

Результаты и обсуждение. Сочетанное влияние ингибиторов белков множественной лекарственной резистентности и системы метаболизма глутатиона усиливает эффект флу-дарабела, лейкладина, доксорубина, иматиниба на клетки при ХЛЛ. Комплекс ингибиторов эффективней, чем их использование по отдельности.

Печеночные порфирии в России: мутационный анализ

Селиванова Д.С., Сурин В.Л., Лучинина Ю.А., Финк О.С., Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Кравченко С.К., Пивник А.В.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Порфирии – группа наследственных заболеваний, обусловленных дефицитом одного из ферментов системы биосинтеза гема. Группа печеночных порфирий объединяет острую перемежающуюся порфирию (ОПП), varieгатную порфирию (ВП), врожденную копропорфирию (ВКП) и позднюю кожную порфирию (ПКП). Первые три заболевания выделяются в группу острых печеночных порфирий. Для них характерен доминантный тип наследования, почти все пациенты являются гетерозиготами по дефектному гену: для ОПП это ген порфобилиногендезаминазы (PBGD), для ВКП – ген копропорфириногенаксидазы (CPOX), для ВП – ген протопорфириногенаксидазы (PPOX). Эти заболевания проявляются в виде приступов разной степени тяжести, провоцируемых различными экзогенными и эндогенными факторами, и имеют достаточно низкую пенетрантность мутантного гена (15–20%). ПКП имеет две формы – спорадическую и наследственную, обусловленную мутациями в гене уропорфириноген-1-декарбоксилазы (UROD).

Цель работы. Анализ мутаций у российских больных печеночными порфириями.

Материалы и методы. В исследование включены неродственные больные, поступившие в Гематологический научный центр в период с 1997 по 2013 г., среди них с ОПП 122 больных, ВКП 4 больных, ВП 7 больных и ПКП 19 больных, а также 240 родственников больных ОПП из 86 семей. Диагностику типа порфирии проводили по сочетанию клинических и биохимических данных. Поиск мутаций проводили с использованием секвенирования кДНК или всех функционально важных фрагментов генов *PBGD*, *CPOX*, *PPOX* и

Заключение. Разработка экспериментальной модели для выяснения оптимального сочетания лекарственных средств и изученных ингибиторов в клеточной культуре является основой создания системы максимально возможного подавления резистентности лейкозных клеток к лекарственным средствам.

UROD, полученных с помощью ПЦР или ОТ-ПЦР. У больных ПКП анализировали также мутации в гене *HFE*.

Результаты и обсуждение. У 122 ОПП больных обнаружено 77 различных мутаций в гене *PBGD*, из них 47 ранее в мировой популяции не встречались. Наиболее распространенными оказались 5 мутаций: 53delT – (12), Arg173Trp (10), Gly111Arg (6), Arg149Term (5) и Cys247Arg (4). С помощью гаплотипирования показано, что мутация 53delT, обнаруженная только в России, имеет монофилетическое происхождение. Для двух пациентов показано возникновение мутации *de novo*. Из 240 обследованных родственников больных ОПП (86 семей) 93 оказались бессимптомными носителями мутантного гена *PBGD*. У 7 больных ВП в гене *PPOX* были обнаружены 7 различных мутаций. Пять из них – 356 ins19bp, IVS9+1 G→A, IVS10-2 delA, CD 369-370(1107_1109) delG и Gly111Ser – ранее в мировой популяции не встречались. Анализ гена *CPOX* у 4 больных ВКП выявил 3 мутации, одна из которых (His327Arg) встретилась дважды и оказалась новой, как и мутация сплайсинга IVS1+1 G→A. Проведен полный мутационный анализ гена *UROD* для 19 больных ПКП. У 6 из них установлена наследственная форма заболевания. Выявлены в гетерозиготном состоянии мутации Val90Ala, Val134Gln (3 случая) и Gln206Term (2 случая).

Заключение. Наиболее распространенной мутацией в гене *HFE* оказалась H63D. Она была выявлена у 4 пациентов в гомозиготном и у 9 пациентов в гетерозиготном состоянии (частота встречаемости мутантного аллеля 44,7%). Мутация C282Y была обнаружена только 1 раз в гетерозиготном состоянии. Мутация S65C не зафиксирована ни разу.

Нишеобразующие элементы стромы костного мозга и лимфатических узлов при хроническом лимфолейкозе

Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С., Ругаль В.И.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Введение. Актуальной проблемой в современной гематологии является анализ стромально-паренхиматозных взаимодействий в костном мозге и в лимфатических узлах (ЛУ) в норме и при лимфопролиферативных заболеваниях. В то же время структурная организация элементов кровяного и лимфоидного микроокружения, участвующих в формировании ниши клеток-предшественниц гематолимфопоэза при одном из самых распространенных лимфолиферативных заболеваний – хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), мало изучена.

Цель работы. Определить морфофункциональные особенности стромальных элементов кровяного и лимфоидного микроокружения, участвующих в формировании ниши лимфоидных клеток-предшественниц при ХЛЛ.

Материалы и методы. Исследованы полученные до начала терапии трепанобиоптаты подвздошной кости 79 больных ХЛЛ в возрасте 49–73 лет и биопсии ЛУ 57 больных той же возрастной группы. Использовали гистологические, гистохимические, морфометрические (VideoTest®) и иммуногистохимические методы.

Результаты и обсуждение. При изучении паренхимы костного мозга больных ХЛЛ было выделено три типа опухолевой инфильтрации: нодулярный, интерстициальный и диффузный. Морфологические признаки реакции стромы костного мозга имелись при всех трех видах опухолевой инфильтрации. Импрегнация препаратов серебром показала увеличение количества ретикулиновых нитей с заметным формированием очагов ретикулинового склероза при интерстициальном и диффузном типах, включая эндостальные зоны. Также прослеживается тенденция увеличения количества сосудов микроциркуляторного (МЦР) русла при прогрессировании инфильтрации костного мозга. При диффузной инфильтрации площадь сосудов увеличилась почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой ($17,9 \pm 4,7$ против $9,1 \pm 1,2\%$), и, что особенно важно, отмечено увеличение количества сосудов в субэндостальных пространствах. Анализ эндостальных клеток показал увеличение количества клеток на единицу площади при интерстициальной ($1,8 \pm 0,4$ против $1,4 \pm 0,2$ в группе сравнения) и диффузной ($2,3 \pm 0,7$) инфильтрации, а также изменение морфологии клеток. В биоптатах ЛУ больных ХЛЛ отмечались