result of the received treatment was unsatisfactory, the lasting effect was not observed. After several medicinal medical cycles and courses of transfusions of blood to the patient the genetic research is conducted. The result of a karyotyping gave existence of a mutation: inversion 3 chromosomes. The FISH method confirmed EVI1 gene mutation. The compatible donor was picked up by HLA in the International register of donors of marrow. The patient well gave therapy by chemical medicines with the subsequent procedure of transplantation of HLA of compatible substance. The case arrived up to the end with clinical remission, a precise genetic karyotype, lack of signs of reaction change against the owner. According to a repeated cytogenetic research of marrow of reorganizations of a gene of EVI1 it is not revealed. The control myelogram and the patient's hemogram on a result of a case was normal. The given experience of treatment of the patient with a myelodysplastic syndrome with pathological EVI1 gene mutation by hi-tech methods of treatment with appointment of marrow as allogenic transplantation for the unrelated donor showed indisputable laboratory and clinical effectiveness of the applied therapy

Keywords: Myelodysplastic syndrome, Malignant mutation, EVI1 gene, transplantation of marrow

Ген EVI1 (ген экотропной вирусной интеграции сайта 1) располагается на хромосоме 3q26.2 (геном человека homo sapiens). Ген охватывает 60 килобаз и кодирует 16 экзонов [1].

Кодируемый данным геном белок является транскрипционным регулятором и онкопротеином. Может принимать участие в гематопозе, апоптозе, дифференцировке, развитии и пролиферации клетки. Кодированный EVI1-геном белок может взаимодействовать с другими генами клеточной пролиферации. Ген EVI1 может подвергнуться транслокации с геном AML1 и вследствие его гиперэкспрессии приводит к манифестации острого лейкоза [2]. EVI1 имеет 19 вариантов транскриптов, кодирующих различные изоформы [3].

Миелодиспластический синдром (МДС) объединяет группу гетерогенных приобретенных заболеваний крови опухолевой природы, при которых патологический процесс начинается на уровне клеток – предшественниц гемопоэза, обнаруживает себя нарушением дифференцировки клеток одного, двух или трех ростков кроветворения и усиленным апоптозом костно-мозговых элементов [4]. МДС сопровождается цитопенией, дисмиелопоэзом и трансформацией в острый лейкоз [4]. По сведениям зарубежных гематологов, заболеваемость МДС составляет 4–5 случаев на 100 тыс. населения в год. К пожилому возрасту встречаемость МДС увеличивается до 20–50 случаев на 100 тыс. человек в год. Поэтому МДС остается одной из актуальных проблем для врачей всех специальностей [4].

Миелодиспластический синдром довольно быстро трансформируется в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), сокращает продолжительность жизни пациента. Риск перехода в острый лейкоз достаточно высок и составляет до 30% [5-7]. В случае отказа от лечения срок жизни пациента не более 5,7 года в зависимости от уровня степени прогрессирования заболевания. Срок трансформации в ОМЛ составляет соответственно 0,2 и 9,4 года. Причинами смерти больных с МДС являются последствия цитопенических нарушений, в частности инфекции, тяжелые кровотечения, а также трансформация в ОМЛ [6].

Частота хромосомных аномалий при МДС довольно высокая, наблюдаются сложные aberrации или изолированные аномалии хромосом 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 18, 20, 21, 22 [8], чаще встречаются поломки в 3-й, 5-й, 7-й, 8-й хромосоме [9]. По данным литературы активация гена EVI1 несет ответственность за развитие более 2% случаев ОМЛ и МДС. В последнее время в литературе имеются сообщения о наличии экспрессии генов WT1, EVI1 у больных ОМЛ, ХМЛ, МДС. Высокая экспрессия гена EVI1 у пациентов в возрасте 2–80 лет диктует развитие острого лейкоза, миелодиспластического синдрома, хронического миелоидного лейкоза, не чувствительного к терапии ингибиторами тирозинкиназ, Ph+ острого лимфобластного лейкоза. Выраженная аномальная экспрессия Evil1-гена может быть плохим прогностическим маркером лечения ОМЛ [2, 10].

Несмотря на то что аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) считается оптимальным способом лечения этих больных, ее результаты в наблюдениях авторов оказались не столь обнадеживающими. Это можно объяснить неоправданной задержкой выполнения АТСК, а также невозможностью ее проведения в первой ремиссии.

Цель исследования: показать эффективность и значимость аллогенной трансплантации костного мозга от неродственного донора пациенту с миелодиспластическим синдромом (генная мутация EVI1+) в комплексном получаемом лечении.

Материалы и методы исследования. Представляем клинический случай диагностики и успешного лечения больной со злокачественной мутацией EVI1.

Клинический диагноз пациента

Основной: миелодиспластический синдром по типу рефрактерной анемии с избытком бластов – 2, inv (3)(q21q), inv(9)(p13q21), del (7q) EVI1+ (03.2012 г.) IPSS-3, высокий риск, WT1+ 05.2015 г. Аллогенная неродственная трансплантация костного мозга 21.05.2015 г. Состояние после курса азациитидина № 4 (сентябрь, октябрь, ноябрь, декабрь 2015 г.).

Осложнения: синдром перегрузки железом тяжелой степени (гемохроматоз печени, ферритин (от 15.10.2015 г. – 5625 мкг/л). Гепатит (лекарственной этиологии) минимальной степени активности. Вторичный иммунодефицит. Мукозит полости рта. Хроническая герпетическая инфекция.

Сопутствующий: узловая гиперплазия печени S7. Поверхностный гастрит. Катаральный колит.

Впервые снижение гемоглобина (105–90 г/л) у больной Ж.Т., 1983 года рождения, выявлено при медицинском осмотре на производстве в 2009 г. При обследовании (колоноскопия, ФГС, УЗИ, ирригоскопия, осмотр гинеколога) данных за онкопатологию и острую кровопотерю не выявлено. С диагнозом «хроническая железодефицитная анемия» наблюдалась у терапевта, гематолога, принимала препараты железа, эффект наблюдался нестойкий.

В сентябре 2011 г. в гемограмме Hb 69 г/л, самостоятельно начала прием препаратов железа, за медицинской помощью не обращалась.

В марте 2012 г. обратилась к терапевту в поликлинику по месту жительства с выраженными анемическими жалобами, в гемограмме Hb 37 г/л.

Больная была госпитализирована в терапевтическое отделение Красноярской ГКБ № 7 с диагнозом «хроническая железодефицитная анемия неясного генеза», проводилась терапия препаратами железа Сорбифер 100 мг 2 раза в день, витамином B₁₂ 500 мкг 2 раза в день, без

эффекта. В контрольной гемограмме сохранялась тяжелая анемия (эритроциты 0,96 млн, Hb 39 г/л), лейкоциты 3,5 тыс., лимфоциты 53%, моноциты 14%, плазматические клетки 1%, СОЭ 40 мм/час. В миелограмме сужение эритроцитарного ростка, увеличение гранулоцитопоза с нарушением вызревания. На основании этого диагноз был пересмотрен в пользу миелодиспластического синдрома по типу рефрактерной анемии. По данным МРТ органов брюшной полости выявлены объемное образование в правой доле печени (дифференциальный диагноз: фокальная нодулярная гиперплазия, или гепатоцеллюлярная аденома); мелкая киста в левой доле печени, множественные субкапсулярные кисты селезенки. В повторной миелограмме отмечается нарушение вызревания в эритроцитарном ростке; встречаются клетки, подозрительные на метаплазию.

Больной проводилась гемокомпонентная терапия на фоне постоянного приема препаратов железа, витамина. Затем к лечению был добавлен стимулятор эритропоза Эральфон 10000 МЕ 3 раза в неделю. На фоне проведенного лечения получен клинико-гематологический эффект: анемический синдром был купирован.

В апреле–ноябре 2012 г. наблюдалась и обследовалась у онкологов Красноярского краевого онкологического центра (ККОЦ), четкого заключения о характере поражения печени не дано, от предложенной диагностической операции пациентка отказалась. Консультирована онкологами, выставлен диагноз узловой гиперплазии печени в S7 (без отрицательной динамики), рекомендован УЗИ-контроль в ККОЦ 1 раз в 3 месяца. Не исключался вторичный генез МДС. В последующем больная регулярно госпитализируется для проведения гемокомпонентной терапии 1 раз в 2–3 месяца. Амбулаторно получала периодически стимуляторы эритропоза.

В октябре 2012 г. больной проведена трепанобиопсия с иммуногистохимическим исследованием, в результате которого данных за опухолевое поражение костного мозга обнаружено не было.

В марте 2013 г. в контрольной миелограмме бласты составили 1,2%, пунктат клеточный преимущественно за счет белого ростка; эритропоз сужен, встречаются большие агрегаты тромбоцитов.

Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи: патологических градиентов не выявлено, белок Бенс–Джонса не обнаружен, в том числе в иммунофиксации.

Иммунофенотипирование периферической крови: данных за МДС не выявлено (лимфоциты 48,8% – CD3+CD19 – 87,4%; CD3-CD19+ – 7,8%; CD3+CD4+ – 46,9%; CD3+CD8+ – 35,6%).

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения в печени, поджелудочной железе. Косвенные признаки «застойной» печени. Мелкая киста в селезенке. Печень

141x62x92 мм, селезенка 94x31 мм. МРТ органов брюшной полости: МРТ – картина диффузных изменений печени, гепатомегалии, хронического холецистита, субкапсулярных кист.

В сентябре 2013 г. в контрольной миелограмме бластов 3,4%; по данным УЗИ органов брюшной полости: очаговое образование правой доли печени (аденома?), протоковые изменения в печени, селезенка 8,7x2,7 мм. Дважды проведена диагностическая трепанобиопсия, которая оказалась неинформативна.

В октябре 2013 г. проведено цитогенетическое исследование костного мозга в ФНКЦ г. Москвы, по данным которого при стандартном кариотипировании обнаружен клон с инверсией 3-й хромосомы; при исследовании методом FISH подтверждена перестройка гена EVI1.

В декабре 2013 г. повторная трепанобиопсия: иммуноморфологическая картина с учетом клинико-лабораторных данных возможна при миелодиспластическом синдроме с избытком бластов (клетки миелоидного ряда с гранулоцитарной дифференцировкой интенсивно цитоплазматически экспрессируют миелопероксидазу до 80%, эритроидные элементы экспрессируют гликофорин А до 10%).

В январе 2014 г. консультирована заочно в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, по жизненным показаниям рекомендована патогенетическая терапия препаратом Азациитидин (Вайдаза).

С января по август 2014 г. на фоне сопроводительной, гемокомпонентной терапии проведено 6 курсов лечения Азациитидином (Вайдазой) 100 мг в сутки внутривенно капельно № 7. Лечение перенесла удовлетворительно.

После 6 курсов лечения Азациитидином ремиссия не была достигнута: у больной оставалась зависимость от гемотрансфузий, кроме того, развился синдром перегрузки железом тяжелой степени с гемохроматозом печени (ферритин 4335 мкг/л).

В миелограмме (13.08.2014 г.) – увеличено количество капель жира. На фоне сниженной клеточной массы встречается много островков ткани костного мозга с гиперклеточным содержимым. Лимфоидные клетки и моноциты с нечеткими контурами цитоплазмы. Мегакариоцитов 8–10–12 в поле зрения. Вызревание гранулоцитопоза на нижней границе нормы.

Больная консультирована в клинике «Института онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ПСПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. В связи с наличием прогностически неблагоприятного варианта заболевания, молодого возраста пациентке было рекомендовано проведение аллогенной трансплантации костного мозга (АТКМ). HLA-совместимого донора нашли в Международном регистре

доноров костного мозга. В связи с отсутствием возможности проведения АТКМ в г. Красноярске больная по квоте направлена для трансплантации в «Институт онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ПСПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

В марте 2015 г. проведен 7-й курс лечения Азацитидином (Вайдазой) 100 мг в сутки № 7. В миелограмме от апреля 2015 г. бласты 5,6%.

С 12.05.2015 г. по 30.07.2015 г. больная находилась в Институте онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ПСПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, где 21.05.2015 г. проведена неродственная трансплантация костного мозга. На момент трансплантации в миелограмме содержание бластов было 5%, пациент и донор полностью совместимы по HLA-системе. После пересадки достигнуто приживание трансплантата. Пациент от гемотрансфузий после пересадки донорского костного мозга не зависит. Данных за локализованную инфекцию не наблюдалось. В миелограмме от 23.07.2015 г. бласты 1,4%, пунктат нормоклеточный. При генетическом исследовании выявлено, что более 97% клеток имеют донорское происхождение, полный донорский химеризм. Реакции трансплантат против хозяина не было. Больная постоянно принимала Такролимус 3 мг в сутки, противовирусную и противогрибковую терапию. Пациенту рекомендовано при выписке продолжить лечение Азацитидином в дозе 100 мг в сутки № 7 через 28 дней.

Повторная госпитализация с 07.09.2015 по 22.09.2015 г., в контрольной миелограмме: бластов 2,0%, по данным цитогенетического исследования костного мозга при исследовании методом FISH перестроек гена EVI1 не обнаружено. Больной проведен 8-й курс лечения Азацитидином (Вайдазой) в дозе 100 мг № 7 подкожно. Пациентка лечение перенесла удовлетворительно, наблюдалась тошнота, которая снималась антиэметиками. В гемограмме наблюдалось снижение тромбоцитов до 119 тыс., геморрагического синдрома не было.

Очередная госпитализация с 12.10.2015 по 28.10.2015. HbsAg (21.10.2015) – реакция отрицательная, HCV(21.10.2015) – реакция отрицательная. Мазок из зева (21.10.2015): обильный рост *Neisseria spp.*, умеренный рост *Klebsiella pneumoniae*. Сывороточное железо — 37,52 мкмоль/л, ЛЖСС — менее 7,3 мкмоль/л, ОЖСС — менее 44,82, трансферрин — 1,56 (N 2,5–3,80), % насыщения трансферрина 95,7% (15–50%), ферритин 5625 мкг/л (N 10–120 мкг/л).

Проведен очередной 9-й курс лечения Азацитидином (Вайдазой) в дозе 100 мг № 7 подкожно. Лечение перенесла удовлетворительно, наблюдалась тошнота, которая снималась антиэметиками. При поступлении в полости рта наблюдались творожистые высыпания по всей слизистой, назначен курс Флуконазола 300 мг в сутки, местно полоскание полости рта

хлоргексидином, болтушкой с антибиотиком. Выявлен гепатит лекарственной этиологии, после терапии гепатопротекторами в биохимическом анализе снизились печеночные трансаминазы. Пациентка была выписана в стабильном состоянии. Далее наблюдалась амбулаторно. В ротовой полости сохранялся незначительный мукозит, дискомфорт при глотании. Продолжила полоскание раствором фурацилина, получала фитотерапию. В биохимическом анализе крови оставались незначительно повышенные АЛТ (до 2,2–2,6 ммоль/л), больная продолжила прием гепатопротекторов. Согласно рекомендациям прием Такролимуса прекращен.

С сентября по декабрь 2015 г. больной проводились курсы поддержки ремиссии высокотехнологичным препаратом Азациитидин.

Учитывая тяжелую перегрузку железом (ферритин от 15.10.2015 г. – 5625 мкг/л при норме 10–120 мкг/л, что в 46 раз больше нормы), больная получала хелаторную терапию – Деферазирокс 0,5 по 3 таблетки (1500 мг) ежедневно в течение года (с декабря 2015 г. по декабрь 2016 г.).

У больной была достигнута стойкая ремиссия, по настоящее время клинические проявления болезни отсутствуют, миелограмма, гемограмма остаются в норме.

Результаты исследования и их обсуждение. У больной в течение 5 лет наблюдалась рефрактерная анемия, не поддающаяся терапии препаратами железа, витамином В₁₂, стимуляторами эритропоэза, гипометелирующим препаратом (Азациитидин). Впоследствии у больной при стандартном кариотипировании обнаружен клон с инверсией 3-й хромосомы; при исследовании методом FISH подтверждена перестройка гена EVI1.

По данным литературы активация гена EVI1 несет ответственность за развитие ОМЛ и МДС и является показателем плохого прогноза при лейкемии [11].

АТГСК считается оптимальным способом лечения больных с ОМЛ, но ее результаты в наблюдениях авторов оказались не столь обнадеживающими. Это можно объяснить неоправданной задержкой выполнения АТГСК.

Заключение

Согласно рекомендациям клиники «Института онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ПСПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург больной Ж. Т. была проведена АТГСК от неродственного донора с хорошим терапевтическим эффектом. Развился полный химеризм, признаков РТПХ не было, по данным повторного цитогенетического исследования костного мозга перестроек гена EVI1 не обнаружено, миелограмма и гемограмма в настоящее время у больной в норме.

Список литературы

1. Mekom. From Wikipedia, the free encyclopedia. [Электронный ресурс]. URL: <http://biogps.org/#goto=genereport&id=2122> (дата обращения 15.11.2018).
2. Fears S., Mathieu C., Zeleznik-Le N., Huang S., Rowley J.D., Nucifora G. Intergenic splicing of MDS1 and EVI1 occurs in normal tissues as well as in myeloid leukemia and produces a new member of the PR domain family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996. V. 93(4). P. 1642-1647.
3. Métais J.Y., Dunbar C.E. The MDS1-EVI1 gene complex as a retrovirus integration site: impact on behavior of hematopoietic cells and implications for gene therapy. *Molecular Therapy*. 2008. V. 16(3). P. 439–449.
4. Кузнецова Е.Ю., Соколова Т.А, Ольховик Т.И. Опыт лечения больной с миелодиспластическим синдромом высокотехнологичным препаратом, ингибирующим метилирование ДНК, - децитабином (Дакоген) на базе городского гематологического отделения Красноярска // *Современные проблемы науки и образования*. 2011. № 3 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4656> (дата обращения: 15.11.2018).
5. Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Гиндина Т.Л., Морозова Е.В., Гудожникова Я.В., Слесарчук О.А., Овечкина В.Н., Рац А.А., Бойченко Э.Г., Украинченко Е.А., Кравцова В.М., Евдокимов А.В., Бархатов И.М., Бондаренко С.Н., Афанасьев Б.В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при миелодиспластических синдромах и клиническое значение гиперэкспрессии гена WT1 // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014. №7(4). С.551-563.
6. Грицаев С.В., Кострома И.И., Запреева И.М. Шмидт А. В., Тиранова С. А., Балашова В.А., Мартынкевич И.С., Чубукина Ж.В., Семенова Н.Ю., Чечеткин А.В. Трансформация вторичного миелодиспластического синдрома в атипичный хронический миелолейкоз у больной острым миелоидным лейкозом // *Журнал Терапевтический архив*. 2016. № 88 (7) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2016/7/1004036602016071104/annotation> (дата обращения: 14.11.2018).
7. Makishima H. Sequential acquisition of mutations in myelodysplastic syndromes. *Rinsho Ketsueki*. 2017. V. 58. no. 10. P. 1828-1837.
8. Makiko Horai, Shinya Satoh, Masatoshi Matsuo, Masako Iwanaga, Kensuke Horio, Tatsuro Jo, Yumi Takasaki, Yasuhisa Kawaguchi, Hideki Tsushima, Shinichiro Yoshida. Chromosomal analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki. *Br. J. Haematol*. 2018. V. 180(3). P. 381-390.

9. Wang X.Q. Who classification and cytogenetic analysis of 435 cases with myelodysplastic syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008. V. 47. no. 6. P. 464-7.
10. Мамаев Н.Н., Горбунова Н.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Вайнунская Н.Н., Морозова Е.В., Кондакова Е.В., Бондаренко С.Н., Слесарчук О.А., Вавилов В.Н., Афанасьев Б.В. Лейкозы и миелодиспластические синдромы с высокой экспрессией гена EVI1: теоретические и клинические аспекты // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012. Т. 5. № 4. С. 361-364.
11. Тилова Л.Р., Савинкова А.В., Жидкова Е.М., Борисова О.И., Фетисов Т.И., Кузин К.А., Власова О.А., Антипова А.С., Баранова О.Ю., Кирсанов К.И., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А. Молекулярно-генетические нарушения в патогенезе опухолей системы крови и соответствующие им изменения сигнальных систем клеток // *Клиническая онкогематология*. 2017. №10 (2). С.235-249.