

Редокс-статус клеток пациентов при хроническом лимфоцитарном лейкозе как прогностический показатель оценки степени их повреждений после воздействия лекарственных средств

Тамашевский А. В.¹, Гармаза Ю. М.¹, Пасюков В. В.¹, Слобожанина Е. И.²

*¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Государственное научное учреждение
«Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Проведена оценка редокс-состояния лимфоцитов пациентов с хроническим В-лимфоцитарным лейкозом (В-ХЛЛ) до и после воздействия на них лекарственных средств (флударабела, винкристина, дексаметазона и иматиниба) в терапевтических концентрациях, а также определена их чувствительность к данным противоопухолевым химиопрепаратам. Полученные результаты свидетельствуют о снижении чувствительности клеток пациентов с



В-ХЛЛ после полного курса химиотерапии к флударабелу, винкристину, дексаметазону и иматинибу, по сравнению с клетками пациентов, не прошедших химиотерапию. Выявлено изменение редокс-статуса в клетках пациентов с В-ХЛЛ, не прошедших химиотерапию, после воздействия исследуемых лекарственных средств, по сравнению с группой пациентов после химиотерапии. Обнаружены высокая гетерогенность популяций клеток пациентов с В-ХЛЛ и значительная вариабельность в индивидуальной чувствительности к концентрациям противоопухолевых лекарственных средств, близким к терапевтическим, что свидетельствует о необходимости персонализации чувствительности клеток пациентов к химиотерапевтическим воздействиям *ex vivo* при выборе адекватной стратегии лечения конкретного пациента. Для возможности персонализированного учета ответа клеток пациентов с В-ХЛЛ на химиотерапию можно использовать изменение их редокс-состояния в качестве прогностического показателя.

Ключевые слова: хронический В-лимфоцитарный лейкоз, активные формы кислорода, жизнеспособность клеток, лекарственная резистентность, противоопухолевые химиопрепараты.

Введение. Проблема первичной и приобретенной нечувствительности пациентов к проводимой химиотерапии актуальна из-за последствий, которые может повлечь применение неэффективных препаратов — возможное развитие осложнений и полной нечувствительности. Учитывая гетерогенность патофизиологических механизмов, обуславливающих развитие лейкозов, механизмов резистентности к терапии, даже не говоря о значительных колебаниях индивидуальной чувствительности опухолевых клеток к лекарственным препаратам, трудно выбрать оптимальную схему лечения отдельного пациента, основываясь на эмпирических фактах или статистических данных об эффективности терапии так называемого среднего пациента. Лабораторный компонент персонализации терапии предполагает использование не только исходных структурных особенностей клеток (в частности мутаций) или выживаемости клеток после контакта с противолейкозными препаратами *in vitro*. Очевидно, что расширение спектра предсказательных диагностических технологий может способствовать прогнозированию ответа на терапию в организме с целью выбора адекватной стратегии терапии и ее мониторинга [1].

Известно, что окислительный стресс играет особую роль в реализации токсического эффекта в лейкозных клетках в связи с вариабельностью содержания в них активных форм кислорода (АФК), хотя базальный уровень свободных радикалов в клетках различных форм лейкозов и в клетках различных пациентов при одной и той же форме лейкоза характеризуются значительной гетерогенностью [2]. Это связано с двойственной ролью АФК в физиологии и патологии клетки. Действительно, низкие и промежуточные уровни АФК способны даже защитить клетку от апоптоза путем активации антиоксидантных механизмов [2, 3]. Непреходящий интерес к метаболизму АФК при лейкозах связан с тем, что изменение их содержания в клетках составляет основу одного из успешно развивающихся в последнее время за рубежом подходов к терапии лейкозов, направленных на преодоление лекарственной резистентности [4], так как АФК могут выступать в качестве стрессовых факторов для ДНК.

Несмотря на то что гетерогенность ответа пациентов на терапию полностью не определяется вариантами взаимодействия клеток с лекарственными средствами вне организма, доклинический ответ клеток *in vitro* может исключить назначение неэффективных для конкретного пациента лекарственных средств, что является одним из способов предупреждения развития множественной лекарственной резистентности, а также использования редуцированной цитостатической нагрузки [1, 5].

В связи с этим актуальными являются оценка выживаемости лейкозных клеток различных типов на основе учета в них содержания АФК, что может лечь в основу доклинической лабораторной оценки индивидуальной лекарственной чувствительности клеток пациентов при лейкозах.

Цель работы — определение жизнеспособности клеток пациентов с В-ХЛЛ после воздействия лекарственных средств, применяемых при терапии лейкозов в клинике и оценка их редокс-состояния с целью выявления критерия, подходящего для персонализированного учета ответа клеток на терапию.

Материалы и методы. В работе использована периферическая кровь пациентов с диагнозом хронический В-лимфоцитарный лейкоз (В-ХЛЛ, $n = 25$), предоставленная УЗ «Минская областная клиническая больница». Образцы крови сохранялись в консерванте «гепарин».

Критериями включения в группу пациентов являлось: наличие диагноза хронического В-лимфоцитарного лейкоза, доказанного по иммунофенотипу, наличие показаний к терапии (стадии

В, С, стадия А с прогрессией), отсутствие тяжелой органной недостаточности и некурабельной инфекции. Критериями исключения из группы исследований являлось: наличие лимфомы из малых лимфоцитов, наличие второй опухоли на момент включения в протокол (кроме базалиомы кожи), химиотерапия по поводу второй опухоли, проведенная в течение 12 месяцев до начала терапии по поводу ХЛЛ, наличие острого гепатита и вирусного гепатита В, наличие инфекционного заболевания, которое не может быть устранено на момент включения, наличие ВИЧ-инфекции, клиренс креатинина <30 мл/мин (противопоказание к назначению флударабела), наличие сердечной недостаточности III–IV класса по NYHA, наличие печеночной недостаточности, невозможность проведения терапии в полном объеме, наличие синдрома Рихтера, анафилактические реакции в анамнезе на моноклональные антитела, мышинные белки и компоненты ритуксимаба.

Периферические мононуклеарные клетки крови (ПМНК) изолировали в градиенте плотности Histopaque-1077. После выделения ПМНК помещали в коммерческую питательную среду RPMI-1640 (Gibco) с добавлением 10%-й эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина («полная» RPMI 1640); инкубировали в 24 луночных планшетах в увлажненной атмосфере с 5%-м содержанием CO₂ при температуре 37 °С в течение 2–3 ч или 18–20 ч с лекарственными средствами.

В качестве лекарственных средств использовали химиопрепараты четырех различных классов в концентрациях, близких к терапевтическим: нуклеозидный аналог флударабел (Flu, 5 мкг/мл); винка-алкалоид винкристин (VincR, 0,25 мкг/мл); ингибитор протеинтирозинкиназы иматиниб (Imat, 5 мкг/мл), а также синтетический глюкокортикостероид дексаметазон (Dex, 5 мкг/мл).

Процентное содержание CD5⁺ лимфоцитов среди CD19⁺ клеток в суммарной популяции ПМНК пациентов с В-ХЛЛ определяли по степени связывания с FITC-конъюгированными моноклональными антителами (МкАТ) CD5 (клон BL1a) и фикоэритрин-конъюгированными МкАТ CD19 (клон J3–119). Неспецифическое связывание контролировали с помощью соответственно IgG2a и IgG1.

Оценка уровня АФК в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ проводилась цитофлуориметрически с использованием флуоресцентного зонда 5-хлорометил-2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин диацетата (CM-H₂DCFDA) по интенсивности флуоресценции конечного продукта 5-хлорометил-2',7'-дихлорофлуоресцеин (CM-DCF) в FITC-Н канале. Итоговые данные на рисунках представлены в виде отношения значений средней интенсивности флуоресценции CM-DCF в лимфоцитах после воздействия химиопрепарата (I_{фл.}) к средней интенсивности флуоресценции CM-DCF в контрольных лимфоцитах (I_{фл.к}) (без воздействия химиопрепаратов), выраженного в процентах. При определении интенсивности флуоресценции CM-DCF в клетках пациентов с В-ХЛЛ учитывались только жизнеспособные лимфоциты, выделенные в отдельный регион по показателям бокового (SSC-Н) и прямого (FSC-Н) светорассеяния. Клетки, немеченные CM-H₂DCFDA, из анализа исключались.

Чувствительность ПМНК к лекарственным средствам определяли с помощью 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид (МТТ-теста). МТТ-тест позволяет проводить сравнительную оценку метаболической (дегидрогеназной) активности митохондрий, степень которой коррелирует с жизнеспособностью клеток. Итоговые данные представлены в виде отношения значений средней оптической плотности суспензии после воздействия химиопрепарата на клетки (D) к средней оптической плотности суспензии в контрольных клетках пациентов (D_к) (без воздействия химиопрепаратов), выраженного в процентах.

Все цитофлуориметрические измерения проводились на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson) в FITC-Н и PE-Н каналах, а спектрофотометрические — на планшетном спектрофотометре Sunrise Microplate Reader (Tecan).

Результаты экспериментов анализировали методом вариационной статистики с использованием непараметрического критерия Уилкоксона. Корреляционные зависимости оценивали с применением критерия Спирмена (r_s) в программе Statistica 8.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Известно, что CD5⁺ позитивные В клетки (CD19⁺) составляют отдельную В-клеточную субпопуляцию. При рождении большинство В-лимфоцитов коэкспрессируют CD5, а взрослые CD5⁺ В-клетки составляют примерно одну пятую часть нормальных клеток периферической крови [6]. Таким образом, этот факт определил подход, при котором пациенты с ХЛЛ считаются в стадии фенотипической ремиссии: процентное содержание CD19⁺CD5⁺ клеток в крови не должно превышать 25 % [7]. Для определения процентного содержания CD5⁺ лимфоцитов среди CD19⁺ клеток в суммарной популяции периферических мононуклеаров пациентов с ХЛЛ было выполнено иммунофенотипирование лимфоцитов всех отобранных пациентов ($n = 25$). Полученные

результаты позволили разделить всех пациентов с ХЛЛ на две группы. В первую группу вошли пациенты, среднее содержание CD19⁺CD5⁺ клеток у которых составило $3,1 \pm 2,5$ ($n = 5$). Эти пациенты прошли полный курс химиотерапии и находились в стадии ремиссии. Вторую группу составили пациенты, среднее содержание CD19⁺CD5⁺ клеток у которых составило $82,1 \pm 16,3$ ($n = 20$). У этих пациентов был диагностирован В-ХЛЛ и их лечение не проводилось. Таким образом, результаты по оценке уровня свободнорадикальных соединений до и после воздействия лекарственных средств, а также данные о чувствительности отобранных пациентов с В-ХЛЛ к воздействию исследуемых химиопрепаратов были разделены на две группы согласно процентному содержанию в них CD19⁺CD5⁺ клеток.

На рисунке 1 представлены результаты по средней чувствительности клеток пациентов с В-ХЛЛ к исследуемым лекарственным средствам (флударабел, винкристин, иматиниб, дексаметазон), полученные с помощью МТТ-теста.

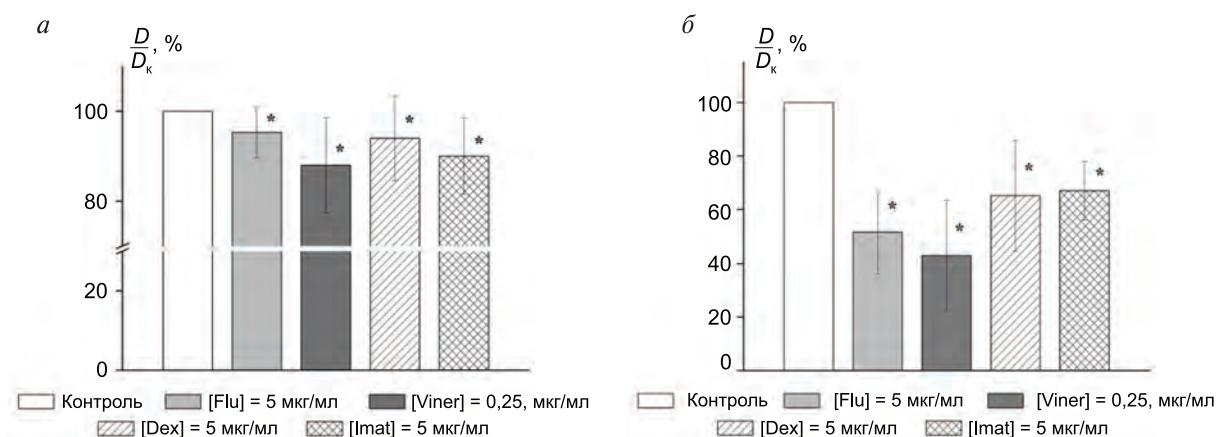


Рисунок 1 — Метаболическая активность клеток пациентов с В-ХЛЛ через 44 ч после воздействия лекарственных средств *in vitro*:

***a* — I группа пациентов с В-ХЛЛ; *б* — II группа пациентов с В-ХЛЛ (Величина средней оптической плотности лейкомиических клеток с МТТ в отсутствие лекарственных средств принята за 100 % (контроль); * Различия по сравнению с контролем достоверны, $p < 0,05$.)**

Установлено, что в первой группе пациентов с В-ХЛЛ ($n = 5$) чувствительность клеток к флударабелу, дексаметазону и иматинибу находилась на низком уровне и статистически достоверно отличалась от контрольных клеток (в среде инкубации которых отсутствовали противоопухолевые препараты) на 5–10 % в сторону ее увеличения (рисунок 1, *a*), что соответствовало снижению клеточной жизнеспособности спустя 44 ч после воздействия химиопрепаратов. Воздействие винкристина в течение 44 ч приводило к статистически достоверному снижению жизнеспособности клеток I группы пациентов в среднем на 10–15 % по сравнению с контролем (рисунок 1, *a*). При воздействии исследуемых противоопухолевых средств на клетки пациентов II группы ($n = 20$) в течение 44 ч наблюдалось статистически достоверное увеличение их чувствительности (рисунок 1, *б*), что соответствовало снижению жизнеспособности клеток по сравнению с контролем. Так, для флударабела и винкристина снижение жизнеспособности клеток пациентов с В-ХЛЛ II группы спустя 44 ч составило в среднем 45–60 % (рисунок 1, *б*) по сравнению с интактными клетками (контролем). Через 44 ч для дексаметазона и иматиниба количество погибших клеток было немного снижено и составило в среднем 30–40 % относительно контроля (рисунок 1, *б*). Таким образом, клетки пациентов с В-ХЛЛ в стадии ремиссии (I группа) обладают низкой чувствительностью к исследуемым лекарственным средствам в терапевтических концентрациях по сравнению с лейкомиическими клетками II группы. Причем для флударабела и винкристина чувствительность клеток II группы по сравнению с клетками I группы была увеличена в среднем на 45 %, а для дексаметазона и иматиниба — в среднем на 25–30 %.

Проведенный корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена (r_s) между процентным содержанием CD19⁺CD5⁺ клеток и чувствительностью этих клеток к исследуемым противоопухолевым средствам (МТТ-тест) выявил статистически значимую обратную зависимость. Причем для флударабела, винкристина и иматиниба она достаточно сильная (r_s в диапазоне от $-0,87$

до $-0,91$, со статистической значимостью p от $0,0000003$ до $0,000005$). Это свидетельствует о сильной эффективности выбранных для исследования лекарственных средств в отношении злокачественной субпопуляции $CD19^+CD5^+$.

С целью выяснения вопроса о степени взаимосвязи между уровнем внутриклеточных свободно-радикальных соединений *in vitro* в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ и количеством погибших клеток при действии лекарственных препаратов различной природы была оценена их способность к образованию свободнорадикальных соединений после краткосрочного (2–3 ч) и долгосрочного (18–20 ч) воздействия противоопухолевых химиопрепаратов в терапевтических концентрациях.

На рисунке 2 представлены результаты измерения интенсивности флуоресценции CM-DCF в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ I и II групп после воздействия флударабела, винкристина, дексаметазона и иматиниба в концентрациях, близких к терапевтическим. Как видно из рисунка 2, *a*, флударабел, винкристин и иматиниб через 2–3 ч не влияли на редокс-статус лимфоцитов первой группы по сравнению с клетками, в среде инкубации которых отсутствовали лекарственные средства (контроль). Дексаметазон в свою очередь в среднем на 10–15 % приводил к статистически достоверному снижению интенсивности флуоресценции CM-DCF по сравнению с контролем, что указывает на смещение окислительно-восстановительного баланса в сторону восстановителей (антиоксидантов). Через 18–20 ч интенсивность флуоресценции CM-DCF в I группе пациентов после воздействия флударабела статистически достоверно возросла в среднем на 10–20 % по сравнению с контрольными клетками (рисунк 2, *б*), в то же время воздействие винкристина, дексаметазона и иматиниба не оказывало статистически значимого влияния на редокс-статус клеток по сравнению с контролем без химиопрепаратов. Полученные результаты указывают на накопление АФК в клетках пациентов с В-ХЛЛ (I группа) после воздействия флударабела в течение 18–20 ч.

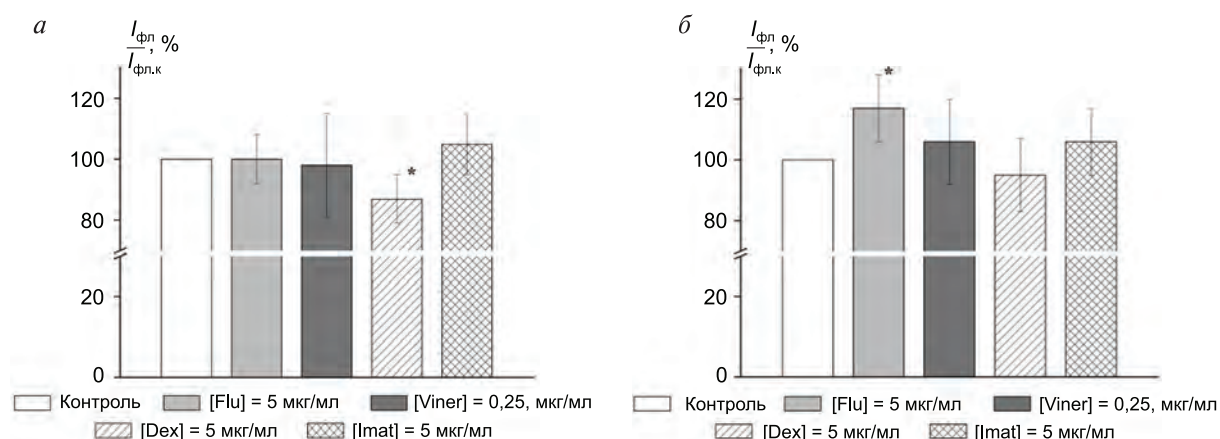


Рисунок 2 — Интенсивность флуоресценции CM-DCF в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ (I группа) после краткосрочного (а) и долгосрочного (б) воздействия лекарственных средств *in vitro* (Величина интенсивности флуоресценции CM-DCF в лимфоцитах без воздействия лекарственных средств принята за 100 % (контроль); Различия по сравнению с контролем достоверны, $p < 0,05$.)

На рисунке 3 представлены результаты измерения интенсивности флуоресценции CM-DCF в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ (II группа) после воздействия тех же лекарственных средств в концентрациях, близких к терапевтическим. Как видно из рисунка 3, *a*, воздействие флударабела и винкристина через 2–3 ч приводило к незначительному возрастанию интенсивности флуоресценции CM-DCF в среднем на 5–10 % по сравнению с контролем, причем для винкристина данное увеличение интенсивности флуоресценции CM-DCF статистически значимое. Это свидетельствует о накоплении свободнорадикальных продуктов в клетках II группы пациентов с ХЛЛ после воздействия винкристина, что приводит к смещению окислительно-восстановительного баланса в сторону окислителей. Дальнейшее увеличение времени инкубации (до 18–20 ч) клеток II группы пациентов при В-ХЛЛ с флударабелом и винкристином приводило к восстановлению (для флударабела) значений интенсивности флуоресценции CM-DCF к контрольным значениям (рисунк 3, *б*) и статистически достоверному увеличению (для винкристина) интенсивности флуоресценции CM-DCF в среднем на 10–30 % по сравнению с клетками, в среде инкубации которых отсутствовали лекарственные средства (рисунк 3, *б*).

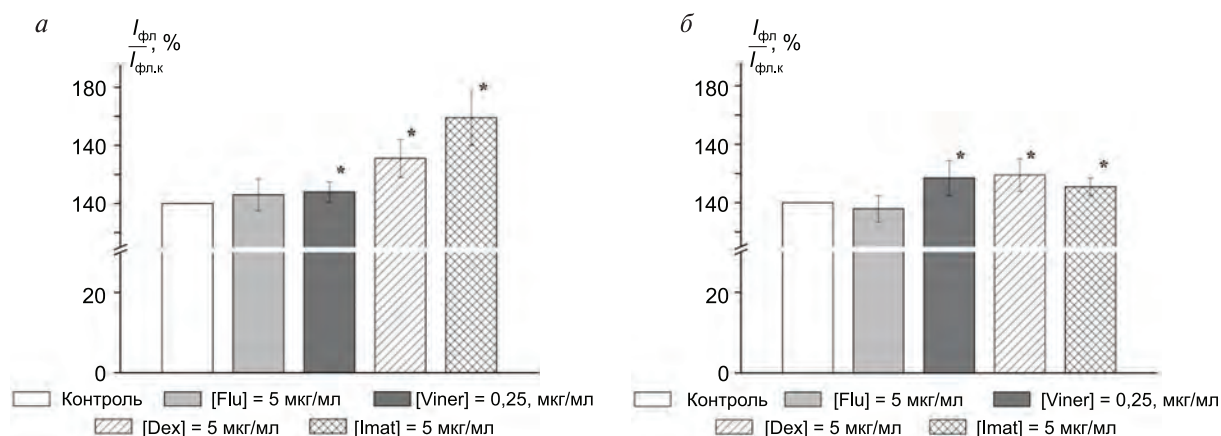


Рисунок 3 — Интенсивность флуоресценции SM-DCF в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ (II группа) после краткосрочного (а) и долгосрочного (б) воздействия лекарственных средств *in vitro* (Величина интенсивности флуоресценции SM-DCF в лимфоцитах без воздействия лекарственных средств принята за 100 % (контроль);* Различия по сравнению с контролем достоверны, $p < 0,05$.)

Инкубация лимфоцитов пациентов при В-ХЛЛ с дексаметазоном и иматинибом в течение 2–3 ч приводила к статистически достоверному накоплению продукции АФК в среднем соответственно на 20–45 % и 40–80 % по сравнению с контрольными клетками (рисунок 3, а). Через 18–20 ч инкубации лейкемических клеток (II группа) с дексаметазоном и иматинибом интенсивность флуоресценции SM-DCF также статистически достоверно была выше контрольных значений в среднем на 10–30 % и 5–15 % (рисунок 3, б), что указывает на смещение окислительно-восстановительного баланса в сторону окислителей.

Таким образом, краткосрочное воздействие (2–3 ч) флударабела не оказывало влияния на редокс-статус клеток пациентов с В-ХЛЛ. Винкристин спустя 2–3 ч также не оказывал влияния на редокс-статус клеток пациентов с В-ХЛЛ, но только в стадии ремиссии, в клетках II группы он индуцировал накопление АФК. Краткосрочное воздействие дексаметазона приводило к смещению окислительно-восстановительного баланса в клетках пациентов с В-ХЛЛ, причем для I группы в сторону «восстановителей» (антиоксидантов), а для II группы — в сторону «окислителей». Долгосрочное воздействие флударабела (18–20 ч) не оказывало влияния на редокс-статус клеток пациентов с В-ХЛЛ (II группа) и приводило к накоплению свободнорадикальной продукции у пациентов в стадии ремиссии (I группа). Винкристин и дексаметазон через 18–20 ч не приводили к изменению редокс-статуса в клетках пациентов с В-ХЛЛ в стадии ремиссии и усиливали накопление продукции свободных радикалов в клетках пациентов с ХЛЛ II группы. В отношении иматиниба как краткосрочное, так и долгосрочное воздействие в концентрации, близкой к терапевтической, на клетки пациентов с В-ХЛЛ в стадии ремиссии не приводило к изменению их редокс-статуса. Инкубация лейкозных клеток II группы с иматинибом индуцировала в них накопление продукции АФК, причем краткосрочное воздействие приводило к более существенному сдвигу окислительно-восстановительного баланса в этих клетках по сравнению с долгосрочным воздействием.

Стоит отметить, что проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую обратную зависимость (r_s от $-0,36$ до $-0,45$) между степенью образования свободнорадикальных соединений в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ в течение 2–3 ч после воздействия исследуемых лекарственных средств и процентом погибших клеток спустя 44 ч экспозиции с ними *in vitro*. Следовательно, период, когда в лейкозных клетках происходит образование свободнорадикальных соединений, после воздействия исследуемых лекарственных средств (независимо от их природы) предшествует запуску процессов, приводящих к гибели лимфоцитов при В-ХЛЛ.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении чувствительности клеток пациентов с В-ХЛЛ после полного курса химиотерапии к флударабелу, винкристину, дексаметазону и иматинибу, по сравнению с клетками пациентов, не прошедшими химиотерапию. Выявлено изменение редокс-баланса в клетках пациентов с В-ХЛЛ, не прошедших химиотерапию, после воздействия исследуемых лекарственных средств, по сравнению с группой пациентов после химиотерапии. Обнаружена значительная вариабельность индивидуальной чувствительности клеток пациентов с В-ХЛЛ при воздействии лекарственных средств, в концентрациях близких к терапевти-

ческим, что указывает на необходимость принимать во внимание индивидуальную чувствительность *ex vivo* клеток пациентов к химиотерапевтическим воздействиям. В качестве прогностического критерия для возможности персонализированного учета ответа клеток пациентов с В-ХЛЛ на химиотерапию можно использовать изменение их редокс-статуса.

Литература

1. Лекарственная чувствительность лейкозных клеток *ex vivo* и прогнозирование ответа пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом на терапию / А. И. Свириновский [и др.] // *Здравоохранение*. — 2010. — № 3. — С. 57–60.
2. Окислительный стресс в лимфоцитах при хроническом лимфоцитарном лейкозе, индуцированный противоопухолевыми препаратами / А. В. Тамашевский [и др.] // *Известия НАН Беларуси. Сер. биол. наук*. — 2010. — № 3. — С. 62–66.
3. Участие металлотioneинов в поддержании жизнеспособности лейкозных лимфоцитов при модификации окислительно-восстановительного баланса / А. В. Тамашевский [и др.] // *Актуальные вопросы биологической физики и химии*. — 2019. — Т. 4, № 4. — С. 558–563.
4. Транспортная активность Р-гликопротеина при изменении окислительно-восстановительного баланса в лимфоцитах пациентов с В-хроническим лимфоцитарным лейкозом / А. В. Тамашевский [и др.] // *Биофизика*. — 2016. — Т. 61, вып. 6. — С. 1173–1181.
5. Cramer, P. Initial therapy of chronic lymphocytic leukemia / P. Cramer, M. Hallek // *Semin. Oncol.* — 2016. — Vol. 2, № 43. — P. 241–250.
6. Novel flow-cytometric analysis based on BCD5+ subpopulations for the evaluation of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia / K. Maloum [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2002. — Vol. 119. — P. 970–975.
7. A Frame of Reference for Minimal Residual Disease Analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia / R. Gupta [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2004. — Vol. 121. — P. 368–372.

Redox state of cells of patients with chronic lymphocytic leukemia as a prognostic indicator for degree assessing of its damage after exposure to drugs

Tamashevski A.¹, Harmaza Yu.¹, Pasiukov V.¹, Slobozhanina E.²

¹ *State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies», Minsk, Republic of Belarus;*

² *State scientific Institution «Institute of Biophysics and Cell Engineering National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus*

The redox state of lymphocytes in patients with chronic B-lymphocytic leukemia (B-CLL) was assessed before and after exposure to drugs (fludarabel, vincristine, dexamethasone, and imatinib) in therapeutic concentrations and their sensitivity to these antitumor drugs was determined. The obtained results indicate about decrease in the cells sensitivity of B-CLL patients after a full course of chemotherapy to fludarabel, vincristine, dexamethasone and imatinib, compared with the cells of patients who have not chemotherapy. Alterations in the redox state of B-CLL patient's cells who haven't chemotherapy after exposure to the studied drugs compared to the group of patients after chemotherapy was revealed. High heterogeneity of cell populations of B-CLL patients and significant variability in individual sensitivity to anticancer drugs concentrations close to therapeutic ones were found. It indicates about the necessity to sensitivity of patients' cells personify to *ex vivo* chemotherapeutic effects when choosing an adequate treatment strategy for a particular patient. Alterations in lymphocytes redox state can be used as a prognostic indicator for the possibility of personalized analysis of the response of B-CLL patient's cells to chemotherapy.

Keywords: chronic B-lymphocytic leukemia, reactive oxygen species, cell viability, drug resistance, anticancer drugs.

Поступила 24.06.2021

