

## СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ИНВАЗИВНЫМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ

Е.В. Фролова<sup>1</sup>, О.В. Шадривова<sup>2</sup>, Л.В. Филиппова<sup>1</sup>, А.Е. Учеваткина<sup>1</sup>, А.Г. Волкова<sup>3</sup>, М.О. Попова<sup>3</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>3</sup>, И.С. Зюзгин<sup>4</sup>, Т.С. Богомолова<sup>1</sup>, Н.В. Васильева<sup>1</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>3</sup>, Н.Н. Климко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинской микологии имени П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург

### State of immune status in hematological patients with invasive aspergillosis

E.V. Frolova<sup>1</sup>, O.V. Shadrivova<sup>2</sup>, L.V. Filippova<sup>1</sup>, A.E. Uchevatkina<sup>1</sup>, A.G. Volkova<sup>3</sup>, M.O. Popova<sup>3</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>3</sup>, I.S. Zjuzgin<sup>4</sup>, T.S. Bogomolova<sup>1</sup>, N.V. Vasilyeva<sup>1</sup>, B.V. Afanasyev<sup>3</sup>, N.N. Klimko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Science Research Institute of Medical Mycology named after P.N. Kashkin of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> Institute of Children Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva of Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg

<sup>4</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg

**Резюме.** Инвазивный аспергиллез – тяжелая микотическая инфекция, которая наиболее часто возникает у гематологических больных и характеризуется высокой летальностью. Мы впервые изучили иммунологические показатели гематологических больных, у которых инвазивный аспергиллез развился после цитостатической полихимиотерапии. Установлено, что особенностью иммунного статуса у гематологических пациентов с инвазивным аспергиллезом, получающих цитостатическую полихимиотерапию, является нарушение всех звеньев иммунного ответа: снижение абсолютного числа Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>), продукции ИФН-γ и ИЛ-10, а также снижение числа В-лимфоцитов и уровней иммуноглобулинов всех классов, угнетение киллерной способности нейтрофилов.

**Ключевые слова:** инвазивный аспергиллез, гемобластоз, цитостатическая химиотерапия, иммунный ответ.

**Abstract.** Invasive aspergillosis – is severe mycotic infection that often occurs in hematological patients and is characterized by high mortality. We examined the immunological parameters of hematological patients with invasive aspergillosis developed after cytostatic chemotherapy. Was founded, disruption of all parts of the immune response: reduction in the absolute number of T-helper cells (CD4<sup>+</sup>), natural killer cells (CD16<sup>+</sup>), lowering of IFN-γ and IL-10 production, reduction in the number of B-lymphocytes and immunoglobulin levels of all classes, suppression killer ability of neutrophils are features of immune status in hematological patients with invasive aspergillosis receiving cytostatic chemotherapy.

**Key words:** invasive aspergillosis, hematological malignancies, cytostatic chemotherapy, immune response.

### Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) – тяжелая оппортунистическая инфекция, которая возникает преимущественно у иммуноскомпрометированных больных. Наиболее частыми фоновыми заболеваниями при ИА являются злокачественные новообразования системы крови. Среди больных ИА в Санкт-Петербурге пациенты с гемобластомами составляют 86 – 90% [1]. Увеличение частоты развития ИА у ге-

матологических больных в последние годы связано как с совершенствованием методов диагностики, так и с применением новых высокотехнологичных методов лечения, в том числе аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В экспериментах показано, что нарушения врожденного и адаптивного иммунного ответа являются предрасполагающими факторами к развитию инвазивного аспергиллеза. К ним относят-

ся дефекты фагоцитарной функции макрофагов, стероид-индуцированное подавление киллерной активности макрофагов и нейтропения, вызванная высокодозной цитостатической химиотерапией [2]. Успешная элиминация возбудителя инфекции осуществляется в результате необходимого баланса между эффекторными и регуляторными механизмами защиты, а их нарушение лежит в основе неблагоприятного течения или исхода заболевания. Предполагается, что клинические формы ИА, тяжесть течения заболевания и эффективность антимикотической терапии могут зависеть не только от особенностей течения фонового заболевания, но и от состояния иммунной системы больного, врожденной или приобретенной резистентности против микотической инфекции [3, 4].

Оценка иммунологических особенностей ИА у гематологических пациентов и их влияния на течение и прогноз заболевания в дальнейшем может способствовать оптимизации стратегий лечения и эффективности антимикотической терапии. Однако данная проблема изучена недостаточно.

**Цель исследования** — оценить состояние иммунного статуса у гематологических больных ИА, получающих цитостатическую полихимиотерапию.

#### Материалы и методы

В исследование включили 19 гематологических пациентов от 5 до 69 лет (медиана возраста — 43 года), из них 9 мужчин и 10 женщин, у которых ИА развился после цитостатической полихимиотерапии. Группа сравнения состояла из 20 практически здоровых людей (медиана возраста 29 лет).

Всем пациентам выполняли фибробронхоскопию (ФБС) с забором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Лабораторная диагностика ИА включала микроскопическое и культуральное исследование. Из образцов биосубстратов (мокрота, БАЛ) готовили препараты в просветляющей жидкости (10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминисцентном микроскопе, отмечали наличие септированных нитей мицелия, ветвящихся под углом 45°. Для определения галактоманна в сыворотке крови и БАЛ использовали двойной иммуноферментный метод (EIA), зарегистрированный в Европе «Platelia Aspergillus». Наличие галактоманна оценивали спектрофотометрически путем сравнения оптической плотности исследуемого материала и контрольного образца, содержащего 1 нг/мл галактоманна. Диагностически значимым считали индекс выше 0,5 в сыворотке крови и выше 1,0 в БАЛ.

Проводили компьютерную томографию легких в режиме высокого разрешения, магнитную резонансную томографию.

Для постановки диагноза ИА использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC/MSG, 2008) [5].

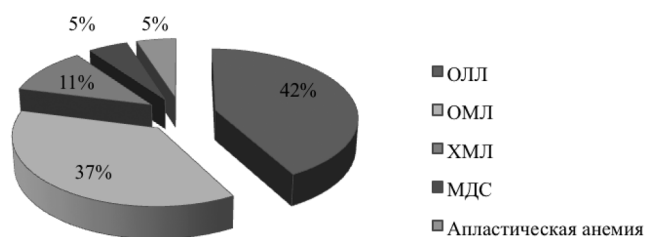
Иммунологическое исследование проводили гематологическим пациентам через 2–5 недель от постановки диагноза ИА (медиана дней — 9). Состояние иммунореактивности оценивали по показателям клеточного и гуморального звена иммунного ответа, а также факторов врожденной резистентности организма. Абсолютной лимфоцитопенией считали снижение абсолютного количества лимфоцитов крови менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , значимой нейтропенией считали снижение абсолютного количества нейтрофилов крови  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ .

Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител «ДАКО». Кислородзависимую бактерицидность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте, фагоцитарную и киллерную активность — с использованием референтного штамма *C. albicans*. Продукцию интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) определяли в супернатантах клеток крови после 24-часовой индукции ФГА с использованием коммерческих иммуноферментных тест-систем («Цитокин», «Вектор-Бест»). Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови оценивали нефелометрическим методом на анализаторе белков «Turbox plus». Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 6.0). Для оценки различий между независимыми выборками применяли непараметрический критерий Уилкоксона — Манна — Уитни. Степень зависимости между различными параметрами внутри исследуемых групп оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмана. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При анализе фоновых заболеваний установлено, что ИА чаще развивается у пациентов с острым лейкозом (79%), среди них больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 42% и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) — 37%. Пациенты с хроническим миелоидным лейкозом в фазе обострения составили 11%. В единичных случаях фоновыми заболеваниями были миелодиспластический синдром (МДС) и апластическая анемия (рис.).

На основании критериев (EORTC/MSG 2008) доказанный ИА был диагностирован у 5% пациентов, вероятный — у 79%, возможный — у 16%. Все пациенты получали цитостатическую полихимиотерапию по различным протоколам (Hyper-CVAD + R, COALL-92, ALL 2009, HAD, 7 + 3, FLAG). Период от начала ПХТ до возникновения ИА составил от 6 до 60 дней (медиана — 30 дней).



**Рис.** Фоновые заболевания гематологических пациентов с инвазивным аспергиллезом

Поражение легких отмечали в 90% случаев, сочетанное поражение легких и ЦНС — в 5%, изолированный инвазивный аспергиллез кишечника — в 5%. В период, предшествующий возникновению ИА, нейтропению  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  более 10 дней отмечали у 89% пациентов, лимфоцитопению  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  — 52%. На момент постановки диагноза ИА у 37% больных была зафиксирована сопутствующая бактериальная инфекция, вирусная инфекция — у 11%. Из клинических проявлений у большинства больных (90%) отмечалась лихорадка, рефрактерная к антибиотикам широкого спектра действия, кровохарканье — у 5%.

Все пациенты получали антимикотическую терапию (вориконазол, итраконазол, каспофунгин, позаконазол) с момента постановки диагноза ИА. Общая выживаемость в течение 3 месяцев составила 90%, в течение 6 месяцев — 84%.

Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса исследуемой группы больных и лиц контрольной группы представлена в таблицах 1 и 2.

Количество лейкоцитов и нейтрофилов у гематологических больных с ИА, получающих цитостатическую ПХТ, не отличалось от показателей контрольной группы. Установлено снижение абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови за счет уменьшения содержания Т-хелперов ( $CD4^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ) и естественных киллеров ( $CD16^+$ ). При этом установлено усиление способности Т-лимфоцитов к дифференцировке в цитотоксическую субпопуляцию ( $CD8^+$ ) у больных ИА по сравнению с показателями контрольной группы (см. табл. 1). Это подтверждается достоверными различиями в значениях иммунорегуляторных индексов между двумя группами. Также установлено снижение количества лимфоцитов с активационными маркерами — рецепторами к ИЛ-2 ( $CD25^+$ ) у больных ИА.

Анализ гуморального иммунного ответа выявил достоверное снижение относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ) и уровней иммуноглобулинов всех исследованных классов: IgG, IgM и IgA (см. табл. 2).

При оценке функциональной активности лимфоидного звена иммунной системы у больных ИА выявлено достоверное снижение продукции

Таблица 1

**Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов у гематологических больных инвазивным аспергиллезом, получающих ПХТ**

Показатели	Пациенты, получающие ПХТ (n = 19)	Контрольная группа (n = 20)	p
	Медиана (25% – 75%)	Медиана (25% – 75%)	
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	4,60 (1,60 – 8,70)	5,90 (5,25 – 6,45)	0,623
Лимфоциты абс. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,12* (0,69 – 2,54)	2,16 (2,02 – 2,29)	0,045
Нейтрофилы абс. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,55 (0,45 – 4,92)	3,06 (2,70 – 3,37)	0,203
CD 3 абс. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,17 (0,86 – 2,41)	1,443 (1,323 – 1,611)	0,538
CD 4 абс. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,51* (0,33 – 0,78)	0,868 (0,735 – 0,956)	0,020
CD 8 абс. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,60 (0,44 – 1,97)	0,588 (0,532 – 0,629)	0,860
CD 20 абс. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,10* (0,04 – 1,66)	0,325 (0,287 – 0,357)	0,000
CD 25 абс. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,14* (0,05 – 0,17)	0,276 (0,237 – 0,314)	0,002
CD 16 абс. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,14* (0,11 – 0,17)	0,220 (0,206 – 0,257)	0,002
ИРИ CD 4/ CD 8	0,81* (0,60 – 1,00)	1,49 (1,36 – 1,67)	0,000

Представлены медианные значения с интерквартильным размахом (25% – 75%); \* — достоверность различий с контрольной группой (p < 0,05).

ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10 по сравнению с показателями контрольной группы (см. табл. 2).

Изучение функционального состояния нейтрофильного звена системы фагоцитирующих клеток показало достоверное снижение киллерной активности нейтрофилов при усилении продукции кислородзависимых микробицидных радикалов у 67% больных ИА (см. табл. 2).

Известно, что инвазивный аспергиллез относится к тяжелым оппортунистическим инфекциям, возникает преимущественно у иммуносупрессивных больных и характеризуется высокой летальностью.

Среди всех клинических вариантов инвазивного аспергиллеза наиболее часто развивается поражение легких. По данным зарубежных и отечественных исследователей, легочная форма составляет 80–90% всех случаев ИА. Поражение ЦНС и околоносовых пазух развивается у 6% и 2–10% пациентов соответственно. Экстрапульмональный аспергиллез возникает преимущественно вследствие гематогенной диссеминации (15–40%) [6]. Несмотря на внедрение в практику новых антифунгальных препаратов, летальность от ИА у гематологических пациентов остается высокой и составляет 36–90% [7].

Врожденные и адаптивные иммунные механизмы необходимы для защиты организма от инфек-

ции, и оптимальный иммунный ответ определяется балансом между эффекторными и регуляторными звеньями иммунной системы [8]. Т-хелперы 1-го типа (Тх1) продуцируют ИФН- $\gamma$ , стимулирующий антифунгальную активность фагоцитов, а Т-регуляторные клетки (Трег) вырабатывают ИЛ-10, который является мощным иммуносупрессивным цитокином, снижающим фагоцитоз, секрецию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12, и, как следствие, защитную функцию клеточно-опосредованного иммунитета.

Наиболее частыми фоновыми заболеваниями при ИА являются злокачественные новообразования системы крови. Основной целью лечения острого лейкоза является эрадикация лейкоемического клона и восстановление нормального кроветворения. Это достигается за счет использования миелотоксических противоопухолевых препаратов, которые быстро уменьшают объем опухолевой массы, вызывая глубокую аплазию костного мозга. В настоящее время в большинстве случаев консолидация ремиссии является наиболее агрессивным и высокодозным этапом при лечении острых лейкозов. Задачей этого периода является уменьшение числа оставшихся после индукции лейкоемических клеток. Следовательно, препараты, применяемые для лечения злокачественных ново-

Таблица 2

**Показатели функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов у гематологических больных инвазивным аспергиллезом, получающих ПХТ**

Показатели	Пациенты, получающие ПХТ (n = 19)	Контрольная группа (n = 20)	p
	Медиана (25% – 75%)	Медиана (25% – 75%)	
НСТ сп. (%)	34,50* (21,50 – 45,00)	22,50 (20,00 – 29,50)	0,046
НСТ акт (%)	70,50 (53,00 – 82,00)	56,50 (51,00 – 60,50)	0,083
ФИ (%)	72,00 (62,50 – 81,50)	68,50 (66,00 – 73,50)	0,739
КК (%)	8,00* (7,00 – 11,0)	25,00 (23,50 – 28,50)	0,000
IgA (г/л)	1,20 (0,57 – 2,41)	1,78 (1,78 – 1,84)	0,075
IgM (г/л)	0,62* (0,39 – 1,10)	1,16 (1,06 – 1,17)	0,001
IgG (г/л)	9,79* (5,80 – 14,60)	13,50 (12,95 – 14,83)	0,011
ИФН- $\gamma$ инд (пг/л)	509,50* (70,00 – 731,00)	749,0 (544,0 – 1258,0)	0,035
ИЛ-10 (пг/л)	90,50* (0,00 – 209,00)	333,0 (302,0 – 411,0)	0,005

Представлены медианные значения с интерквартильным размахом (25%–75%); \* – достоверность различий с контрольной группой (p < 0,05)

образований крови, обладают цитотоксическим и иммуносупрессивным действием [9]. Циклофосфан и метотрексат, входящие в комплексную полихимиотерапию гематологических больных, подавляют пролиферацию и эффекторные функции Т-лимфоцитов. Ингибиторы протеинтирозиназы влияют на активацию Т-лимфоцитов [10]. Исследования, проведенные на мышах, показали, что иматиниб выборочно ограничивает формирование клеток памяти цитотоксических Т-лимфоцитов, но не влияет на первичный Т- и В-клеточный ответы [11]. Благодаря своей способности вызывать апоптоз лимфоцитов, глюкокортикостероиды (ГКС) также являются важными компонентами полихимиотерапии, которая используется в лечении гематологических заболеваний. Известно, что ГКС подавляют выработку провоспалительных цитокинов (ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\beta$ , ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) и хемокинов мононуклеарными клетками крови здоровых доноров [12]. Однако существует ограниченное число исследований о комплексном влиянии цитостатической ПХТ на состояние иммунной системы и работ, рассматривающих ПХТ как фактор риска инфекционных осложнений у гематологических больных [13].

Впервые в отечественной литературе мы представляем результаты исследования иммунологических особенностей у гематологических больных ИА после цитостатической ПХТ. Выявлено снижение абсолютного числа Т-хелперов у 79% обследованных больных, причем относительное число CD4<sup>+</sup> лимфоцитов имело положительную корреляционную связь с количеством курсов ПХТ ( $r=0,828$ ;  $p<0,05$ ). Это согласуется с данными о том, что именно субпопуляция Т-хелперов наиболее чувствительна к цитостатическому действию препаратов, используемых при полихимиотерапии. Кроме того, нарушена экспрессия активационного маркера CD25<sup>+</sup> на лимфоцитах, что может быть связано с влиянием ПХТ на внутриклеточные процессы, ответственные за активацию генов и синтез альфа-цепи рецептора ИЛ-2 [11].

Нарушение функциональной активности лимфоцитов подтверждается тем, что на фоне усиления дифференцировки Т-лимфоцитов в цитотоксическую субпопуляцию у 91% больных установлено снижение продукции ИНФ- $\gamma$ . Участие цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров в продукции главного цитокина клеточного иммунного ответа подтверждается положительной корреляционной связью между количеством клеток данных субпопуляций и уровнем ИНФ- $\gamma$  ( $r=0,817$  и  $r=0,879$   $p<0,05$ ). Способность клеток крови к продукции противоспалительного цитокина ИЛ-10 колебалась в широком диапазоне и была сниженной у 50% больных, что отражает низкую активность Трег.

Изучение показателей гуморального иммунного ответа выявило, что, несмотря на снижение количества В-лимфоцитов, подавление синтеза иммуноглобулинов всех классов установлено менее чем у 40% больных. Это согласуется с экспериментальными данными, подтверждающими, что в защите от оппортунистических грибковых инфекций ведущая роль принадлежит Тх1 и провоспалительным цитокинам, активирующим нейтрофилы и макрофаги, которые непосредственно уничтожают клетки грибов [2]. В нашем исследовании установлены признаки эндогенного раздражения нейтрофилов – повышение продукции кислородзависимых микробицидных радикалов при снижении их киллерной активности. Вероятно, это происходит за счет истощения кислороднезависимых факторов микробицидности.

### Выводы

Проведенные нами исследования показали, что состояние иммунного статуса у гематологических пациентов с ИА, получающих цитостатическую ПХТ, характеризуется угнетением всех звеньев иммунного ответа, обеспечивающего противогрибковую резистентность.

1. У гематологических больных ИА наблюдали выраженное нарушение клеточного звена иммунитета: установлено достоверное снижение абсолютного числа Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>), усиление способности Т-лимфоцитов к дифференцировке в цитотоксическую субпопуляцию (CD8<sup>+</sup>).

2. Установлено нарушение функциональной активности лимфоидного звена иммунной системы – достоверное снижение продукции ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-10.

3. Выявлены изменения показателей гуморального иммунного ответа – снижение числа В-лимфоцитов и уровней IgG, IgM и IgA.

4. Установлено снижение функциональной активности нейтрофилов – угнетение их киллерной способности при усилении продукции кислородзависимых микробицидных радикалов.

### Литература

1. Климко, Н.Н. Внутрибольничный инвазивный аспергиллез у онкогематологических больных / Н.Н. Климко, С.Н. Хостелиди, Ю.В. Борзова // Клиническая онкогематология. – 2011. – Т.4, № 3. – С. 228 – 234.
2. Hebart, H. Analysis of T-cell responses to *Aspergillus fumigatus* antigens in healthy individuals and patients with hematologic malignancies / H. Hebart [et al.] // *Blood*. – 2002. – V. 100, № 13. – P. 4521 – 4528.
3. Romani L. Dendritic cells in *Aspergillus* infection and allergy / Romani L. // *Aspergillus fumigatus and aspergillosis*. – Washington DC: ASM Press, 2009.
4. Chaudhary, N. Healthy Human T-Cell Responses to *Aspergillus fumigatus* Antigens / N. Chaudhary, J.F. Staab, K.A. Marr. – [www.plosone.org](http://www.plosone.org), February 2010 – V. 5, Issue 2. – e9036.

5. De Pauw, B. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group / B. De Pauw [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2008. — V. 46, № 12. — P. 1813–1821.
6. Eggimann, P. Primary Invasive Aspergillosis of the Digestive Tract: Report of Two Cases and Review of the Literature / P. Eggimann [et al.] // Infection. — 2006. — V. 34, № 6. — P. 333–338.
7. Lopes da Silva, R. Early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients. Comparison between serum galactomannan and polymerase chain reaction / R. Lopes da Silva // Clinical Medicine Insights: Oncology. — 2010. — № 4. — P. 81–88.
8. Carvalho, A. Immunity and tolerance to fungi in hematopoietic transplantation: principles and perspectives / A. Carvalho [et al.] // Front. Immunol. — 2012. — V. 3, № 156. — doi: 10.3389/fimmu.2012.00156.
9. Motoyoshi, Y. Different mechanisms for anti-tumor effects of low- and high-dose cyclophosphamide / Y. Motoyoshi [et al.] // Oncology reports. — 2006. — № 16 (1). — P. 141–146.
10. Zitvogel, L. Immunological aspects of cancer chemotherapy / L. Zitvogel [et al.] // Immunology. — 2008. — Vol. 8. — P. 59–73.
11. Mumprecht, S. Imatinib mesylate selectively impairs expansion of memory cytotoxic T cells without affecting the control of primary viral infections / S. Mumprecht [et al.] // Blood. — 2006. — V. 108, № 10. — P. 3406–3413.
12. Galon, J. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells / J. Galon [et al.] // The FASEB Journal. — 2002. — V. 16. — P. 61–71.
13. Смирнова, О.В. Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза / О.В. Смирнова, В.Т. Манчук, А.А. Савченко // Медицинская иммунология. — 2008. — Т. 10, № 6. — С. 543–550.

*Авторский коллектив:*

*Фролова Екатерина Васильевна* — заведующая НИЛ иммунологии, аллергологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел. 8(812)303-51-40 (доб.4158), e-mail: labimmune@yandex.ru;

*Шагрина Ольга Витальевна* — аспирант кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного университета им. И.И. Мечникова, тел. 8(812)303-51-46, e-mail: clmycosis@gmail.ru;

*Филиппова Лариса Вячеславовна* — научный сотрудник НИЛ иммунологии, аллергологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел. 8(812)303-51-40 (доб.4158); e-mail: labimmune@yandex.ru;

*Учеваткина Александра Евгеньевна* — старший научный сотрудник НИЛ иммунологии, аллергологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел. 8(812)303-50-00 (доб.4158), e-mail: labimmune@yandex.ru;

*Волкова Алиса Георгиевна* — врач-пульмонолог Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; e-mail: bmt-meduniversity@peterlink.ru

*Попова Марина Олеговна* — врач-гематолог Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; e-mail: bmt-meduniversity@peterlink.ru

*Зубаровская Людмила Степановна* — заместитель директора Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: (812)233-83-07, e-mail: bmt-meduniversity@peterlink.ru;

*Зюзгин Илья Сергеевич* — заведующий отделением гематологии № 2 Ленинградской областной клинической больницы; тел. 8(812)592-25-23, e-mail: bloodlokb@mail.ru;

*Богомолова Татьяна Сергеевна* — заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел. 8(812)510-62-69, e-mail: tatiyana.bogomolova@spbmapo.ru;

*Васильева Наталья Всеволодовна* — директор Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, заведующая кафедрой медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.б.н., профессор; тел. 8(812)303-51-41, e-mail: natalya.vasileva@spbmapo.ru;

*Афанасьев Борис Владимирович* — директор Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: (812)233-83-07, e-mail: bmt-meduniversity@peterlink.ru;

*Климко Николай Николаевич* — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел. 8(812)303-51-46, e-mail: Nikolay.klimko@spbmapo.ru.