

при первичной экстранодальной диффузной В-ККЛ составила 72%, а при нодальной – 39% ($p = 0,005$); 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) равна 70% и 39% соответственно ($p = 0,009$). При III–IV стадии лимфомы, общем состоянии по шкале ECOG, равном 2–4 баллам, уровне сывороточного ЛДГ более 450 ЕД/л, высоком и высоком/промежуточном риске раннего прогрессирования по МПИ, возрасте больных моложе 60 лет отдаленные результаты лечения были достоверно лучше при экстранодальной диффузной В-ККЛ ($p < 0,05$). На результативность лечения экстранодальной диффузной В-ККЛ влияет возраст: ОВ 91% против 50% ($p = 0,001$); БСВ 79% против 56% ($p = 0,01$) и достижение полной ремиссии в результате терапии I линии терапии: ОВ 93% против 36% ($p = 0,001$); БСВ 84% против 0% ($p = 0,001$). Нами изучено прогностическое значение биологических характеристик первич-

ной экстранодальной диффузной В-ККЛ. Показатели общей и бессобытийной выживаемости лучше при центробластном морфологическом варианте: ОВ 68% против 52% ($p = 0,05$); БСВ 65% против 42% ($p = 0,08$). Экстранодальная локализация при non-GCB – типе диффузной В-ККЛ оказывают благоприятное влияние на показатели общей и бессобытийной выживаемости: ОВ 70% против 32% ($p = 0,01$); БСВ 59% против 32% ($p = 0,01$). В группе больных VCL-2 – позитивной диффузной В-ККЛ экстранодальная локализация по сравнению с нодальной и проведение иммунохимиотерапии благоприятно влияют на отдаленные показатели лечения: ОВ 74% против 50% ($p = 0,05$); БСВ 68% против 36% ($p = 0,04$). При PdCD4 – позитивной первичной экстранодальной диффузной В-ККЛ проведение иммунохимиотерапии ритуксимабом улучшает показатели общей выживаемости ($p = 0,07$).

Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови спортсменов-разрядников с мутациями в генах *MTHFR* и *MTR*

М. А. Суховольская, Т. Н. Субботина

Красноярский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; Красноярский научный центр СО РАН, Сибирский федеральный университет, Красноярск

Введение. Гомоцистеин (ГЦ) способен оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов, являясь независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является одной из причин возникновения ряда осложнений беременности и врожденных патологий плода. На уровень ГЦ в крови влияют такие факторы, как питание: поступление фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} , диета, обогащенная метионином, употребление кофе, прием ряда медикаментов и курение. Интенсивные физические нагрузки и соревнования у спортсменов сопровождаются стрессовой реакцией и сопряженным изменением метаболизма ГЦ. Хорошо известны наследственные особенности обмена метионина и ГЦ, негативный эффект которых в отношении развития ГГЦ может усиливаться при интенсивных спортивных нагрузках и употреблении некоторых "спортивных" диет. В связи с этим обсуждается целесообразность скрининга спортсменов на носительство мутаций ферментов обмена метионина с целью разработки индивидуальных профилактических программ. Целью настоящей работы явилось выявление зависимости концентрации ГЦ в сыворотке крови спортсменов-разрядников с мутациями С677Т (Ala222Val) в гене *MTHFR* (rs1801133) и А2756G (Asp919Gly) в гене *MTR* (rs1805087).

Материалы и методы. Группу обследованных составили 107 добровольцев (59 женщин и 48 мужчин, средний возраст $28,86 \pm 11,85$ года), среди которых 50 спортсменов-разрядников и 57 условно здоровых людей (контрольная группа), находящихся на своей обычной диете и не имеющих на момент исследования клинических симптомов. С образцами ДНК была проведена ПЦР с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Определение

концентрации ГЦ в сыворотке крови проводили энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire-400. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 7.

Результаты и обсуждение. Как в контрольной группе, так и у спортсменов-разрядников, не обнаружено статистически значимого влияния полиморфизма А2756G в гене *MTR* на уровень ГЦ в крови. Вместе с тем, показано статистически значимое увеличение концентрации ГЦ в крови спортсменов-разрядников, имеющих гомозиготное состояние гена С677Т *MTHFR*, как по сравнению со спортсменами, не имеющими мутацию ($p < 0,001$), так и по сравнению со спортсменами, имеющими гетерозиготный аллель ($p = 0,0017$). Статистически значимых изменений уровня ГЦ у людей, имеющих гомозиготный полиморфизм гена *MTHFR* в контрольной группе не обнаружено. У спортсменов-разрядников, имеющих мутацию С677Т в гене *MTHFR* в гомозиготном состоянии показано статистически значимое ($p = 0,005$) повышение уровня ГЦ по сравнению с контрольной группой гомозиготных лиц. В отношении мутации А2756G в гене *MTR* у спортсменов-разрядников, имеющих таковую в гетерозиготном состоянии, показано статистически значимое ($p = 0,015$) понижение уровня ГЦ по сравнению с контрольной группой лиц, гетерозиготных по исследуемому полиморфизму.

Заключение. Спортсмены-разрядники, имеющие мутацию С677Т в гене *MTHFR*, входят в потенциальную группу генетического риска развития ГГЦ. А гетерозиготное носительство мутации А2756G в гене *MTR* у спортсменов можно рассматривать в качестве протективной в отношении развития ГГЦ.

Цитокиновый профиль и влияние аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга на пролиферацию и апоптоз нормальных гематоэтических клеток-предшественников и лейкоэмических клеток

О. Татарина, Е.Ю. Осипова, Т.В. Шаманская, С.А. Плясунова, О.В. Козлитина, Б.Б. Пурбуева, З.М. Дышлева, Е.В. Скоробогатова, С.А. Румянцев

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. В настоящее время различные свойства мезенхимальных стволовых клеток (МСК) нашли широкое терапевтическое применение в трансплантации, улучшая приживление и используя их для коррекции реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ). У МСК есть способность поддерживать гемопоэз (например, через продукцию Г-КСМ, ГМ-КСФ), оказывать иммуномодулирующее действие (продуцируя $IFN-\gamma$, IL-2, IL-6, IL-1 β , ФНО α и хемокины – IL-8, MCP1, MIP-1 β) и влиять на регенеративные процессы (через продукцию VEGF, FGF-основного, IGF-1, IL-6, TIMP-1/MMP-9). Возможно свое влияние МСК оказывают и на

лейкемические клетки у больных с гемобластомами. Цель работы – исследовать влияние аллогенных МСК костного мозга на способность лейкоэмических клеток к спонтанному и индуцированному апоптозу, влияние на пролиферативную активность нормальных гранулоцитарно-макрофагальных (ГМ) предшественников. А также оценка цитокинового профиля МСК в зависимости от длительности культивирования.

Материалы и методы. Лейкемические клетки были получены из образцов костного мозга пациентов (6 мес – 17 лет) с впервые диагностированным острым лейкозом (ОЛ): В-острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ)–45,

Т-острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ)-13, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)-19 реципиентов. МСК (от 54 здоровых доноров) культивировались в DMEM с добавлением 20% телячьей сыворотки. Клоногенное исследование ГМ-предшественников (от 15 здоровых доноров), было выполнено в полутвердой агаровой питательной среде. Чувствительность лейкемических клеток к цитотоксическим препаратам была исследована МТТ-тестом. Определение уровня спонтанного и индуцированного апоптоза в лейкемических клетках и проводили с помощью цитометрического набора Apoptosis Detection Kit II ("BD"). Цитокиновый профиль МСК костного мозга исследовали с применением на ранних (0–4) и поздних (5–10) пассажах.

Результаты и обсуждение. Использование подложки МСК стимулировало пролиферацию ГМ-предшественников. Эффективность клонирования была 27,9 (SD 1,5). При культивировании лейкемических клеток с MSC в течение 4 дней пропорция жизнеспособных клеток была более высокой в 47,2% при ОЛЛ, 63,1% при ОМЛ по сравнению с контрольными группами. Инкубация лейкемических клеток с МСК заканчивалась уменьшением чувствительности к цитара-

бину в 2 раза при В-ОЛЛ, в 1,5 раза при ОМЛ и 6 раз при Т-ОЛЛ. Во всех группах под влиянием МСК чувствительность лейкемических клеток к даунорубину снижалась, чувствительность к метилпреднизолону увеличивалась в лейкемических клетках при ОЛЛ. Отмечалось снижение доли апоптотических клеток при использовании подложки из МСК. Исследование культур МСК показало, что они секретируют широкий спектр цитокинов (например, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10; FGF, VEGF, sVCAM, ICAM), который может оказывать влияние и на жизнеспособности нормальных гематопозитических клеток-предшественников и на лейкемические клетки. Наблюдалось некоторое изменение в уровнях продукции различных цитокинов в зависимости от сроков культивирования.

Заключение. В результате исследования показано, что МСК могут оказывать свое влияние на чувствительность лейкемических клеток к химиопрепаратам *in vitro*. Функциональная способность МСК, которую они оказывают через продукцию цитокинов широкого профиля, может играть важную роль в регулировании иммунологических, реконструктивных и других процессов.

Лечение пожилых больных острыми миелоидными лейкозами

В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова, А.В. Кохно, А.Н. Соколов, В.Г. Савченко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – это болезнь пожилых людей. Медиана возраста при ОМЛ составляет 64 года. Результаты терапии пожилых больных существенно отличаются от таковых у молодых пациентов. Так, частота ремиссий была существенно ниже (45–50%), а ранняя летальность – существенно выше (30–40%), чем у больных моложе 60 лет. Всеми исследователями признано, что возраст пациента является независимым универсальным фактором прогноза при ОМЛ.

Материалы и методы. С 2002 г. Российской группой по изучению острых лейкозов инициировано нерандомизированное исследование по лечению пожилых больных ОМЛ, основное задачей которого стала оценка переносимости и выполнимости дифференцированных программ терапии больных от 60 до 70 лет и старше 70 лет. Все больные были разделены на две основные ветви исследования в соответствии с возрастом: 1-я – в возрасте от 60–69 лет – программа лечения "7 + 3" (даунорубин 45 мг/м²) (3 курса) с последующей ротируемой схемой поддерживающего лечения; 2-я – 70 лет и старше – программа терапии малыми дозами цитарабина (МДЦ) (10 мг/м² 2 раза в сутки в течение 21–28 дней подкожно) в течение 3 лет.

Результаты и обсуждение. С 2002 г. в исследование было включено 46 больных (31 женщина и 15 мужчин) ОМЛ старше 60 лет: медиана возраста составила 69 лет

(60–79 лет). В возрасте 60–69 лет были 28 (61%) больных и в возрасте 70 лет и старше – 18 (29%). Вариант ОМЛ М1–2 (по FAB-классификации) был диагностирован у 45,6% больных, М4 – у 45,6%, М5 – у 6,5% и М6 – у 2,3% больных. При анализе частоты факторов неблагоприятного прогноза: вторичные ОМЛ и ОМЛ в исходе миелодиспластического синдрома диагностированы у 12 из 46 (26%) больных, число лейкоцитов более 30 x 10⁹/л в дебюте заболевания – у 10 из 46 (22%). Прогностически неблагоприятный кариотип (–5/5q–, –7/7q– и комплексные нарушения) выявлен у 18 из 41 (44%) больного, все остальные больные были отнесены к группе промежуточного риска. Полученные результаты представлены в **таблице**.

Медиана длительности ремиссии составила 12 мес (2–96 мес): в группе "7 + 3" (60–69 лет) – 8 мес, в группе МДЦ (70 лет и старше) – 14 мес.

Как следует из **таблицы**, терапия МДЦ является эффективной программой лечения больных ОМЛ старше 70 лет, позволяющей достичь ремиссии у 75% больных в отличие от больных моложе 70 лет (12,5%). В целом, медиана длительности курса МДЦ составила 22 дня (13–28 дней), однако было отмечено, что у больных, у которых была достигнута полная ремиссия ОМЛ медиана длительности курса МДЦ составила 28 дней, у которых ремиссия ОМЛ не достигнута – 21 день. Это лишний раз доказывает необходимость проведения 28-дневных курсов терапии МДЦ. Частота инфекционных осложнений при проведении программы "7 + 3" составила 92,3%, а МДЦ – 82,4%. Смерть в ремиссии ОМЛ – 3 больных (2 от солидных опухолей, 1 от инфекции). На момент проведения анализа были живы 10 (21,7%) из 46 больных.

Заключение. По результатам проведенных исследований можно говорить, что больным ОМЛ старше 60 лет необходимо проведение химиотерапии, позволяющей достигнуть ремиссии в половине случаев; больным 60-70 лет показано проведение полихимиотерапии в стандартных дозах; химиотерапия МДЦ – существующая схема терапии для пациентов старше 70 лет; длительность курса должна составлять не менее 28 дней.

Показатель	Возраст, годы							
	60–69 лет (n = 28)				70 лет и старше (n = 18)			
	"7 + 3" (n = 20)		МДЦ (n = 8)		"7 + 3" (n = 6)		МДЦ (n = 12)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частота ремиссий	10	50	1	12,5	2	33	9	75
Ранняя летальность	5	25	1	12,5	–	–	–	–
Первичная резистентность	5	25	6	75	4	66	3	25