

## ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВТОРИЧНОЙ ЭРИТРОИДНОЙ ДИСПАЗИИ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМАХ

Наталья Юрьевна ДЬЯЧКОВА<sup>1</sup>, Игорь Борисович КОВЫНЕВ<sup>2</sup>,  
Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА<sup>2</sup>, Анна Сергеевна ЛЯМКИНА<sup>2</sup>,  
Наталья Валерьевна СКВОРЦОВА<sup>2</sup>, Родион Валерьевич ТАРНОВСКИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МБУЗ Городская клиническая больница № 2  
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

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

Изучена цитоморфологическая картина костного мозга 115 пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами вне фазы лейкоемизации. Показано, что у большинства больных до начала лечения вне зависимости от варианта опухоли выявляются цитоморфологические признаки дизэритропоэза. Вторичная миелодисплазия является доминирующим фактором развития анемии у этих пациентов. Нарушения эритроидного кроветворения при лимфоме сопровождаются снижением экспрессии на CD71-позитивных клетках костного мозга рецепторов к эритропоэтину. Данные результаты указывают на молекулярно-биологическую природу дизэритропоэза при лимфоидных опухолях и на наличие патогенетической взаимосвязи вторичной миелодисплазии в костном мозге с механизмами лимфомогенеза.

**Ключевые слова:** вторичный миелодиспластический синдром, лимфомы, эритропоэз, рецепторы к эритропоэтину, иммуноцитохимия, цитология дизэритропоэза.

Проблема повреждения костно-мозгового кроветворения на фоне опухолевой прогрессии злокачественных новообразований уже не одно десятилетие находится в эпицентре пристального внимания гематологов, онкологов, гемопатологов и молекулярных биологов. Этот феномен получил название вторичный миелодиспластический синдром. Длительное время под вторичной миелодисплазией, или дизмиелопоэзом, понимали комплекс морфологических нарушений в клетках костного мозга, который формируется после химио- и лучевой терапии опухолевого заболевания либо в результате цитотоксических эффектов от воздействия внешних факторов окружающей (в том числе и промышленной) среды с развитием тяжелых рефрактерных форм анемий [3, 18].

Термин «вторичный» должен был способствовать четкому разделению данного симптомо-

комплекса от первичного миелодиспластического синдрома, который, по определению авторов, являлся клональным заболеванием, возникающим на уровне стволовой клетки и характеризующимся неэффективным гемопоэзом, клинически проявляющимся цитопениями в периферической крови [13, 20].

Ранее нами было показано, что вторичные нарушения гемопоэза при злокачественных лимфомах нередко возникают до начала агрессивной химиотерапии [6, 9]. В части случаев явления вторичной миелодисплазии выявляются еще на начальных этапах гемобластоза при его локализованных стадиях, когда опухолевые клетки в костном мозге отсутствуют. При этом патологические сдвиги кроветворения наиболее часто касаются эритрона и имеют морфологические признаки дизэритропоэза, схожие с первичным миелодиспластическим синдромом [2, 4].

*Дьячкова Н.Ю.* – к.м.н., врач-лаборант цитологической лаборатории, e-mail: post\_gem@mail.ru

*Ковынев И.Б.* – д.м.н., проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post\_gem@mail.ru

*Поспелова Т.И.* – д.м.н., проф. зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post\_gem@mail.ru

*Лямкина А.С.* – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post\_gem@mail.ru

*Скворцова Н.В.* – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: nata\_sk78@mail.ru

*Тарновский Р.В.* – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: post\_gem@mail.ru

Целью данного исследования являлась цитоморфологическая и молекулярно-биологическая характеристика эритроидного кроветворения у больных различными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом до начала лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках поставленной цели были обследованы 115 пациентов – первичных больных неходжкинскими лимфомами, в том числе 60 мужчин (52,2 %) и 55 женщин (47,8 %). Возраст обследуемых варьировал от 16 до 74 лет, преобладали лица среднего и старшего возраста 50–69 лет (50,2 %), при этом средний возраст составил 40,2 года. Все случаи неходжкинской злокачественной лимфомы (НХЗЛ) были классифицированы согласно критериям ВОЗ [22]. Исследование костного мозга и крови проводилось в рамках стандартных требований к обследованию онкогематологического пациента.

По иммунологическому варианту в 89,6 % случаев лимфомы были В-клеточные, в 10,4 % происходили из Т-клеток. Среди крупноклеточных В-НХЗЛ ( $n = 46$ ) преобладали диффузные (24,3 %,  $n = 28$ ) и III цитологический тип фолликулярных (15,7 %,  $n = 18$ ). Мелкоклеточные лимфомы составили 49,6 % ( $n = 57$ ) от числа обследованных: лимфоцитарная лимфома – 13,4 % ( $n = 19$ ), лимфоплазмочитарная – 10,2 % ( $n = 13$ ), МАЛТ-лимфома – 8,7 % ( $n = 11$ ), лимфома из клеток маргинальной зоны – 3,2 % ( $n = 4$ ), из клеток зоны мантии – 7,9 % ( $n = 10$ ). Среди Т-НХЗЛ (10,4 %,  $n = 12$ ) анапластическая наблюдалась в 5,2 % случаев ( $n = 6$ ), плеоморфная – в 3,3 % ( $n = 4$ ), периферическая неспецифицированная – в 0,9 % ( $n = 1$ ), грибовидный микоз – в 0,9 % ( $n = 1$ ).

В анализируемой группе больных наибольшее число пациентов (68 человек, 59,1 %) страдали неходжкинскими лимфомами IV стадии, 5 человек (4,9 %) имели II стадию и 42 (35,9 %) – III стадию. В всех случаях отсутствовало поражение костного мозга, что было доказано исследованием миелограммы и результатами трепанобиопсии. В соответствии с общепринятыми критериями [8] по характеру клинического течения 53,9 % случаев ( $n = 62$ ) были отнесены к агрессивным лимфомам, 46,1 % ( $n = 53$ ) – к индолентным.

Оценку дисплазии эритроидных элементов костного мозга проводили по мазкам стерильных пунктатов и отпечатков трепанобиоптатов, окрашенным по Романовскому, методом световой микроскопии. Использовались цитоморфологи-

ческие критерии дизэритропоэза, предложенные J. Goasquen и соавторами и принятые в качестве стандарта в классификации ВОЗ [16, 17, 22]. В эритроидном ряду определяли число клеток (%) с мегалобластическими признаками, многоядерные формы, наличие анизо- и пойкилоцитоза эритрокариоцитов, наличие цитоплазматических мостиков, элементов с признаками кариорексиса, наличием базофильной пунктации эритроцитов, телец Жолли. Дисплазия эритроидного ростка диагностировалась при наличии более 50 % измененных форм. Оценивали не менее 25 клеток.

Использовалась методика цитохимического окрашивания препаратов пунктатов костного мозга на выявление гранул гемосидерина и подсчет процентного содержания сидероцитов.

Исследовались показатели обмена железа: содержание сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ). Также определялся уровень ферритина сыворотки крови методом иммуноферментного анализа. Для выявления гранул гемосидерина в эритроидных клетках костного мозга использовалась методика цитохимического окрашивания препаратов пунктатов костного мозга, подсчета процентного содержания сидероцитов.

Содержание сывороточного эритропоэтина, витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови определяли с помощью метода ферментативно-усиленной хемилюминесценции (технология DPC, США), являющейся модернизированным иммуноферментным анализом с высокой специфичностью и чувствительностью.

Основной молекулярно-биологической технологией данной работы являлась стандартная иммуноцитохимическая методика исследования мазков костного мозга и мазков-отпечатков трепанобиоптатов. На первом этапе исследования костного мозга по экспрессии CD71 определялось количество эритроидных клеток на 100 мононуклеарных элементов. Данные сопоставлялись с показателями эритрона в миелограмме. Далее оценивалась экспрессия рецепторов к эритропоэтину на эритроидных клетках костного мозга, использовали концентрированные моноклональные антитела против рецептора к эритропоэтину и моноклональные анти-IgG, конъюгированные со щелочной фосфатазой («Sigma», США). Верификация клеток проводилась визуально после докраски мазков гематоксилином. Для визуализации иммуноцитохимической реакции использовался субстрат-хромоген «ДАКО» (Дания) [1, 10, 12].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее ариф-

метическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде  $M \pm m$ . Для оценки различий между группами по количественным признакам использовали критерий Стьюдента, по качественным – точный критерий Фишера, достоверными считали результаты при  $p < 0,05$ . Связь между различными признаками в исследуемой выборке определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При морфологическом исследовании элементов костного мозга у части больных лимфомами уже на этапе диагностики основного заболевания нами обнаружены признаки дисплазии эритроидного ряда.

Общая частота встречаемости цитоморфологических признаков дизэритропоэза составила 63,5 % ( $n = 73$ ) и была выше при агрессивных лимфомах.

Так, цитоплазматические мостики наблюдались у 31 больного НХЗЛ: у 19 (51,4 %) пациентов с агрессивными лимфомами и у 12 (33,3 %) – с индолентными ( $p < 0,05$ ). Многоядерные нормоциты были встречены при НХЗЛ у 24 больных: в 51,4 % (у 19 больных) при агрессивных лимфомах и в 13,9 % (у 5 пациентов) – при индолентных ( $p < 0,05$ ).

Мегалобластоидность ядер эритрокарицитов встречалась у 11 пациентов с НХЗЛ: у 10 (27,0 %) с агрессивными лимфомами и у 1 (2,8 %) с индолентной лимфомой ( $p < 0,05$ ). Морфологические признаки повышенной готовности элементов костного мозга к апоптозу в виде базофильной пунктации эритроцитов, телец Жолли,

уплотнения и фрагментации ядерного вещества наблюдались у 13 больных НХЗЛ: у 6 пациентов (16,2 %) с агрессивными опухолями и у 7 (19,4 %) – с индолентными ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, еще на этапе диагностики злокачественной лимфомы до начала программной химиотерапии нами были обнаружены значительные морфологические изменения клеток эритроидного ряда. Цитоморфологически верифицируемые явления дизэритропоэза в большей степени были выражены при агрессивных лимфомах. Отмеченные нарушения соответствовали вторичным миелодиспластическим изменениям эритрона.

Анемия была выявлена у 58 (66,7 %) всех обследованных больных НХЗЛ (таблица).

При анализе данных гемограммы больных НХЗЛ обнаружено, что у пациентов с признаками дисплазии эритроидного ряда в костном мозге анемия встречается в 1,8 раза чаще ( $p > 0,05$ ), а содержание гемоглобина достоверно ниже, чем при отсутствии изменений морфологии клеток костного мозга ( $p < 0,05$ ). Средний диаметр эритроцитов у больных неходжкинскими лимфомами до начала специфической терапии не выходил за пределы нормальных значений (7,0–7,2 мкм) и составил  $7,0 \pm 0,8$  мкм у больных НХЗЛ без миелодисплазии и  $7,1 \pm 0,2$  мкм у пациентов с миелодисплазией.

Количество сидероцитов костного мозга у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами без признаков дисплазии эритрона находилось в пределах нормальных показателей (0–15 %) и составило в среднем  $7,0 \pm 0,2$  %. При НХЗЛ с признаками дизэритропоэза оно превышало границы нормы, равняясь  $17,0 \pm 2,0$  %, и достоверно отличалось от величины показателя

**Таблица**

*Частота встречаемости анемии у больных лимфомами в группах с наличием и отсутствием цитоморфологических признаков дизэритропоэза в костном мозге*

Показатель	Больные НХЛ с признаками миелодисплазии ( $n = 73$ )			Больные НХЛ без признаков миелодисплазии ( $n = 42$ )		
	Содержание гемоглобина	абс.	%	Содержание гемоглобина	абс.	%
Нормальный уровень гемоглобина	$126,7 \pm 11,3$	29	39,7	$133,8 \pm 10,4$	28	66,6*
Анемия в целом по группе	$81,2 \pm 7,8$	44	60,3	$109,7 \pm 9,5$	14	33,4
В том числе:						
легкой степени тяжести	$92,2 \pm 9,3$	30	41,1	$100,3 \pm 10,7$	12	28,7
средней степени тяжести	$73,4 \pm 6,5$	11	15,1	$84,2 \pm 5,5$	2	4,7*
тяжелая	$53,1 \pm 4,2$	3	4,1		0	0

*Примечание.* абс. – абсолютное количество пациентов; \* – отличие от величины соответствующего показателя у больных НХЛ с признаками миелодисплазии статистически значимо при  $p < 0,05$ .

при отсутствии цитоморфологических признаков дисплазии эритроидного ростка ( $p < 0,05$ ). В целом для вторичной миелодисплазии наличие кольцевых форм сидероцитов в костном мозге было нехарактерно. По общей клеточности костного мозга группы пациентов с признаками дизэритропоэза и без них достоверно не различались.

Для уточнения генеза анемии у больных НХЗЛ в сыворотке крови определены показатели обмена железа (содержание железа и ферритина, ОЖСС, КНТ), концентрация витамина В12 и фолиевой кислоты.

У большинства больных неходжкинскими лимфомами (более 80 %) содержание сывороточного железа и ферритина, ОЖСС, КНТ были в пределах нормы. Признаки железодефицитного состояния (снижение концентрации сывороточного железа и ферритина, КНТ, увеличение ОЖСС) наблюдались лишь у 5,3 % больных. У 3,2 % обследованных больных были низкими содержание железа и КНТ при нормальном и повышенном уровне ферритина. Это может указывать на нарушение мобилизации железа из депо и его утилизации костным мозгом, а также на железоперераспределительный характер анемического синдрома у данной группы пациентов.

Уровень витамина В12 и фолиевой кислоты во всех группах был в пределах нормальных значений. Эти данные позволяют исключить недостаточность железа, В12- и фолиево-дефицитный генез анемического синдрома у большинства обследованных больных НХЗЛ.

Анализ содержания сывороточного эритропоэтина (с-ЭПО) у больных неходжкинскими лимфомами с анемическим синдромом при наличии и отсутствии цитоморфологических признаков дисплазии эритроидного ростка показал, что величина данного показателя у большинства пациентов в обеих группах была повышен-

ной относительно нормы (5,0–30,3 мМЕ/мл), в среднем составив соответственно  $50,6 \pm 7,2$  и  $49,7 \pm 4,4$  мМЕ/мл (различие между группами статистически не достоверно,  $p > 0,05$ ).

Для уточнения механизма развития анемии при неходжкинских злокачественных лимфомах с помощью метода иммуноцитохимии с моноклональными антителами против эпитопа эритропоэтинового рецептора (ЭПО-Р) нами была исследована их экспрессия на поверхности эритроидных клеток костного мозга (ЭПО-Р, или CD71-положительные, клетки, ЭПО-Р+, CD71+) у 48 больных лимфомами с анемическим синдромом.

Среднее количество ЭПО-Р+ клеток в костном мозге больных лимфомами составило  $18,9 \pm 5,7$  % при среднем количестве CD71+ эритрокариоцитов  $20,6 \pm 9,4$  %. Количество ЭПО-Р+ клеток ( $21,4 \pm 3,9$  %) соответствовало количеству эритрокариоцитов костного мозга ( $21,2 \pm 2,7$  %) у 35 (72,9 %) из 48 больных.

У 13 пациентов (27,1 %) количество ЭПО-Р+ клеток ( $10,4 \pm 3,9$  %) было значительно ниже, чем количество эритрокариоцитов костного мозга ( $17,7 \pm 4,3$  %) ( $p < 0,0001$ ). При этом у 4 больных из 13 уровень с-ЭПО был нормальный, у 2 – значительно повышен (564 и 880 мМЕ/мл), а у 7 – снижен.

У всех пациентов, у которых было обнаружено снижение экспрессии ЭПО-Р при достаточном количестве CD71+ эритрокариоцитов были отмечены выраженные цитоморфологические признаки дизэритропоэза в костном мозге.

Между количеством ЭПО-Р+ клеток костного мозга, уровнем эритрокариоцитов костного мозга и показателями красной крови в гемограмме (содержание эритроцитов, гемоглобина, гематокрит, число ретикулоцитов) имела сильная прямая корреляционная взаимосвязь (рисунок), между

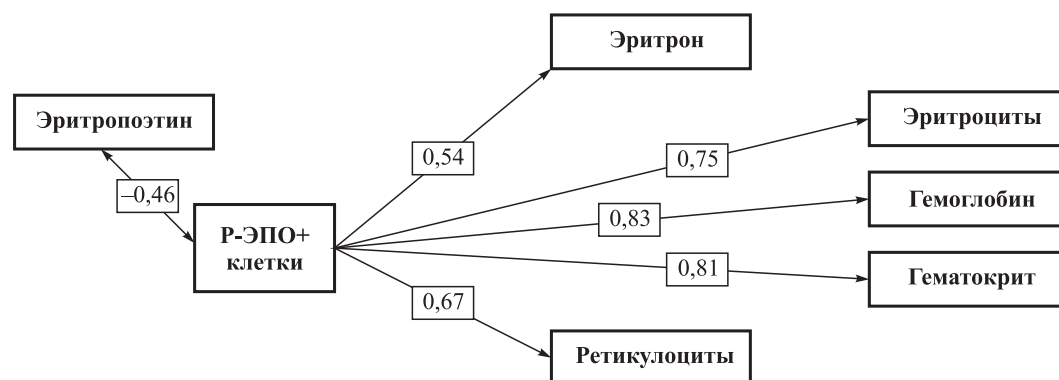


Рис. Взаимосвязь между количеством клеток Р-ЭПО+, уровнем с-ЭПО, клеточностью эритрона и показателями гемограммы (цифрами обозначен коэффициент корреляции)



концентрацией сывороточного ЭПО и количеством ЭПО-R+ клеток костного мозга – обратная ( $r = -0,5$ ).

Таким образом, наличие диспластических изменений эритроидных клеток говорит о том, что в большинстве случаев анемический синдром при неходжкинских злокачественных лимфомах был связан с нарушениями кроветворения вследствие неэффективного гемопоэза. Выявленный феномен вторичной эритроидной дисплазии при НХЗЛ не зависит ни от гистологического, ни от иммунофенотипического варианта субстрата опухоли, ни от ее клинического течения. Цитоморфологические признаки дизэритропоэза коррелировали с молекулярно-биологическими нарушениями эритроидного роста: снижением экспрессии рецепторов к эритропоэтину и, как следствие, уменьшением чувствительности к основному ростовому фактору эритроидного роста.

Полученные данные указывают на то, что у больных лимфомами с выраженными цитоморфологическими признаками дизэритропоэза одной из причин развития анемии является уменьшение экспрессии рецепторов к эритропоэтину на поверхности эритроидных клеток костного мозга. Это может быть причиной резистентности эритрокариоцитов костного мозга к эндогенному эритропоэтину и неэффективности терапии препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Ранее нами показано, что формирование анемического синдрома при злокачественных лимфомах носит многокомпонентный характер [9]. Были выделены эритропоэтинзависимый, миелотоксический, метапластический, железоперераспределительный и железodefицитный варианты анемического синдрома [7]. В патогенез анемии вносит значительный вклад гиперпродукция цитокинов, ингибирующих эритроидные предшественники (ИЛ-1 $\beta$ , фактор некроза опухолей  $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  и др.) [11]. Кроме того, на примере НХЗЛ было показано, что раннее (на этапе первичной диагностики, до начала терапии) обнаружение цитоморфологических признаков дизэритропоэза и вторичной миелодисплазии в костном мозге больных является независимым фактором неблагоприятного прогноза дальнейшего клинического течения лимфоидной опухоли [5].

Для группы пациентов НХЗЛ с анемией на фоне выраженных цитоморфологических признаков дизэритропоэза были характерны высокие темпы опухолевой прогрессии, быстрая трансформация в более агрессивный вариант неходжкинской лимфомы, первичная резистентность к программной химиотерапии. Результатом этого стала достоверно низкая выживаемость, чем у

больных без признаков вторичной миелодисплазии в миелограмме [4, 5]. Сегодня показано, что глубина повреждения эритрона влияет на эффективность таргетной терапии и прогноз при первичной миелодисплазии [15].

В свете последних молекулярно-генетических исследований функционирования гемопоэза в условиях опухолевого роста следует подчеркнуть, что в основе взаимосвязи вторичного дизэритропоэза и опухолевой прогрессии НХЗЛ могут лежать и более глубокие молекулярно-генетические механизмы. Известно, что в патологические изменения кроветворения могут вносить свой вклад нарушения в эпигенетической системе гемопоэтических клеток на уровне аномалий паттернов микроРНК, синтезируемых опухолевыми клонами [14, 19, 21]. Выявленный нами феномен трансформации иммунологического фенотипа эритрокариоцитов костного мозга, сопровождающийся цитоморфологическими признаками дизэритропоэза на фоне опухолевой прогрессии лимфомы, косвенным образом подтверждает такую возможность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при нелейкемизированных формах неходжкинских злокачественных лимфом выявлены цитоморфологические признаки вторичного дизэритропоэза. Эти нарушения доминируют в ряду причин анемического синдрома у данной категории пациентов. На молекулярно-биологическом уровне неэффективный эритропоэз при лимфомах коррелирует со снижением экспрессии эритрокариоцитами рецепторов к эритропоэтину и низкой чувствительностью анемии у этих больных к основному регулятору эритроидного кроветворения. Будущие исследования позволят уточнить патогенез атипичной регуляции эритропоэза на фоне опухолевой прогрессии лимфом и существенно дополнить наши представления о молекулярно-генетической природе вторичной миелодисплазии при лимфомогенезе.

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» ФГБУ «НЦКЭМ» СО РАМН в рамках ГК № 16.522.11.7057.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волченко Н.Н. Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей. М., 2010. 236 с.
2. Домникова Н.П., Петрусенко Е.Е., Долгих Т.Ю., Мальцева Н.А. Морфологическая харак-

- теристика эритронов у пациентов с агрессивными и индолентными неходжкинскими лимфомами // Бюл. СО РАМН. 2011. (2). 31–36.
3. Домрачева Е.В., Асеева Е.А., Неверова А.Л. и др. Лейкозы и миелодиспластические синдромы // Онкогематология. 2011. 4. (2). 120–133.
4. Дьячкова Н.Ю. Цитологические особенности вторичных миелодисплазий при лимфомах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2009.
5. Дьячкова Н.Ю., Ковынев И.Б., Воропаева Е.Н. и др. Влияние вторичной миелодисплазии на выживаемость пациентов со злокачественными лимфомами // Бюл. СО РАМН. 2011. (2). 37–40.
6. Лисуков И.А., Ковынев И.Б., Лосева М.И. Экспрессия эритроидных дифференцировочных антигенов на мононуклеарных клетках периферической крови при опухолевой прогрессии неходжкинской злокачественной лимфомы // Гематол. трансфузиол. 1991. 36. (3). 9–10.
7. Лямкина А.С., Поспелова Т.И. Анемия при лимфомах. Новосибирск: Наука, 2009. 150 с.
8. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы // Клиническая онкогематология / Ред М.А. Волкова. М., 2007. 732–733.
9. Поспелова Т.И., Лямкина А.С., Ковынев И.Б. и др. Механизмы развития, клиническое значение и коррекция анемического синдрома у больных неходжкинскими лимфомами // Вестн. гематол. 2008. 4. (1). 5–10.
10. Руководство по иммуногистохимической диагностике человека / Ред. С.В. Петров. Казань: Титул, 2004. 27–37.
11. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Лосева М.И., Ковынев И.Б. Особенности цитокинового статуса у больных неходжкинскими лимфомами // Журн. клинич. эксперим. мед. 2004. (1–2). 62–72.
12. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии / Ред. Д.Э. Коржевский. СПб.: Спецлит, 2012. 110 с.
13. Brunning R.D. MDS – new classification, new problem? // Leuk. Res. 2003. 27. (7). 567–9.
14. Dostalova Merkerova M., Krejcik Z., Votavova H. et al. Distinctive microRNA expression profiles in CD34+ bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndrome // Eur. J. Hum. Genet. 2011. 19. (3). 313–319.
15. Ebert B.L., Galili N., Tamayo P. et al. An erythroid differentiation signature predicts response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome // PLoS Med. 2008. 5. (2). e35.
16. Goasguen J.E., Bennett J.M. Classification and morphologic features of the myelodysplastic syndromes // Semin. Oncol. 1992. 19. (1). 4–13.
17. Goasguen J.E., Matsuo T., Cox C., Bennett J.M. Evaluation of the dysmyelopoiesis in 336 patients with *de novo* acute myeloid leukemia: major importance of dysgranulopoiesis for remission and survival <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1318461> // Leukemia. 1992. 6. (6). 520–525.
18. Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes // Ann. Hematol. 2008. 87. (7). 515–526.
19. Hussein K., Büsche G., Muth M. et al. Expression of myelopoiesis-associated microRNA in bone marrow cells of atypical chronic myeloid leukaemia and chronic myelomonocytic leukaemia // Ann. Hematol. 2011. 90. (3). 307–313.
20. Raza A., Cruz R., Latif T. et al. The biology of myelodysplastic syndromes: unity despite heterogeneity // Hematol. Rep. 2010. 2. (1). e4.
21. Rhyasen G.W., Starczynowski D.T. Spotlight on miRNA in hematopoiesis // Leukemia. 2012. 26. 13–22.
22. World Health Organization Classification of Tumours. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / Eds. S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2008. 168–319.

## **CYTOMORPHOLOGICAL AND MOLECULAR BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE SECONDARY ERYTHROID DYSPLASIA IN NON-HODGKIN'S MALIGNANT LYMPHOMA**

**Natal'ya Yur'evna DYACHKOVA<sup>1</sup>, Igor Borisovich KOVYNEV<sup>2</sup>,  
Tatiana Ivanovna POSPELOVA<sup>2</sup>, Anna Sergeevna LYAMKINA<sup>2</sup>,  
Nataliya Valer'evna SKVORTSOVA<sup>2</sup>, Rodion Valer'evich TARNOVSKIY<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *City Novosibirsk Municipal Hospital No. 2  
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21*

<sup>2</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

---

The cytomorphological pattern of bone marrow of 115 patients with non-Hodgkin's lymphoma beyond the leukemic phase has been investigated. It has been shown that cytomorphological signs of dyserythropoiesis were revealed at the majority of patients before the treatment regardless of the tumor variant. Secondary myelodysplasia is the dominant factor of the patients' anemia development. Erythroid hematopoiesis disorders are accompanied with the decrease in the expression of CD71-positive cells to erythropoietin receptor. The results testify to the molecular-biological nature of dyserythropoiesis at lymphoid tumors and the presence of pathogenic interconnection between secondary myelodysplasia in the bone marrow and the lymphomagenesis mechanisms.

---

**Key words:** secondary myelodysplastic syndrome, lymphomas, erythropoiesis, erythropoietin receptor, immunocytochemistry, erythroid dysplasia cytology.

*Dyachkova N.Yu. – candidate of medical sciences, physician assistant of cytologic laboratory,  
e-mail: post\_gem@mail.ru*

*Kovynev I.B. – doctor of medical sciences, professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology,  
e-mail: post\_gem@mail.ru*

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

*Lyamkina A.S. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology,  
e-mail: post\_gem@mail.ru*

*Skvortsova N.V. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology,  
e-mail: nata\_sk78@mail.ru*

*Tarnovskiy R.V. – postgraduate student of the chair for therapy, hematology and transfusiology,  
e-mail: post\_gem@mail.ru*