

ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТЕСТИРОВАНИЯ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА Arg72Pro 4 ЭКЗОНА АНТИОНКОГЕНА TP53 У ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

Елена Николаевна ВОРОПАЕВА¹, Ольга Валерьевна БЕРЕЗИНА²,
Виктор Сергеевич ОВЧИННИКОВ², Михаил Иванович ВОЕВОДА¹,
Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА²,

¹ ФГБУ НИИ терапии СО РАМН

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

Минздрава России

630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Изучена частота генотипов полиморфизма Arg72Pro в 4-м экзоне гена TP53, а также их ассоциация с показателями 5-летней выживаемости у пациентов с агрессивными и индолентными вариантами неходжкинских лимфом (НХЛ). Выявлено статистически значимое ($p=0,040$) снижение безрецидивной выживаемости в группе больных агрессивными НХЛ, имеющих генотип Arg/Arg (25 %), в сравнении с пациентами с генотипами Arg/Pro или Pro/Pro (68,8 %). Таким образом, тестирование полиморфизма Arg72Pro в 4-м экзоне гена TP53 может иметь предиктивное значение для прогноза выживаемости пациентов с агрессивными вариантами неходжкинских лимфом.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, генетический полиморфизм, ген TP53, прогноз, выживаемость.

Учитывая неуклонный рост заболеваемости и смертности от НХЛ во всем мире, несмотря на возрастающие материальные затраты в данной области, достигнутые успехи в диагностике, разработку новых препаратов и схем лечения [4], не вызывает сомнений, что в дальнейшем онкогематология будет нуждаться в анализе молекулярно-генетических особенностей организма и опухолевых клеток для прогноза развития, профилактики и оптимального лечения опухолевых заболеваний крови.

Установлено, что практически все белок-кодирующие гены человека имеют в своей структуре молекулярные отличия (полиморфизмы), приводящие к синтезу белков с несколько измененными структурными и функциональными характеристиками. Их особенности определяют не только предрасположенность человека к тем или иным заболеваниям, но и характер их тече-

ния в случае развития патологии. Исследование генетических особенностей конкретных людей может быть полезным как для разработки эффективных мер профилактики, так и для выбора оптимальной стратегии лечения возникших у них заболеваний.

Предиктивная онкогематология представляет собой одно из направлений предиктивной медицины, которое позволяет выявлять людей с повышенной чувствительностью к тому или иному гемобластозу и разрабатывать на основании полученных данных эффективные программы индивидуальной профилактики и лечения.

Первостепенной задачей, необходимой для решения проблем предиктивной онкогематологии, является проведение исследований, доказывающих диагностическую ценность тех или иных тестируемых генных полиморфизмов. Требуется выполнение эпидемиологических ис-

Воропаева Е.Н. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Березина О.В. – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: ovberezina@mail.ru

Овчинников В.С. – клинический ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post_gem@mail.ru

Воевода М.И. – член-кор. РАМН, директор

Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., главный гематолог и трансфузиолог г. Новосибирска, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации врачей

следований на общей популяции с длительным наблюдением над людьми с различными генотипами, а также на когортах пациентов с развившимся гемобластозом, что могло бы иметь решающее значение для оценки не только диагностической, но и прогностической ценности таких тестов.

Полиморфные локусы гена *TP53* широко тестируются в исследовательских проектах во всем мире при различных онкологических заболеваниях. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) Arg72Pro 4 экзона гена *TP53* характеризуется заменой в 72 кодоне основания G на основание C и приводит к аминокислотной замене в первичной структуре соответствующего белка аргинина на пролин. Следует отметить, что данный полиморфизм ассоциирован с риском развития не только солидных опухолей, но и НХЛ [3, 7].

Подавляющее большинство проведенных в настоящее время работ посвящены лишь риску метрии НХЛ, и только некоторые из них проводят анализ связи генетического полиморфизма с особенностями клинического течения уже развившегося заболевания, чувствительностью злокачественных клеток к терапии и выживаемостью пациентов.

В отечественной и зарубежной литературе имеются сообщения, целью которых являлся анализ ассоциации отдельных полиморфизмов генов (например, метаболизма ксенобиотиков, хемокиновых рецепторов, фолатного обмена) [1, 2, 14] с особенностями течения отдельных вариантов лимфом.

Цель исследования – изучить ассоциации аллельных вариантов полиморфного локуса Arg72Pro 4 экзона гена *TP53* у больных НХЛ с показателями общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили пациенты с В-клеточными индолентными (54 человека) (лимфоцитарная лимфома из мелких клеток/хронический лимфолейкоз, пролимфоцитарная, centroцитарная, лимфоплазмоцитарная, фолликулярная лимфома 1-го цитологического типа, маргинально-клеточная, MALT-лимфома) и агрессивными (41 человек) (диффузная крупноклеточная, беркиттоподобная, плеоморфная, лимфобластная, центробластная, иммунобластная, плазмобластная, анапластическая, фолликулярная 3-го цитологического типа) вариантами НХЛ, диагностированными в Городском гематологическом центре г. Новосибирска с 2004

по 2009 г. Средний возраст больных составил $53,2 \pm 14,5$ года, распределение по полу было следующее: 43 мужчины и 53 женщины. Срок наблюдения – от 2 до 65 мес. Генерализованные стадии заболевания (III–IV) были диагностированы у 75 пациентов (78,9 %), у 20 человек (21,1 %) – II стадия. В-симптомы отмечались у 68 (71,6 %) больных. Согласно Международному прогностическому индексу (PI), в группе пациентов с агрессивными лимфомами 47 % больных были отнесены к неблагоприятной прогностической группе, т. е. имели 3–5 факторов риска ухудшения показателей пятилетней выживаемости, 0–2 фактора риска имели 53 % пациентов. При агрессивных лимфомах в качестве I линии терапии использовали программы R-CHOP и R-CHOPR, протоколами II линии служили R-ESHAP, R-DHAP. При индолентных лимфомах применялись курсы R-COP и R-FC. Количество курсов соответствовало 4–6 при II стадии и 6–8 при III и IV стадиях заболевания. Полные или частичные ремиссии были достигнуты у 53 из 95 (55,8 %) пациентов, в том числе у 24 из 41 (58,5 %) больных агрессивными и у 29 из 54 (53,7 %) – индолентными вариантами НХЛ.

Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из мононуклеаров периферической крови больных до начала активной полихимиотерапии. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями этического комитета.

Выявление ОНП Arg72Pro 4 экзона *TP53* осуществлялось методом ПЦР/ПДРФ-анализа. На первом этапе амплифицировали фрагмент гена размером 396 пар нуклеотидов (п. н.), потенциально содержащий замену нуклеотида с использованием фланкирующих праймеров: F, 5/- TGG TAA GGA CAA GGG TTG G -3/-; R, 5/- ACT GAC CGT GCA AGT CAC AG -3/-. Условия ПЦР были следующие: 94 °C – 3 мин, затем 30 циклов: 94 °C – 15 с, 63 °C – 1 мин и 72 °C – 1 мин, заключительный цикл 72 °C – 3 мин. На втором этапе использовали эндонуклеазу рестрикции BstFNI с сайтом распознавания CG↑CG (разрезает продукт ПЦР при наличии аллеля G). 10 мкл каждого ампликона брали в реакцию гидролиза с 4 ед. акт. эндонуклеазы рестрикции BstFNI. Гидролиз проводили при 60 °C в течение 3 ч. Продукты рестрикции ампликона ферментом BstFNI были разделены в 3 % агарозном геле.

На электрофореграмме (рис. 1) представлены три генотипа: Arg/Arg, 231 + 165 п. н.; Arg/Pro, 396 + 231 + 165 п. н.; Pro/Pro, 396 п. н.

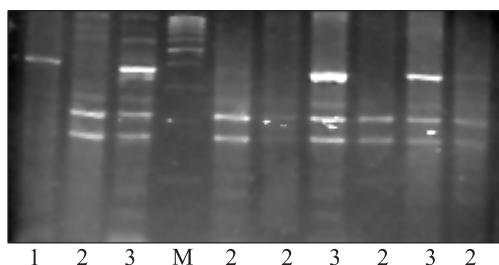


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации полиморфного варианта Arg72Pro, локализованного в 4-м экзоне гена TP53: 1 – 396 п. н. (Pro/Pro); 2 – 231 + 165 п. н. (Arg/Arg); 3 – 396 + 231 + 165 п. н. (Arg/Pro); M – ДНК-маркер молекулярного веса (100 п. н.)

При оценке статистической значимости различий между группами использовался точный критерий Фишера.

Многолетнюю выживаемость пациентов исследовали с помощью метода анализа цензурированных данных с использованием функции вероятности выживания Каплана – Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический логранговый тест. При расчете общей выживаемости началом мониторинга считался момент постановки диагноза, событием – смерть от любой причины. При расчете безрецидивной выживаемости началом мониторинга считался момент окончания лечения с достижением ремиссии, событием – рецидив. При расчете бессобытийной выживаемости началом мониторинга считался момент постановки диагноза, событием – смерть от любой причины, прогрессирование заболевания на фоне терапии или рецидив лимфомы после достижения ремиссии. Следует отметить, что смертей пациентов от причин, не связанных с НХЛ, не было.

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

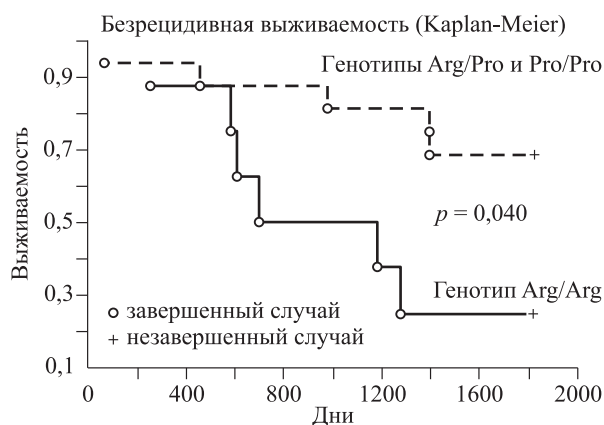


Рис. 2. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в группе больных с агрессивными НХЛ в зависимости от генотипа по полиморфному варианту Arg72Pro 4 экзона гена TP53

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа показателей 5-летней выживаемости в обследованной группе больных НХЛ представлены в табл. 1. Расчет частот генотипов полиморфизма Arg72Pro 4 экзона TP53 показал, что 45 (47,3 %) пациентов имели гомозиготный Arg/Arg, 43 (45,3 %) – гетерозиготный Arg/Pro и 7 (7,4 %) – гомозиготный Pro/Pro генотипы. Распределение частот генотипов по полиморфному варианту Arg72Pro гена TP53 у больных лимфомами соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

В группе пациентов с НХЛ статистически значимой ассоциации изучаемого ОНП с показателями 5-летней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости не получено, данные представлены в табл. 2. При раздельном анализе результатов терапии пациентов с агрессивными и индолентными вариантами НХЛ выявлено большее значение статуса ОНП Arg72Pro 4 экзона гена TP53 для 5-летней выживаемости больных агрессивными лимфомами (см. табл. 2, рис. 2): безрецидивная выживаемость в груп-

Таблица 1

Показатели 5-летней выживаемости больных НХЛ

5-летняя выживаемость	Вариант НХЛ						
	Все (95 человек)		Агрессивные (41 человек)		Индолентные (54 человека)		<i>p</i>
	<i>n/N</i>	%	<i>n/N</i>	%	<i>n/N</i>	%	
Общая	45/95	47,4	15/41	36,6	30/54	55,6	0,017
Безрецидивная	31/53	58,5	13/24	54,2	18/29	62,1	0,294
Бессобытийная	43/95	45,2	14/41	34,1	29/54	53,7	0,011

Примечание. p – достигнутый уровень значимости при сравнении 5-летней выживаемости в группах пациентов с агрессивными и индолентными вариантами НХЛ; здесь и в табл. 2 n – число выживших больных в течение 5 лет; N – общее число больных в группе.

Таблица 2

Показатели 5-летней выживаемости больных НХЛ в зависимости от генотипа Arg72Pro 4 экзона гена TP53

Вариант НХЛ	5-летняя выживаемость														
	Общая					Безрецидивная					Бессобытийная				
	Генотип				p	Генотип				p	Генотип				p
	Arg/Arg (45 человек)		Arg/Pro и Pro/Pro (50 человек)			Arg/Arg (26 человек)		Arg/Pro и Pro/Pro (27 человек)			Arg/Arg (45 человек)		Arg/Pro и Pro/Pro (50 человек)		
	n/N	%	n/N	%		n/N	%	n/N	%		n/N	%	n	%	
Все (95 человек)	23/45	51,1	22/50	44,0	0,989	12/26	46,2	19/27	70,4	0,061	18/45	40,0	25/50	50,0	0,494
Индолентные (54 человек)	20/30	66,7	10/24	41,7	0,264	10/18	55,6	8/11	72,7	0,239	16/30	53,3	13/24	54,2	0,983
Агрессивные (41 человек)	3/15	20,0	12/26	46,2	0,094	2/8	25,0	11/16	68,8	0,040	2/15	13,3	12/26	46,2	0,066

Примечание. p – достигнутый уровень значимости при сравнении 5-летней выживаемости в группах индивидов с различными генотипами по полиморфному варианту Arg72Pro 4 экзона гена TP53 (точный критерий Фишера).

пе больных агрессивными НХЛ, имеющих генотип Arg/Arg, была статистически значимо ($p = 0,040$) ниже, чем у пациентов с генотипами Arg/Pro и Pro/Pro. Статистически значимого ухудшения общей и бессобытийной выживаемости у гомозиготных пациентов (Arg/Arg) с агрессивными вариантами лимфом в сравнении с лицами с генотипами Arg/Pro и Pro/Pro не выявлено (см. табл. 2). При этом ни один из генотипов Arg72Pro 4 экзона антионкогена TP53 не был ассоциирован с выживаемостью пациентов с индолентными вариантами НХЛ (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами ранее исследовании было показано повышение риска развития агрессивных вариантов НХЛ у носителей аллеля Pro ОНП Arg72Pro 4 экзона антионкогена TP53 в сравнении с популяционным контролем [3], которое позднее было подтверждено в исследовании корейских авторов [7].

В данной работе предпринята попытка определить прогностическую ценность тестирования однонуклеотидной замены Arg72Pro 4 экзона антионкогена TP53 при уже развившейся НХЛ. При анализе научной литературы было встречено сообщение Navtanek et al. об отсутствии ассоциации данного полиморфизма с прогнозом лимфомы Ходжкина и НХЗЛ [5]. Выполненный нами анализ также не показал статистически значимой ассоциации ОНП Arg72Pro 4 экзона гена TP53 с показателями 5-летней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости.

Вместе с тем отдельный анализ пациентов с агрессивными и индолентными вариантами заболевания дал следующие результаты. Были получены данные о статистически значимом ухудшении безрецидивной выживаемости больных агрессивными НХЛ с генотипом Arg/Arg ($p = 0,048$) в сравнении с лицами с генотипами Arg/Pro и Pro/Pro. В доступных источниках данных о прогностическом значении Arg72Pro 4 экзона антионкогена TP53 на выживаемость пациентов с агрессивными вариантами лимфом нами не обнаружено.

Имеется ряд работ, посвященных исследованию ассоциации однонуклеотидной замены в 72 кодоне гена TP53 с особенностями течения индолентных НХЛ. Так, в работе Wrench et al. проводилось наблюдение за пациентами с фолликулярной лимфомой. По данным авторов, Arg72Pro 4 экзона гена TP53 не оказывал эффекта на общую, безрецидивную выживаемость, выживаемость без прогрессирования и время до трансформации [15].

Аналогичные исследования были выполнены в отношении хронического лимфолейкоза. Последний, согласно классификации лимфоидных неоплазий ВОЗ, определен в нозологическую единицу «Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов».

Лишь в исследовании A. Majid et al. было показано, что гомозиготность по аллелю Pro ассоциирована с меньшей общей выживаемостью пациентов с хроническим лимфолейкозом в сравнении с генотипом Arg/Arg [11]. В трех других сообщениях ОНП Arg72Pro 4 экзона гена TP53 не был связан ни с чувствительностью к

терапии, ни с прогнозом заболевания [8–10]. Это согласуется с результатами настоящего исследования, свидетельствующего о том, что ни один из генотипов Arg72Pro 4 экзона антионкогена *TP53* не ассоциирован с выживаемостью пациентов с индолентными вариантами НХЛ.

Как известно, продукт гена *TP53* – белок p53 – имеет два основных эффекта: останавливает клеточный цикл и способствует репарации ДНК либо проявляет проапоптотическую активность. В свою очередь известно, что пролиферативная активность индолентных НХЛ низкая, а апоптоз в них заблокирован p53-независимыми механизмами. Ввиду этого вполне оправдано ожидать влияния дисфункции p53 на чувствительность опухолевых клеток к терапии и на прогноз выживаемости именно при агрессивных НХЛ, как и при любых других быстро делирующихся опухолях.

Дело в том, что при описанной замене в 72 кодоне гена *TP53* происходят конформационные изменения вторичной и третичной структур белка p53 за счет разрыва α -спиралей. В результате варианты белка p53, имеющие аминокислоту Arg или Pro, остаются функционально деятельными, но отличаются между собой по ряду биологических и биохимических свойств. Так, было показано, что Pro-вариант p53 активнее действует в направлении репаративных процессов ДНК.

Вместе с тем Arg- и Pro-варианты p53 участвуют в двух принципиально разных механизмах индукции апоптоза. Pro-вариант в большей степени активируется под действием физиологических сигналов, в частности, при взаимодействии цитотоксических лимфоцитов с клеткой-мишенью. В реализации второго пути в ответ на нефизиологические воздействия – повреждения ДНК, гипоксия, нехватка факторов роста – могут участвовать оба варианта, но Arg-вариант стимулирует апоптоз значительно лучше, что связано с большей его способностью проникать в митохондрии и связываться с MDM2 [12].

Ввиду этого логичным было бы ожидать ассоциации не генотипа Arg/Arg, а генотипа Pro/Pro с ухудшением прогноза безрецидивной выживаемости при агрессивных НХЛ. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об обратном, что может быть связано со следующими причинами.

Во-первых, проапоптотический потенциал каждой из форм модулируется многими факторами, например, цитокинами.

Во-вторых, интересен следующий факт: поскольку Arg-вариант p53 имеет более выраженный проапоптотический потенциал, L.L. Hsieh

et al. предполагают, что для реализации онкогенного потенциала клетки, содержащие Arg-вариант белка p53, должны приобрести соматическую мутацию гена *TP53* [6].

В работе M. Tada et al. проводился анализ 100 образцов опухолевой ткани от пациентов с раком легкого, имеющих мутации в гене *TP53*. Было показано, что частота их выше при наличии у больного частого аллеля Arg гена *TP53* [13]. Описан феномен модулирующего влияния полиморфизма Arg72Pro на функцию белка p53 при реверсии его свойств в результате соматических мутаций. Мутантный белок p53 может связываться и ингибировать p73, который берет на себя функцию запуска запрограммированной клеточной смерти при утрате активности p53. Обнаружено, что белковый продукт мутантного гена *TP53*, кодирующий Arg в 72 кодоне 4 экзона, является более эффективным ингибитором p53-зависимого апоптоза в отличие от Pro-варианта. К сожалению, исследование мутационного статуса гена *TP53* в группе больных НХЛ нами не проводилось.

В-третьих, эффекты полиморфных вариантов потенциально зависят от конкурирующих молекулярно-генетических механизмов. Поскольку генетическая конституция человека складывается из множества взаимодействующих полиморфизмов, каждый из которых в отдельности обладает лишь весьма умеренным эффектом на фенотип опухоли, особый интерес представляет изучение комплекса имеющихся у человека генетических особенностей. Так, отмечена высокая степень сцепления между 4 экзонем и 3 и 6 интронами гена *TP53* [12], что обуславливает необходимость сочетанного анализа имеющихся в них полиморфных локусов.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования однонуклеотидных полиморфных вариантов гена *TP53* для установления их роли в лимфоогенезе. Однако уже сейчас можно говорить о перспективности предиктивного тестирования Arg72Pro 4 экзона антионкогена *TP53* с целью выделения лиц группы риска развития рецидива заболевания, нуждающихся в оптимизации подходов полихимиотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Березина О.В., Вайнер А.С., Воропаева Е.Н. и др. Влияние однонуклеотидных замен в генах фолатного цикла на риск развития агрессивных неходжкинских лимфом // Сиб. мед. обозрение. 2011. (3). 22–26.
2. Воропаева Е.Н., Скворцова Н.В., Воевода М.И., Тарновский Р.В. Клиническое значение делеции гена CCR5 у больных неходжкинскими

злокачественными лимфомами // Бюл. СО РАМН. 2011. (2). 26–30.

3. Поспелова Т.И., Воропаева Е.Н., Воевода М.И., Березина О.В. Полиморфизм гена p53 как потенциальный маркер предрасположенности к развитию неходжкинских злокачественных лимфом // Гематол. трансфузиол. 2010. 55. (1). 11–17.

4. Cerhan J.R. Host genetics in follicular lymphoma // Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2011. 24. (2). 121–134.

5. Havranek O., Spacek M., Hubacek P. et al. No association between the TP53 codon 72 polymorphism and risk or prognosis of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma // Leuk. Res. 2011. 35. (8). 1117–1119.

6. Hsieh L.L., Huang T.H., Chen I.H. et al. p53 polymorphisms associated with mutations in and loss of heterozygosity of the p53 gene in male oral squamous cell carcinomas in Taiwan // Br. J. Cancer. 2005. 92. (1). 30–35.

7. Kim H.N., Yu L., Kim N.Y. et al. Association with TP53 codon 72 polymorphism and the risk of non-Hodgkin lymphoma // Am. J. Hematol. 2010. 85. (10). 822–824.

8. Kochethu G., Delgado J., Pepper C. et al. Two germ line polymorphisms of the tumour suppressor gene p53 may influence the biology of chronic lymphocytic leukaemia // Leuk. Res. 2006. 30. (9). 1113–1118.

9. Lahiri O., Harris S., Packham G., Howell M. p53 pathway gene single nucleotide polymorphisms

and chronic lymphocytic leukemia // Cancer Genet. Cytogenet. 2007. 179. (1). 36–44.

10. Majid A., Richards T., Dusanjh P. et al. TP53 codon 72 polymorphism in patients with chronic lymphocytic leukaemia: identification of a subgroup with mutated IGHV genes and poor clinical outcome // Br. J. Haematol. 2011. 153. 529–540.

11. Mitra S., Misra C., Singh R.K. et al. Association of specific genotype and haplotype of p53 gene with cervical cancer in India // J. Clin. Pathol. 2005. 58. 26–31.

12. Sturm I., Bosanquet A.G., Hummel M. et al. TP53 codon 72 polymorphic variants of p53 are not related to drug resistance and disease prognosis // BMC Cancer. 2005. 5. 105.

13. Tada M., Furuuchi K., Kaneda M. et al. Inactivate the remaining p53 allele or the alternate p73? Preferential selection of the Arg72 polymorphism in cancers with recessive p53 mutants but not transdominant mutants // Cancerogenesis. 2001. 22. (3). 515–517.

14. Weiner A.S., Beresina O.V., Voronina E.N. et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin's lymphoma // Leuk. Res. 2011. 35. 508–515.

15. Wrench D., Waters R., Carlotti E. et al. Clinical relevance of MDM2 SNP 309 and TP53 Arg-72Pro in follicular lymphoma // Haematol. 2009. 94. (1). 148–150.

PREDICTIVE IMPORTANCE OF TESTING OF POLYMORPHIC LOCI ARG72PRO EXON 4 ANTIONCOGENE TP53 IN PATIENTS WITH NON-HODGKING LYMPHOMAS

Elena Nikolaevna VOROPAIEVA¹, Ol'ga Valer'evna BEREZINA², Viktor Sergeevich OVCHINNIKOV², Mikhail Ivanovich VOEVODA¹, Tatyana Ivanovna POSPELOVA²

¹ Institute of Internal Medicine SB RAMS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/12

² Novosibirsk State Medical University Minzdrava Russia
630009, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

The frequency of Arg72Pro exon 4 antioncogene TP53 genotypes, as well as their association with the 5-year survival in patients with aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) variants was studied. The statistically significant ($p = 0.040$) reduction in disease-free survival in patients with aggressive NHL and the Arg/Arg genotype (25 %) when compared with Arg/Pro and Pro/Pro patients (68,8 %) has been revealed. Thus, the testing of single nucleotide polymorphism Arg72Pro in exon 4 gene TP53 may have a predictive importance for prognosis of survival of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, genetic polymorphism, TP53, prognosis, survival.

Voropaeva E.N. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory for molecular genetic researches of therapeutic diseases

Berezina O.V. – assistant of the chair for therapy, hematology and blood transfusiology, e-mail: ovberezina@mail.ru

Ovchinnikov V.S. – clinical resident of the chair for therapy, hematology and blood transfusiology, post_gem@mail.ru

Voevoda M.I. – corresponding member of RAMS, director

Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru

УДК 615.15–006.04:616-018.74

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНЫМИ
В-КРУПНОКЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ**

**Владимир Дмитриевич КОПТЕВ¹, Дондок Дамдинович ЦЫРЕНДОРЖИЕВ^{2,3},
Наталья Валерьевна СКВОРЦОВА², Ольга Борисовна СЕРЕГИНА²,
Юлия Владимировна ДОЛГУШИНА²**

¹ ФГБОУ ВПО Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

³ ФГБУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

Проведено исследование функционального состояния эндотелия сосудов, а также сывороточного уровня TNF- α и IL-4 у 30 больных диффузными В-крупноклеточными лимфомами (ДВККЛ) до и после полихимиотерапии (ПХТ). В сыворотке крови больных ДВККЛ до ПХТ выявлено преобладание факторов вазоконстрикции (фактора Виллебранда и эндотелина-1) над стабильными метаболитами вазодилататора оксида азота, а также провоспалительного цитокина TNF- α над IL-4, что свидетельствует о наличии цитокинового дисбаланса и эндотелиальной дисфункции уже в дебюте развития заболевания. После курсов ПХТ содержание фактора Виллебранда и эндотелина-1, а также TNF- α и IL-4 в сыворотке крови больных снижалось, а оксида азота – повышалось, при этом не достигая уровня соответствующих факторов и медиаторов у здоровых доноров. Результаты исследования свидетельствуют о формировании эндотелиальной дисфункции при ДВККЛ, требующей проведения дальнейших реабилитационных мероприятий для улучшения качества жизни больных.

Ключевые слова: диффузные В-крупноклеточные лимфомы, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, оксид азота, фактор фон Виллебранда, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

В последние десятилетия заболеваемость гемобластозами продолжает неуклонно возрастать [6, 8]. Последние достижения клинической онкологии позволили увеличить количество и продолжительность ремиссий, а также повысить качество жизни больных гемобластозами [18, 21]. Существенные прорывы в онкогематологии связаны как с улучшением диагностики опухолей крови на основании молекулярно-биологических методов верификации опухолевых клонов, так и с широким внедрением в повседневную практику высокоспециализированных многокомпонентных схем полихимиотерапии (ПХТ) [14]. Вместе с тем отсутствие строгой селективности цитостатических препаратов определяет их токсическое действие на нормаль-

ные быстропролиферирующие ткани организма, в том числе на эндотелий сосудов [15].

В научной литературе достаточно широко представлены данные о структурных и функциональных изменениях эндотелия сосудов при таких патологических процессах, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, сахарный диабет, ревматоидный артрит, гестозы, синдром Рейно, системные васкулиты и др. [1, 7, 9, 16, 17, 19]. Однако мы не встретили работ, посвященных исследованию функционального состояния эндотелия при гемобластозах, в частности, при таких распространенных заболеваниях, как лимфома Ходжкина и неходжкинские злокачественные лимфомы.

Коптев В.Д. – доцент кафедры, e-mail: post_gem@mail.ru

Цырендоржиев Д.Д. – д.м.н., проф.

Скворцова Н.В. – к.м.н., e-mail: nata_sk78@mail.ru

Серегина О.Б. – аспирант

Долгушина Ю.В. – аспирант