

значимо уменьшалось использование всех продуктивных копинг-стратегий ($p < 0,01$) и наблюдался рост использования непродуктивной копинг-стратегии «избегание» ($p > 0,05$). Продуктивная копинг-стратегия «поиск социальной поддержки», находившаяся в период начальной ремиссии по частоте использования на первом месте (время, когда пациентам оказывалась интенсивная поддержка со стороны специалистов, семьи, значимых близких), по мере удлинения ремиссии использовалась все реже, ухудшалось ее использование и в рецидивоопасных ситуациях. Наши данные о низкой готовности пациентов с алкогольной зависимостью к вхождению в социально поддерживающие сети и необходимости длительной реабилитационной работы по воспитанию у них такой стратегии поведения согласовываются с данными других авторов [7].

Заключение

В процессе формирования компенсированной терапевтической ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью использование непродуктивных копинг-стратегий уменьшалось, а большинство продуктивных — увеличивалось, при возникновении рецидивоопасных клинических состояний ремиссионного периода наоборот: использование продуктивных стратегий уменьшалось ($p < 0,01$), а непродуктивных — увеличивалось.

Продуктивная стратегия «поиск социальной поддержки» чаще других использовалась пациентами с алкогольной зависимостью в период становления терапевтической компенсированной ремиссии, однако ее использование ухудшалось по мере удлинения компенсированной ремиссии и в рецидивоопасных ситуациях.

Установленные закономерности можно использовать как тактические цели и критерии эф-

фективности долгосрочной психотерапии и реабилитации лиц с алкогольной зависимостью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ерышев, О. Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О. Ф. Ерышев, Т. Г. Рыбакова, П. Д. Шабанов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. — 192 с.
2. Сосин, И. К. Наркология / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев. — Харьков: Кол-ум, 2005. — 800 с.
3. Сквиря, И. М. Рецидивоопасные клинические состояния в наркологии: идентификация проблемы / И. М. Сквиря // «Опійодна залежність: клінічні, патогенетичні, епідеміологічні, патопсихологічні аспекти, методи лікування і профілактики»: Матеріали науч.-практ. конф. с між. участ. на базі Луганського госмедуніверситету 23–24.10.2009 г. — Луганск, 2009. — С. 34.
4. Lazarus, R. S. Coping and adaptation / R. S. Lazarus, S. Folkman // The handbook of behavioral medicine. — N.Y.: Guilford, 1984. — P. 282–325.
5. Folkman S. Coping and emotion / S. Folkman, R. S. Lazarus // Stress and Coping. — N.Y., 1991. — P. 207–227.
6. Копытов, А. В. Копинг-стратегии у лиц подросткового и молодого возраста, страдающих алкогольной зависимостью / А. В. Копытов, Д. Е. Виринская // Медицинский журнал. — 2010. — № 4 (34). — С. 80–85.
7. Ялтонский, В. М. Поиск социальной поддержки и ее восприятие при алкоголизме / В. М. Ялтонский, Н. А. Сирота, Н. С. Видерман // Вопросы наркологии. — 1999. — № 2. — С. 62–65.
8. Лукьянов, В. В. Структура совладающего поведения у пациентов с зависимостью от алкоголя и их родственников / В. В. Лукьянов // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного университета им. Акад. И. П. Павлова. — СПб., 2008. — Т. 15, Прил. — № 1 — С. 158–159.
9. Разводовский Ю. Е. Когнитивно-бихевиоральная терапия в противорецидивной профилактике алкогольной зависимости / Ю. Е. Разводовский // Медицинские новости. — 2008. — № 5. — С. 20–23.
10. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и диагностическими критериями) / Ред. Дж. Э.Купер / Пер. с англ. Д. Полтавца — К.: «Сфера», 2000. — 464 с.
11. Приказ от 19 августа 2005 г. № 466 «Об утверждении протоколов диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств в системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь» / гл. ред. Р. А. Евсегнеев. — Минск, 2005. — 196 с.
12. Amirkhan, J. H. A factor analytically derived measure of coping: the coping strategy indicator / J. H. Amirkhan // J. Person. Soc. Psychol., 1990. — Vol. 59, № 5. — P. 1066–1074.
13. Вассерман, Л. И. Медицинская психодиагностика: теория, практика, обучение / Л. И. Вассерман, О. Ю. Щелкова // СПб. — М., 2003. — С. 235.
14. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: МОРИОН, 2001. — 408 с.

Поступила 01.03.2011

УДК 616.155.392: 616-006.446

РАЗРАБОТКА ПРИНЦИПОВ СОЗДАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО НАБОРА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК

А. И. Свириновский¹, Т. Ф. Сергиенко¹, В. В. Пасюков¹, И. Б. Тарас¹, А. В. Бакун¹,
А.С. Василевич¹, А. В. Стежкин¹, Н. А. Дрейчук¹, О. В. Алейникова²,
Т. В. Шман², Л. А. Смирнова³, Л. В. Колбаско⁴

¹Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск

³Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

⁴9-я городская клиническая больница, г. Минск

Для определения ответа клеток на противолейкозные препараты *in vitro* в концентрации, близкой к терапевтической в крови, предложен диагностический набор, который включает панель лиофилизированных лекарственных средств, с помощью которой можно сравнить чувствительность лейкозных клеток пациента к различным препаратам.

Ключевые слова: лейкоз, химиочувствительность клеток, диагностика, набор реагентов.

DEVELOPMENT OF THE PRINCIPLES TO CREATE A DIAGNOSTIC KIT
TO ASSESS DRUG SENSITIVITY OF leukemIC cells

A. I. Svirnovskiy¹, T. F. Sergiyenko¹, V. V. Pasiukov¹, I. B. Taras¹, A. V. Bakun¹, A. S. Vasilevich¹,
A. V. Stezhkin¹, N. A. Dreichuk¹, O. V. Aleinikova², T. V. Shman²,
L. A. Smirnova³, L. V. Kolbasko⁴

¹Republican Research Center for Hematology and Transfusiology, Minsk

²Republican Research Center for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk

³Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

⁴Municipal Clinical Hospital No. 9, Minsk

To assess the response of cells to antileukemic drugs *in vitro* in the concentration, similar to the therapeutic in blood, a diagnostic kit has been suggested to switch the panel of frozen-dried drugs that can help to compare the sensitivity of the patient's leukemic cells to different preparations.

Key words: leukemia, chemosensitivity of cells, diagnostics, reagent kit.

Введение

Формирование лекарственной резистентности, часто независимо от отдельных молекулярно-генетических и цитогенетических свойств лейкозных клеток, является причиной отсутствия клинического ответа пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани, если терапия оказывается неадекватной лекарственной чувствительности клеток [1–6]. В таких случаях именно соответствие чувствительности клеток и конкретной цитостатической терапии в значительной степени определяет ее эффективность.

Следует отметить, что при отдельных формах опухолевых заболеваний кроветворной ткани пациенты обнаруживают нечувствительность к ряду препаратов еще до начала терапии (так называемая первичная лекарственная резистентность), что еще раз подчеркивает целесообразность постоянного мониторинга химиочувствительности лейкозных и лимфомных клеток на всех этапах течения заболевания [7].

В этой связи становится очевидной целесообразность выбора из множества существующих вариантов определения ответа лейкозных клеток на повреждение *in vitro* терапевтическими средствами (по снижению пролиферативного потенциала клеток, их клоногенной или ферментативной активности, запуску программы апоптоза и др.) наиболее пригодного для клинических целей метода.

Однако методы, предлагаемые для диагностики лекарственной чувствительности *in vitro*, часто требуют больших временных и материальных затрат с использованием относительно сложных расчетов [8–13].

Цель работы

Разработка менее трудоемкого, но достаточно информативного скринингового метода доклинической диагностики лекарственной чувствительности опухолевых клеток кроветворной ткани.

Материал и методы

Источниками для выделения мононуклеарных клеток, являющихся объектом исследования, служат, прежде всего, периферическая кровь и костный мозг (не исключается использование в качестве источника клеток лимфатических узлов, плевральной, спинномозговой или асцитной жидкости) пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани. Жизнеспособность клеток, которая должна быть не менее 85 %, контролируют с помощью трипанового синего и культивируют в питательной среде с необходимыми добавками при 37 °C во влажной атмосфере 5 % CO₂. Время культивирования клеток в экспериментальной части работы варьировало от 24 до 96 ч. Химиопрепараты использовали в концентрации, близкой к терапевтической в крови, с учетом фармакокинетики лекарственных средств (C_{тер}) или готовили ряд разведений препаратов для определения концентрации 50 %-ного ингибирования (IC50) по графику устойчивости путем аппроксимации.

Чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам определяли с помощью теста с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-3,2,5-дифенил тетразолиум бромида (МТТ). Проводили МТТ-тест следующим образом [14]. Закрытый 96-луночный планшет с анализируемыми концентрациями исследуемого химиопрепарата и клетками в питательной среде переносили в стандартные условия и инкубировали в течение 44 часов (в большинстве случаев непосредственно при работе с набором). По окончании срока культивирования в каждую тестируемую лунку планшета (в том числе и в лунки, которые содержат только ростовую среду) добавляли по 20 мкл приготовленного раствора МТТ. Через 4 часа инкубации с МТТ во все лунки добавляли равный объем солибилизирующей смеси, содержащей изопропанол, 10 % додецилсульфата натрия, 0,01 N соляной кислоты. Для полноты растворения содержимое лунок энергично пипетировалось

(20–30 толчков на лунку). Закрытый планшет переносили в холодильник и выдерживали в течение 20–25 мин до осаждения пены в тестируемых лунках. Планшет переносили в иммуноферментный спектрофотометр, предварительно установив на приборе фильтр с $\lambda = 540$ нм. Полученные величины оптической плотности переводили в проценты, используя формулы 1 и 2:

$$ЖК = \frac{ОП1 - ОП3}{ОП2 - ОП3} \times 100\% \quad (1)$$

$$ЖК = \frac{ОП1}{ОП2} \times 100\% \quad (2)$$

(формула используется, если прибор автоматически вычитает фоновое значение среды), где ЖК — жизнеспособность клеток, ОП1 — средняя оптическая плотность триплета лунок с клетками, которые подвергались воздействию; ОП2 — средняя оптическая плотность триплета лунок с интактными клетками; ОП3 — средняя оптическая плотность лунок с полной культуральной средой. Результаты считали адекватными, если $ОП1 - ОП3 > 0,05$. Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего для каждого анализируемого цитотоксического соединения, используя соответствующие стандартные статистические формулы или компьютерные статистические программы.

Для лиофилизации растворов лекарственных препаратов в планшетах их замораживали до низкой температуры (15 мин, -20 °С, не менее 1 ч -40 °С, -80 °С в течение 3 ч) и помещали в предварительно охлажденный аппарат для лиофильной сушки. Продолжительность высушивания составляла 12 ч при температуре -60 °С и вакууме при давлении 0,011 мбар. Далее планшет помещали в герметичную упаковку и хранили до использования при 4 °С.

Для математической обработки и статистического анализа данных использовали программы «Microsoft Excel» и «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

Прежде всего показали, что информацию о химиочувствительности лейкозных клеток можно получить не только при анализе чувствительности клеток к ряду разведений препарата, но и при использовании *in vitro* только одной концентрации лекарственного средства, а именно близкой к терапевтической в крови. На рисунках 1–4 представлены сравнительные данные определения IC_{50} и $C_{тер}$ на примере клеток пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ).

В этой части исследований образцы клеток классифицировали по чувствительности относительно медианного значения IC_{50} и по вы-

живаемости клеток при расчетной терапевтической концентрации. Резистентными считали образцы клеток, IC_{50} которых выше медианного значения или выживаемость клеток которых при $C_{тер}$ превышала средний показатель для исследуемой группы пациентов.

Так, при исследовании клеток пациентов с ХЛЛ протестированная терапевтическая концентрация флударабела составила 5 мкг/мл (рисунок 1). При оценке зависимости изменения выживаемости клеток пациентов с ХЛЛ от концентрации флударабела при использовании ряда разведений препарата медианное значение IC_{50} составило 3 мкг/мл, разброс значений в 25–75 персентилях от 0,2 до 19 мкг/мл. При принятой $C_{тер}$ флударабела 5 мкг/мл, которая достоверно не отличалась от рассчитанной IC_{50} ($p > 0,05$), медиана выживаемости составила 41 (28–61) % жизнеспособных клеток. Соответственно, образцы, в которых выживаемость клеток превышала медианное значение, оценивали как резистентные, а группу образцов, жизнеспособность лейкозных клеток в которой была ниже, классифицировали как чувствительную.

Оказалось, что определение случаев резистентности и чувствительности в исследованных модификациях МТТ-теста совпадает более чем на 90 %, что подтверждено статистически с помощью критерия χ^2 ($\chi^2 = 38,5$, $p < 0,00001$).

Аналогичные результаты получены для других лекарственных препаратов (рисунки 2–4). Для лейкладина, доксорубина и винкристина IC_{50} достоверно не отличались от $C_{тер}$.

Таким образом, упрощенный вариант оценки лекарственной устойчивости не уступает классическому в точности анализа и позволяет экономить время и расходные материалы. Учитывая эти преимущества, мы полагаем возможным использовать модифицированный МТТ-тест при создании набора для клинических исследований.

Далее, при сравнении результатов определения лекарственной чувствительности клеток к растворам лекарственных средств и их лиофилизатам, использование которых облегчает выполнение теста и делает его более доступным для скрининговых исследований, установлена возможность применения лиофилизированных лекарственных препаратов для диагностики химиочувствительности лейкозных клеток (таблица 1).

В итоге в разрабатываемом наборе реагентов для количественного определения лекарственной чувствительности лейкозных клеток предусмотрена еще и возможность при непосредственном определении ответа клеток на лекарственные препараты не производить их розлив.

Обоснованные модификации процедуры тестирования лекарственной чувствительности

лейкозных клеток, будучи по сути оригинальными при использовании их для создания набора реагентов, вписываются в общее направление поиска информативных и доступных способов диагностики лекарственной чувствительности опухолевых клеток [10, 15].

В состав набора включаются 96-луночный планшет с лиофилизированными лекарственными препаратами, среда для культивирования клеток, раствор МТТ, физиологический раствор, раствор солилизатора. Как уже отмечалось, концентрации препаратов рассчитаны таким образом, чтобы лейкозные клетки в лун-

ках планшета при выполнении тестирования подвергались воздействию противолейкозных препаратов в дозах, близких к терапевтическим в крови. Набор препаратов предназначен для проведения анализа спектра индивидуальной химиочувствительности одного образца клеток (до 24 лекарственных препаратов). Для каждого образца клеток на микропланшетном спектрофотометре регистрируется оптическая плотность лунок с клетками, обработанными различными препаратами, ряда контрольных лунок со средой для культивирования клеток и контрольных лунок с интактными клетками.

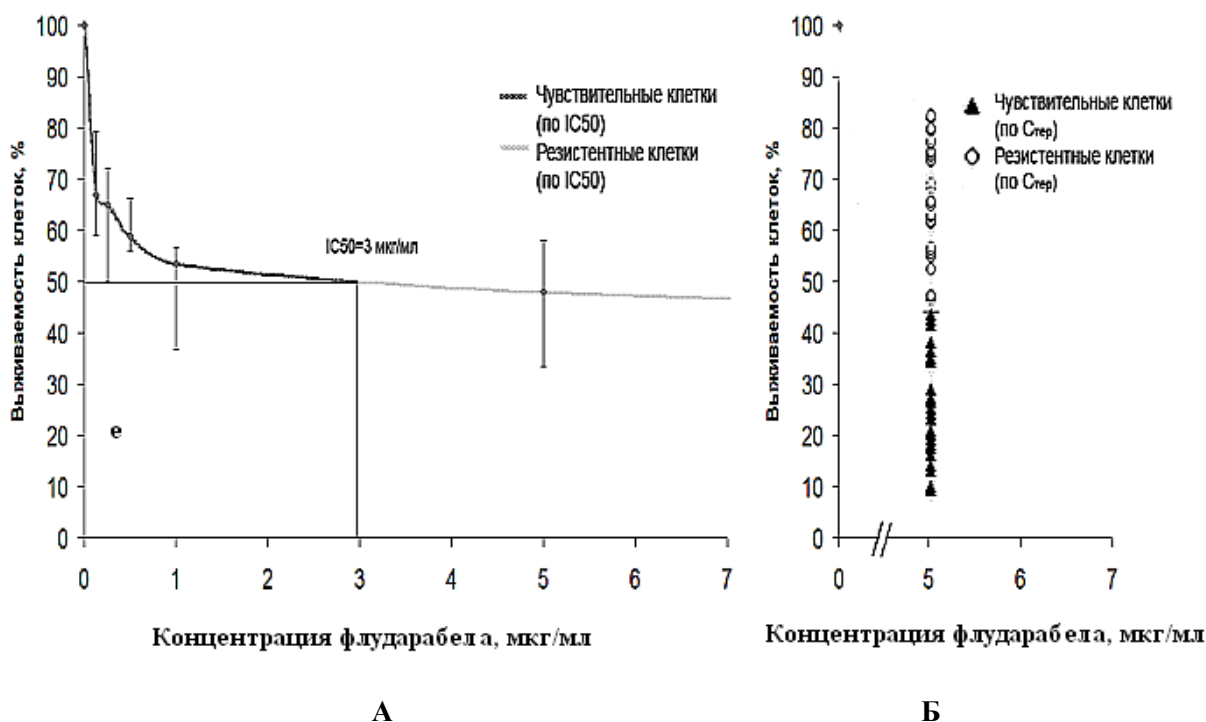


Рисунок 1 — Определение резистентности к флударабелу клеток пациентов с ХЛЛ с помощью классического (А) и модифицированного (Б) МТТ-теста

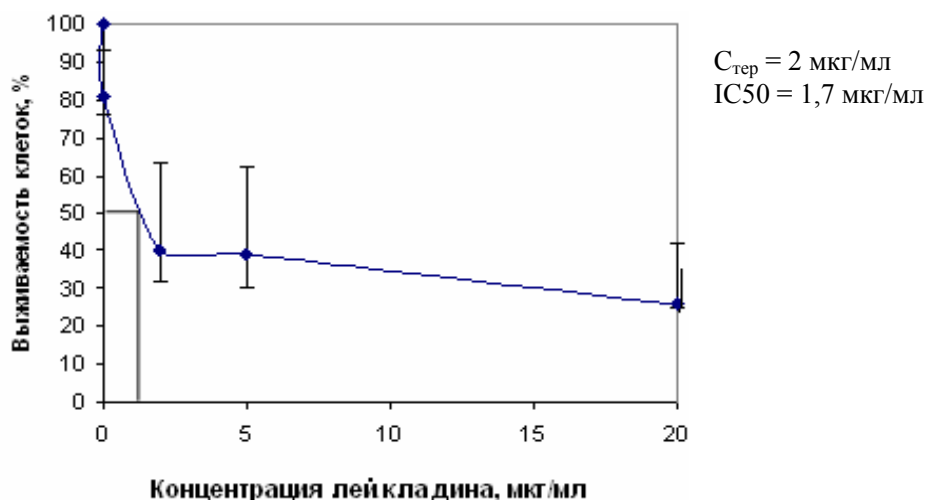


Рисунок 2 — Определение резистентности к лейкладину клеток ХЛЛ с помощью классического и модифицированного МТТ-теста. Чувствительность модифицированного теста — 92 %, специфичность — 90 %

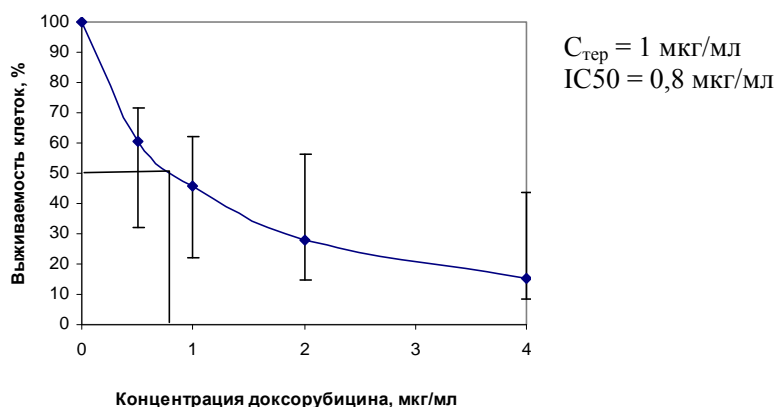


Рисунок 3 — Определение резистентности к доксорубину клеток ХЛЛ с помощью классического и модифицированного МТТ-теста. Чувствительность модифицированного теста — 95 %, специфичность — 85 %

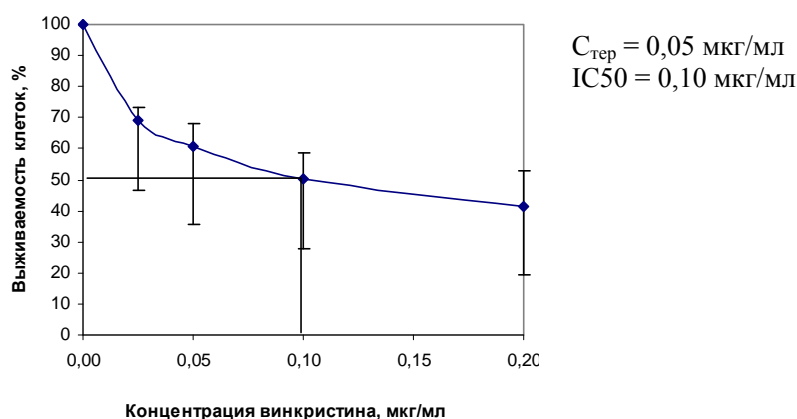


Рисунок 4 — Определение резистентности к винкристину клеток ХЛЛ с помощью классического и модифицированного МТТ-теста. Чувствительность модифицированного теста — 89 %, специфичность — 86 %

Таблица 1 — Образец сравнительного ответа клеток пациента с ХЛЛ на нелиофилизированные и лиофилизированные лекарственные препараты

Лекарственный препарат	Чувствительность клеток	
	к нелиофилизированным препаратам	к лиофилизированным препаратам
Флударабел	Высокая	Высокая
Циклофосфамид	Низкая	Низкая
Митоксантрон	Низкая	Низкая
Лейклаглин	Очень высокая	Очень высокая
Преднизолон	Умеренная	Низкая
Винкристин	Умеренная	Умеренная
Доксорубин	Высокая	Высокая
Хлорамбуцил	Умеренная	Умеренная
Дексаметазон	Умеренная	Умеренная
Рубомицин	Высокая	Высокая
Кармустин	Резистентность	Резистентность
Мелфалан	Высокая	Очень высокая
Иматиниб	Умеренная	Умеренная
Цитарабин	Высокая	Высокая
Этопозид	Высокая	Высокая
Тиогуанин	Низкая	Умеренная
Меркаптупурин	Резистентность	Низкая
Аспарагиназа	Низкая	Низкая
Метотрексат	Резистентность	Резистентность
Цисплатин	Высокая	Высокая
Бортезомиб	Умеренная	Умеренная
Мабтера	Низкая	Умеренная
Алемтузумаб	Умеренная	Умеренная

Представление о лекарственной панели набора дает приведенная на рисунке 5 схема

распределения препаратов и соответствующих контролей по лункам 96-луночного планшета.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	NaCl	BLK	FLL	FLL	FLL	DM	DM	DM	MRN	MRN	MRN	BLKAt
B	NaCl	BLK	CHP	CHP	CHP	RUB	RUB	RUB	ASP	ASP	ASP	BLKAt
C	NaCl	BLK	MITX	MITX	MITX	KAR	KAR	KAR	MET	MET	MET	BLKAt
D	NaCl	BLK	LEI	LEI	LEI	MLF	MLF	MLF	CP	CP	CP	BLKAt
E	NaCl	K	PRD	PRD	PRD	IMA	IMA	IMA	BRD	BRD	BRD	KAt
F	NaCl	K	VINC	VINC	VINC	CTR	CTR	CTR	MAB	MAB	MAB	KAt
G	NaCl	K	DOX	DOX	DOX	ETO	ETO	ETO	ALEM	ALEM	ALEM	KAt
H	NaCl	K	CHL	CHL	CHL	TGN	TGN	TGN	NaCl	NaCl	NaCl	KAt

Рисунок 5 — Схема распределения препаратов и контролей по лункам планшета

Примечания:

NaCl — физраствор;
 BLK — бланк стандартный;
 BLKAt — бланк для антител;
 K — контроль стандартный;
 KAt — контроль для антител;
 FLL — флударабел;
 CHP — циклофосфамид;
 MITX — митоксантрон;
 LEI — лейкладин;
 PRD — преднизолон;

VINC — винкристин;
 RUB — рубомицин;
 KAR — кармустин;
 MLF — мелфалан;
 IMA — иматиниб;
 CTR — цитарабин;
 ETO — этопозид;
 TGN — тиогуанин;
 MRN — меркаптопурин;
 ASP — L-аспарагиназа;

MET — метотрексат;
 CP — цисплатин;
 BRD — бортезомиб;
 MAB — ритуксимаб;
 ALEM — алемтузумаб;
 DOX — доксорубицин;
 CHL — хлорамбуцил;
 DM — дексаметазон

Для каждого лекарственного препарата используют по 3 лунки (триплеты), как указано на схеме. Триплеты необходимы для получения среднего значения и ошибки среднего. Расчетные формулы используются в зависимости от типа спектрофотометра (с автоматическим вычитанием фонового значения среды или без него).

Рекомендуется составление индивидуального профиля лекарственной чувствительности опухолевых клеток в соответствии с примером, приведенным в таблице 2.

Характеризовать выраженность чувствительности опухолевых клеток к анализируемым лекарственным препаратам *in vitro* условно можно и следующим образом: очень высокая чувствительность клеток к препарату < 15 % выживших клеток; высокая чувствительность 15 — < 40 % выживших клеток; умеренная чувствительность 40 — < 60 % выживших клеток; низкая чувствительность 60 — < 90 % выживших клеток; резистентность клеток к препарату ≥ 90 % выживших клеток.

Таблица 2 — Образец индивидуального профиля лекарственной чувствительности клеток *in vitro* при ХЛЛ

Лекарственный препарат	Выживаемость клеток после воздействия препаратов, %	Чувствительность клеток к препарату
Ранжирование препаратов набора по эффективности воздействия на клетки		
Лейкладин	4,4 ± 2,5	Очень высокая
Мелфалан	13,9 ± 4,0	Очень высокая
Цитарабин	20,4 ± 2,1	Высокая
Доксорубицин	20,8 ± 3,0	Высокая
Рубомицин	28,1 ± 2,3	Высокая
Этопозид	29,2 ± 2,4	Высокая
Флударабел	31,9 ± 2,0	Высокая
Цисплатин	38,8 ± 2,3	Высокая
Винкристин	41,5 ± 1,7	Умеренная
Иматиниб	41,5 ± 9,6	Умеренная
Хлорамбуцил	42,2 ± 2,3	Умеренная
Бортезомиб	43,0 ± 6,1	Умеренная

Окончание таблицы 1

Лекарственный препарат	Выживаемость клеток после воздействия препаратов, %	Чувствительность клеток к препаратам
Ранжирование препаратов набора по эффективности воздействия на клетки		
Дексаметазон	47,6 ± 3,5	Умеренная
Мабтера	50,4 ± 8,9	Умеренная
Алемтузумаб	58,3 ± 13,2	Умеренная
Тиогуанин	58,6 ± 2,7	Умеренная
Преднизолон	59,4 ± 6,1	Умеренная
Митоксантрон	83,1 ± 8,7	Низкая
Циклофосфамид	84,2 ± 2,9	Низкая
Меркаптупурин	87,3 ± 9,4	Низкая
Аспарагиназа	90,0 ± 5,0	Резистентность
Кармустин	97,6 ± 0,8	Резистентность
Метотрексат	99,1 ± 4,1	Резистентность

Естественно, что следует иметь в виду такие трудности в получении результатов *in vitro*, как недостаточное количество клеток в исследуемом образце или низкое относительное содержание среди них опухолевых клеток, а также возможные неопределенности в сопоставлении результатов, полученных *in vitro*, с оценкой ответа на терапию *in vivo* в связи с особенностями метаболизма цитостатиков в печени, скорости выведения лекарственных препаратов из организма, реакций организма на лейкозные клетки, в том числе и их взаимодействие со стромой, и др.

Заключение

Количественное определение жизнеспособности лейкозных клеток *in vitro* после контакта с цитостатиками важно для сравнительной оценки противолейкозной активности компонентов панели лекарственных препаратов, что может быть адекватным основанием принятия решения о выборе тактики терапии в конкретных условиях.

Использование вместо ряда концентраций одной концентрации препаратов, близкой к терапевтической в крови, для определения лекарственной чувствительности лейкозных клеток не препятствует сохранению достаточной информативности теста.

Лиофилизация растворов лекарственных препаратов заметно не влияет на их противолейкозную активность и позволяет использовать при определении лекарственной чувствительности готовую панель препаратов.

Результаты исследований химиочувствительности лейкозных клеток пациента дают возможность составить индивидуальный профиль лекарственной чувствительности его клеток.

Разработанный набор реагентов предназначен прежде всего для скрининговых исследований, для которых важны экономия времени и удобство при выполнении тестирования, отсутствие ограничений в проведении неоднократных

исследований по показаниям, доступность для ряда клинико-диагностических лабораторий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Flow cytometric chemosensitivity assay as a predictive tool of early clinical response in acute lymphoblastic leukemia / F. Galderisi [et al.] // *Pediatric Blood Cancer*. — 2009. — Vol. 53, № 4. — P. 543–550.
- Relationship between *in vitro* chemosensitivity assessed with MTT assay in clinical outcomes in 103 patients with acute leukemia / K. R. Jun. [et al.] // *Korean J Lab Med*. — 2007. — Vol. 27, № 2. — P. 89–95.
- Clinical relevance of *in vitro* chemoresistance in childhood acute myeloid leukemia / S. Yamada [et al.] // *Leukemia*. — 2001. — Vol. 15. — P. 1892–1897.
- Prediction of clinical response to chemotherapy by *in vitro* chemosensitivity assay in acute leukemia / A. L. Dogan [et al.] // *Turkish Journal of Cancer*. — 2004. — Vol. 34, № 2. — P. 75–80.
- Bosanquet, A. G. Individualized tumor response testing in leukemia and lymphoma / A. G. Bosanquet, P. Nygren, L. M. Weisenthal // In: G. J. Kaspers, eds. *Innovate leukemia and lymphoma therapy*. New York: Informa Healthcare. — 2008. — P. 23–43.
- Лекарственная чувствительность лейкозных клеток *ex vivo* и прогнозирование ответа пациентов с ХЛЛ на терапию / А. И. Свириновский [и др.] // *Здравоохранение*. — 2010. — № 3. — С. 57–60.
- Свириновский, А. И. Биологические свойства лейкозных клеток и клинический фенотип при хроническом лимфоцитарном лейкозе / А. И. Свириновский // *Гематология и трансфузиология*. — 2010. — № 1. — С. 25–32.
- Анализ чувствительности лейкоэмических клеток к химиопрепаратам при остром лимфобластном лейкозе у детей по результатам MTT-теста *ex vivo* / Т. А. Астрелина [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. — 2002. — № 4. — С. 3–7.
- Kaspers, G. J. L. Use of the differential staining cytotoxicity assay to predict chemosensitivity / G. J. L. Kaspers // *Methods in molecular medicine*. — 2005. — Vol. 110. — P. 49–57.
- Quantitation of differential sensitivity of normal marrow myeloid progenitor cells to anthracene derivatives / D. Bron [et al.] // *Investigational New Drugs*. — 2010. — Vol. 4, № 1. — P. 11–16.
- Expression profile and specific network features of the apoptotic machinery explain relapse of acute myeloid leukemia after chemotherapy / M. Ragusa [et al.] // *BMC Cancer*. — 2010. — Vol. 10. — P. 377–391.
- Variability in responsiveness to lovastatin of the primitive CD34+ AML subfraction compared to normal CD34+ cells / S. D. P. W. M.de Joge Peeters [et al.] // *Ann Hematol*. — 2009. — Vol. 88. — P. 573–580.
- Bosanquet, A. G. Laboratory tests of cytotoxic drug sensitivity / A. G. Bosanquet // *Biomedical Scientist*. — 2007. — Vol. 51. — P. 432–435.
- Sargent, J. M. The use of the MTT assay to study drug resistance in fresh tumour samples / J. M. Sargent // *Recent Results Cancer Res*. — 2003. — Vol. 161. — P. 13–25.
- Drug cross-resistance and therapy-induced resistance in chronic lymphocytic leukemia by an enhanced method of individualized tumor response testing / A. G. Bosanquet [et al.] // *British Journal of Hematology*. — 2009. — Vol. 146, № 4. — P. 384–395.