

ПОИСК НОВЫХ МАРКЕРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ПРИВОДЯЩИХ К РАЗВИТИЮ И ПРОГРЕССИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Насиллаев Ф.С.¹, Бобоев К.Т.², Зайнутдинова Д.Л.¹, Бердишева У.М.¹,

¹Ташкентская Медицинская Академия,

²Научно-Исследовательский Институт Гематологии и Переливание Крови.

✓ Резюме,

Хронический лимфолейкоз - это опухолевое новообразование морфологически зрелых, но иммунологически незрелых, мономорфных круглых и слегка неправильной формы "малых" лимфоцитов с В-клеточной дифференцировкой. ХЛЛ - наиболее часто встречающаяся форма гемобластозов (приблизительно около 30% среди всех лейкозов в Европе и США). Болеют чаще мужчины, как правило, после 40 лет. Около 70% пациентов заболевают между 50 и 70 годами, средний возраст к началу заболевания составляет 55 лет, и только менее 10% заболевают в возрасте до 40 лет. Цель исследования: поиск новых маркерных генетических мутаций приводящих к развитию и прогрессии ХЛЛ. Материал и методы: Тесты были выполнены на 100 пациентах с ХЛЛ, зарегистрированных в клинике НИИ Гематологии и Переливания крови МЗ РУз, г. Ташкент. Результаты: в результате проведенного исследования установлено важное патогенетическое значение уровня экспрессии генов цитокиновой сети (TNFA), генов супрессоров опухолей (TP53) в формировании ХЛЛ и его различных форм.

Ключевые слова: Хронический лимфолейкоз, генов цитокиновой сети, генов супрессоров опухолей.

СУРУНКАЛИ ЛИМФОЛЕЙКОЗ РИВОЖЛАНИШИ ВА ЮКСАЛИШИГА ОЛИБ КЕЛАДИГАН ЯНГИ ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРНИ ҚИДИРИШ

Насиллаев Ф.С.¹, Бобоев К.Т.², Зайнутдинова Д.Л.¹, Бердишева У.М.¹,

¹Тошкент тиббиёт академияси, ²Гематология ва Қон Қуйиш Илмий Текшириш Институту.

✓ Резюме,

Сурункали лимфолейкоз (СЛЛ) - бу морфологик жиҳатдан етук бўлган, ammo иммунологик жиҳатдан етук бўлмаган мономорф турдаги кичик В-ҳужайрали лимфоцитларнинг кўпайиши билан кечадиган қоннинг клонал ўсма касаллигидир. СЛЛ гемобластозларнинг энг кенг тарқалган шакли бўлиб, одатда 40 ёшдан ошган эркеклар кўпроқ касалланади. Касалликнинг бошланиш ўртача ёши 55 ёшни ташкил этади ва 70% ҳолларда 50 дан 70 ёшгача, атиги 10% ҳолларда 40 ёшгача беморлар учрайди. Ишнинг мақсади: сурункали лимфолейкоз ривожланишига олиб келадиган янги генетик маркерларни қидириш ва ўрганиш.

Материал ва усуллар: Текширувлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Г ва ҚҚИТИ рўйхатда турган 100 та сурункали лимфолейкоз беморларида ўтказилди. Беморларнинг 56 (56.45%) нафарини эркеклар ва 44 (43.55%) нафарини аёллар ташкил этди (Э : А = 1,3:1). Ўртача ёши 62,33±10,36 ўзгариб турди (37 дан 83 гача). Натижа: таҳлил натижалари шуни кўрсатдики СЛЛ нинг турли шакллари ривожланишида цитокин генлари (TNFA), ўсма супрессор генлари (TP53) муҳим патогенетик аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: Сурункали лимфолейкоз, цитогенетик таҳлил, ўсма супрессор генлари.

SEARCH FOR NEW MARKER GENETIC MUTATION LEADING TO THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

¹Nasillaev F., ²Boboyev A., ¹Zaynutdinova D., ¹Berdisheva U.,

¹Tashkent medical academy, ²Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion.

✓ Resume,

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a tumor neoplasm of morphologically mature, but immunologically immature, monomorphic round and slightly irregularly shaped "small" lymphocytes with B-cell differentiation. CLL is the most common form of hemoblastosis (approximately 30% of all leukemia in Europe and the United States). Men are sick more often, as a rule, after 40 years. About 70% of patients fall ill between 50 and 70 years old, the average age at the onset of the disease is 55 years, and of 40. Objective: to search for new marker genetic mutations leading to the development and progression of CLL. Material and methods: Tests were performed on 100 patients with CLL registered in the clinic of the Research Institute of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent. Results: as a result of the study, an important pathogenetic value of the study, an important pathogenetic value of the expression level of genes of the cytokine network (TNFA), tumor suppressor genes (TP53) in the formation of CLL and its various forms was established.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia, cytokine network genes, tumor suppressor genes.

Актуальность

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — опухолевое заболевание лимфатической ткани, характеризу-

ющееся накоплением зрелых лимфоцитов костном мозге, лимфоузлах и крови. Это заболевание, занимает одно из ведущих мест в структуре гематологической заболеваемости и представляет значительный на-

учный и практический интерес. Анализ эпидемиологических данных о распространенности ХЛЛ свидетельствует, о явной тенденции заболевания к дальнейшему росту [Бессмельцев С.С., 2013, Бакиров А.Б., 2007, Воробьев А.И., 1985, Hallek M. et al., 2013]. Согласно литературным данным и результатам собственных наблюдений при первом обращении больного примерно в 40% случаев отсутствуют характерные для ХЛЛ клинические проявления, такие как анемия, тромбоцитопения, увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия [Воробьев А.И., 2000]. Нередко диагноз ХЛЛ устанавливается уже поздних стадиях, когда к течению основного заболевания при соединяются тяжелые инфекционные осложнения, сопутствующие заболевания, происходит прогрессирование опухоли и нарушается общее состояние больных. В связи с этим одной из важных задач для медицины является поиск маркеров прогноза, позволяющих осуществлять прогноз риска развития ХЛЛ [Волкова М.А. 2010]

Важным фактором развития ХЛЛ является наследственная предрасположенность. В связи с этим в последние годы был проведен молекулярно-генетический анализ ряда генов-кандидатов, полиморфные варианты которых предположительно ассоциируют с риском развития этого заболевания [Виноградова Ю.Е., 2000, Калимуллина Д.Х., 2004]. Однако при ХЛЛ, как и в случае с другими много факторными заболеваниями, влияние полиморфизма отдельного гена на функциональные свойства белка во многом зависит от свойств целой системы, в которой он функционирует [Бакиров Б.А., 2005]. Это, в свою очередь, в значительной мере обусловлено индивидуальными особенностями организма и условиями окружающей среды. Поэтому один и тот же набор генов-кандидатов может обладать различной функциональной зна-

чимостью не только в разных популяциях, но и у разных индивидов [Полынский А.А., 2013]. В связи с этим выяснение функциональной значимости ряда генов-кандидатов, задействованных в патогенезе ХЛЛ, выявление молекулярно-генетических факторов прогноза заболевания является актуальной научной задачей. Мутации гена TP53 сопровождаются бесконтрольным накоплением генетических повреждений, приводящих к злокачественному росту клеток и, как следствие, к гибели организма. Ген TP53 регулирует транскрипцию и специфически взаимодействует с ДНК, активирует множество генов, такие важные гены, как p21WAF1, который ингибирует циклинзависимые киназы другие ферменты, которые участвуют в апоптозе клеток. Также этот ген активируется при воздействии на клетки повреждающих агентов и в условиях гипоксии [Kaderi M.A. et al., 2010, Willander K. et al., 2010]

Цель исследования - Выявление маркерных генетических мутаций у больных с ХЛЛ.

Материал и методы

Группу исследования составили 100 больных с В-клеточным вариантом хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ). Пациенты проходили обследование в Научно-исследовательском институте Гематологии и переливания крови. В выборке пациентов было 56 мужчин (56,45%) и 44 женщины (43,55%) (М : Ж = 1,3:1). Средний возраст больных ХЛЛ составил $62,33 \pm 10,36$ года и варьировал (от 37 до 83 лет). Распределение по возрасту больных ХЛЛ показано в таблице 1. Различия в распределении в зависимости от среднего возраста среди мужчин и женщин не установлено: средний возраст для мужчин составил $61,69 \pm 10,63$ года, для женщин - $63,19 \pm 10,02$ года.

Таблица 1

Распределение больных В-ХЛЛ в зависимости от возраста

Возрастные группы	Число больных	%
41-45	10	10
46-50	10	10
51-55	10	10
56-60	10	10
61-65	10	10
66-70	20	20
71-75	10	10
76-80	10	10
81-85	10	10
Всего	100	100

Как видно из таблицы 1, ХЛЛ болеют обычно люди преклонного возраста. В зависимости от формы клинического течения ХЛЛ исследуемые больные были разделены на две группы - с доброкачественной формой (N=55) и агрессивной формой (N=45). Для формирования групп пациентов взяты критерии предложенные Воробьевым А.И. (1985).

В группу с доброкачественной формой течения ХЛЛ вошли больные с не быстрым увеличением лейкоцитоза, очаговым типом роста клеток опухоли в костном мозге, небольшим увеличением размеров лимфатических узлов и селезенки. Обычно, пациен-

там в данной стадии заболевания лечение не назначается, или назначается лечение хлорбутином или флударабином в виде монотерапии.

В группу с агрессивной формой ХЛЛ вошли больные с быстро прогрессирующим течением заболевания, которое характеризовалось быстрым увеличением лимфоузлов и селезенки, диффузным или диффузно интерстициальным ростом клонов опухоли в костном мозге, наблюдается опухолевая эволюция клеток, образуются конгломераты лимфатических узлов высокой плотности, абдоминальной формой, когда конгломераты в основном локализируются в брюшной

полости. У таких пациентов наблюдался плохой ответ на проводимую химиотерапию и низкая медиана выживаемости. Этой группе пациентов рекомендуется назначения полихимиотерапии с применением нескольких цитостатических препаратов.

Постановка диагноза ХЛЛ осуществлялась на основании комплекса обязательных и дополнительных методов обследований: данные анамнеза, морфологическое исследование периферической крови, миелограммы, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. При обследовании больных применялись дополнительные инструментальные методы исследования.

Отбор больных и клиническая часть работы выполнялась на базе гематологических отделений и диагностических лабораторий НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз. В работе использованы образцы ДНК 150 индивидов, не являющихся родственниками, все проживали на территории Республики Узбекистан. Из них 100 больных ХЛЛ. Контрольную группу составили 50 условно здоровых неродственных индивидов (узбекской национальности), соответствовавших по полу и возрасту обследованной группе пациентов ($p > 0,05$), и не имевших в анамнезе онкогематологической патологии.

Молекулярно-генетическая часть работы включала несколько этапов:

1. Подбор и оптимизация работы систем олигонуклеотидов
2. Забор биологического материала (периферической крови).
3. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови.
4. Проведение ПЦР.
5. Проведение электрофореза и визуализация результатов.

Образцы ДНК экстрагировались из мононуклеаров периферической венозной крови больных. Кровь набирали в пробирки со стандартным консервантом. Образцы крови хранились в морозильной камере при температуре -20°C . Для молекулярно-генетических исследований использовали набор для выделения ДНК/РНК "Рибо-Сорб" ООО ИнтерЛабСервис (г. Москва), набор для тестирования полиморфизмов фирмы ООО НПФ Литех, Генотехнология и Синтол (г. Москва).

Выделение ядер лимфоцитов и последующей ДНК проводили в соответствии с методикой, предложенной Sambrook J. (1989), с некоторыми модификациями нашей лаборатории. Цитратную кровь смешивали с равным объемом буфера (4°C), содержащего: 0,32М сахараза; 5мМ MgCl_2 ; 1% Тритон X-100; 0,01М Tris-HCl pH 7.5. Центрифугировали данную смесь на 3000 об/мин, при 4°C . Ядерный осадок ресуспензировали в 400мкл буфера для протеиназы К, состава: 10мМ Tris-HCl , pH 10,5; 0,5М NaCl ; 1мМ EDTA . Добавляли SDS ("Serva",

ФРГ) до конечной концентрации 0,5% и инкубировали в присутствии протеиназы К ("Serva", ФРГ или "Sigma", USA), с концентрацией 250 мкг/мл в течение 16 часов при 37°C . Добавляли 400мкл забуференного фенола, осторожно перемешивали 10 мин и центрифугировали 5 мин на 5000 об/мин. Далее верхнюю фракцию переносили в другую пробирку, добавляли 400мкл смеси фенола с хлороформом (1:1). Перемешивали 5 мин, центрифугировали. Экстрагировали фенол из верхней водной фазы равным объемом хлороформа. К раствору ДНК добавляли последовательно 40 мкл 3М ацетата натрия и 800 мкл охлажденного 96% этанола. Перемешивали и центрифугировали 15 мин на 14000 об/мин., промывали преципитат 1мл 70% этанола. Центрифугировали повторно, осадок высушивали и растворяли ДНК в ТЕ буфере (10 мМ Tris-HCl pH 7.4; 1мМ EDTA , pH 8.0) в течение 12 часов при комнатной температуре. Концентрацию и чистоту выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США) при длине волны $A_{260}/280$ нм. Чистота образцов выделенной ДНК, определяемая отношением $A_{260}/280$, составила, 1,7/1,8, что указывает на весьма незначительное содержание загрязняющих белков или других макромолекул в растворах выделенной ДНК и возможность использования этих образцов для проведения ПЦР без дополнительной очистки. Раствор геномной ДНК 1 мкг/мл, эквивалентный 20 о.е. ДНК, хранили в ТЕ при -20°C .

Затем были синтезированы системы олиго праймеров и НПО "Синтол" и "Литех".

Генотипирование полиморфных локусов генов *TNFA*, *VEGFA*, *TP53* проводилось методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) с помощью термоциклеров GeneAmp PCR-system 2720 (Applied Biosystems, США) и CG1-96 ("Corbett Research" QUAGEN Германия) методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК.

Для амплификации использовали реакционную смесь объемом 25 мкл, которая содержала 2.5 мкл 1 OxTaq -буфера (67 мМ Tris-HCl (pH 8.8), 16.6 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 2.5мМ MgCl_2 , 0,01% Tween-20), 0,1 мкг геномной ДНК, смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 200 мкМ каждого), 1 ед. ДНК-полимеразы *Termusaquaticus* (производства фирмы "Силекс", г. Москва) и 5-10 пМ локуспецифичных олигонуклеотидных праймеров.

Амплификацию для вышеуказанных полиморфизмов проводили при следующих оригинальных условиях:

Предварительная денатурация - 94°C (1 мин. 1 цикл), 35 циклов амплификации: 94°C (10 сек) - денатурация, 660°C (20 сек) - отжиг праймеров, 72°C (20 сек) - элонгация, и заключительный синтез 72°C (1 мин. 1-цикл), 10 мин хранение.

Таблица 2

Характеристика изученных локусов и условий их анализа

№	Локус гена	Последовательность олигонуклеотидных праймеров	Номенклатура аллелей (размер фрагментов, п.н.)	Ссылка
1	2	3	4	5
1	-308G>A ген <i>TNFA</i>	5' AGGCAATAGGTTTGTAGGGCCAT-3' 5'-TCCTCCCTGCTCCGATTCCG-3'	GG-87 п.н. GA-107+87+20 п.н. AA-107 п.н.	Nogee L. M. et al., 2004*
2	936C>T ген <i>VEGFA</i>	5' AGGAAGAGGAGACTCTGCGCAGAGC-3' 5'TAAATGTATGTATGTGGGTGGGTGTGTCTAC AGG-3'	CC-207 п.н. CT-207+122+85 п.н. TT-122+85 п.н.	Pantelidis P. et al., 2002

Перечень исследованных генов, последовательно-сти локус специфических олиго нуклеотидных прай-меров и ДНК-зондов представлены в табл. 2.

Оценка отклонения распределений генотипов изу-ченных полиморфизмов ДНК от канонического рас-пределения Харди-Вайнберга проводилась с помощью компьютерной программы для анализа генетических данных "GenePop" ("Genetic sof Population"), доступ-ной в интернете (<http://wbimed.curtin.edu.au/genepop>).

Коэффициент отклонений фактической гетерози-готности от теоретической вычисляли по следующей формуле:

$$D = (H_{\text{exp}} - H_{\text{obs}}) / H_{\text{obs}},$$

где H_{exp} – (expected) ожидаемая гетерозиготность,
 H_{obs} – (observed) наблюдаемая гетерозиготность.

С целью определения прогностической эффектив-ности каждого генетического маркера были рассчи-таны чувствительность (SE), специфичность (SP) и показатель AUC (area under curve).

Прогностическая ценность определялась следую-щим образом: если показатель $AUC < 0,5$, то маркер – случайный классификатор; $0,5 < AUC < 0,6$ – плохой классификатор, $0,6 < AUC < 0,7$ – средний классифика-тор; $0,7 < AUC < 0,8$ – хороший классификатор; $AUC > 0,8$ – отличный классификатор [http://vigg.ru/fileadmin/user_upload/Rubanovich/].

В качестве инструмента вычислений использован пакет прикладных программ "OpenEpi 2009, Version 2.3".

Таблица 3.

Показатели иммунограммы у больных ХЛЛ

	Больные ХЛЛ		Доброкачественная форма		Агрессивная форма	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Число случаев	100	100	55	55	45	45
Средний возраст	62,33±10,36		61,34±11,43		63,36±9,23	
Пол						
Мужской	56	56	31	54,29	25	57,14
Женский	44	44	24	55,56	20	42,86
Длительность заболевания						
Менее 3-х лет	70	70	34	63,24	36	80,36
Более 3-х лет	30	30	20	36,76	10	19,64
Стадии по Binet						
А	18	19,35	4	8,82	14	32,14
В	59	58,87	41	75,00	18	39,29
С	23	21,77	9	16,18	14	28,57
Клинические проявления						
Потливость	75	75	41	75,00	34	75,00
Слабость	94	94	52	94,12	42	94,64
Тахикардия	10	10	4	7,35	6	12,50
Кашель	5	5	2	2,94	3	7,14*
Одышка	34	34	17	32,35	17	37,50
Спленомегалия	57	57	23	42,65	34	75,00*
Гепатомегалия	42	42	19	35,29	23	50,00
Абдоминальные лимфоузлф	20	20	8	16,18	12	25,00*
Периферические лимфоузлы	70	70	30	55,88	40	87,50*

ХЛЛ – опухолевое заболевание лимфатической ткани, характеризующееся накоплением зрелых лимфоцитов костном мозге, лимфоузлах и крови. Изучение ХЛЛ, занимающего одно из ведущих мест в структуре гематологической заболеваемости, представля-ет значительный научный и практический интерес [Бу-лиева Н.Б., 2013, Войцеховский В.В., 2010, Кондра-товский П.М., 2011]. Анализ эпидемиологических дан-ных о распространенности ХЛЛ свидетельствует о явной тенденции заболевания к дальнейшему росту [Свирновский А.И., 2010]. Своевременная постановка диагноза ХЛЛ в большинстве случаев затруднена. Со-гласно литературным данным и результатам собствен-ных наблюдений при первом обращении примерно в 40% случаев отсутствуют характерные для ХЛЛ кли-нические проявления, такие как анемия, тромбоци-топения, увеличение лимфоузлов и гепатоспленоме-галия [Рудакова А.В., 2011]. Нередко диагноз ХЛЛ ус-танавливается уже на поздних стадиях, когда к тече-

нию основного заболевания присоединяются тяже-лые инфекционные осложнения, сопутствующие за-болевания, происходит прогрессирование опухоли и нарушается общее состояние больных. В связи с этим важной задачей медицины, в настоящее время, но-вых маркеров и критериев для прогнозирования рис-ка развития ХЛЛ [Носков С.М., 2011, Овсепян В.А., 2010].

Поиск новых маркерных генетических мутаций приводящих к развитию и прогрессии ХЛЛ является чрезвычайно актуальной задачей, решение которой позволит повысить эффективность лечения данной группы гемобластозов, еще недавно считавшихся фа-тальными, и дать больным шанс на выздоровление. Путь к решению данной задачи лежит в изучении ци-тогенетических, молекулярно-генетических и имму-нофенотипических характеристик лейкозных клеток, разработке на их основе диагностических, прогностических и мониторинговых критериев, а также но-

вых методологических подходов в детекции молекулярно-биологических и особенностей опухолевых клонов при ОЛ. Это дает возможность не только установить диагноз с точно верифицированной формой гемобластоза, но и контролировать уровень подавле-

ния жизнеспособности опухолевого клона при проведении направленной терапии, а также отслеживать формирование новых лейкоэмических субклонов при клональной эволюции.

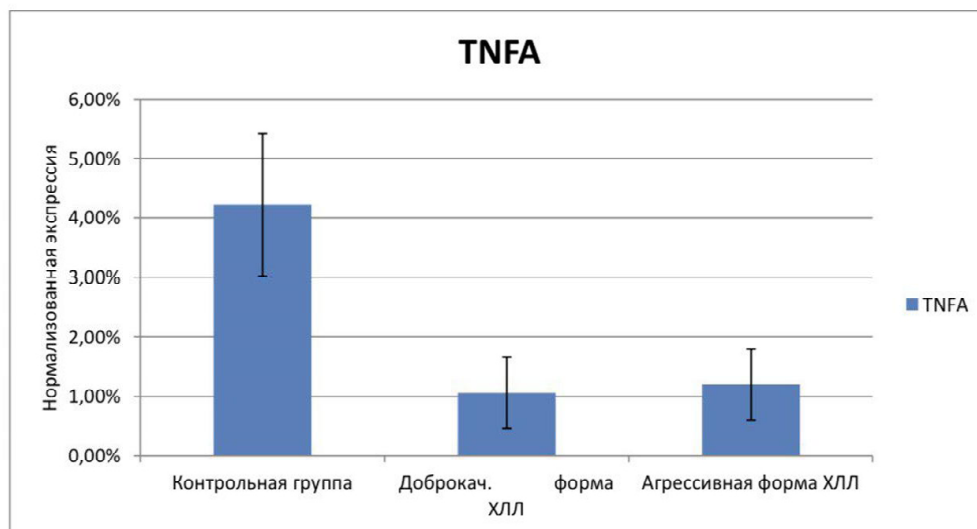


Диаграмма 1. Уровень экспрессии гена TNFA у больных ХЛЛ в зависимости от формы заболевания и в группе контроля.

Выявление молекулярно-биологических критериев неадекватной реакции на лечение и прогрессии заболевания задолго до их клинического проявления позволяет вовремя откорректировать тактику терапии,

добиться значительного повышения ее эффективности и в перспективе улучшить показатели выживаемости больных острыми лейкозами.

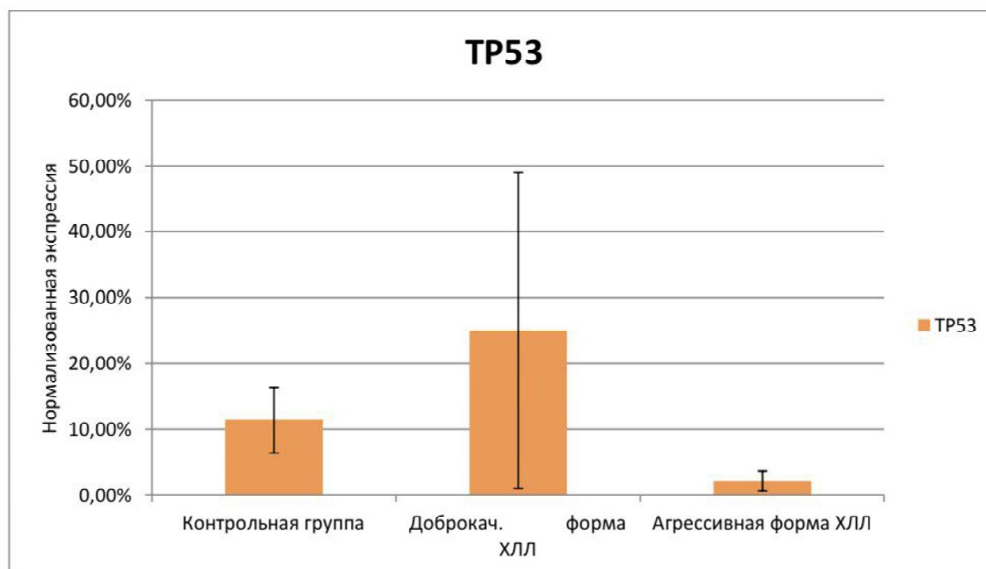


Диаграмма 7. Уровень экспрессии гена TP53 у больных ХЛЛ в зависимости от формы заболевания и в группе контроля.

Проведенное нами исследование стало доказывать необходимость применения комплекса различных молекулярно-биологических методов анализа, результаты которых, безусловно, дополняют друг друга, позволяя установить точный диагноз и последующем легко мониторировать проводимое лечение.

Проведенная научно-исследовательская работа по изучению генетических изменений у больных хроническими лимфолейкозами, которые находились на лечении в НИИГиПК МЗ РУз, позволила выявить основные специфические и характерные мутации, встречающиеся в опухолевых клонах при ХЛЛ.

Нами была проведена оценка частоты их встречаемости на этапе первичной диагностики и в процессе развития заболевания, а также корреляционный анализ с клиническими проявлениями и вариантом течения заболевания.

Было показано, что основными симптомами при ХЛЛ являются: потливость, слабость, тахикардия лейкоцитоз. Показатели костномозгового кроветворения у больных ХЛЛ характеризовались повышенным содержанием зрелых лимфоцитов. У больных с доброкачественной формой течения ХЛЛ наблюдалось: медленное увеличение абсолютного количества лимфоцитов в анализах крови, рост опухолевых клеток в костном мозге носил скорее очаговый характер, а увеличения лимфатических узлов и селезенки было малозначительным. У больных с агрессивной формой ХЛЛ напротив наблюдалось прогрессирующее развитие заболевания и небольшие сроки выживаемости.

Для выявления генетических маркеров риска развития, вариантов клинического течения и исходов ХЛЛ проведен сравнительный анализ распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитокиновой сети (TNFA (rs1800629)), генов факторов роста (VEGFA (rs3025039)), генов супрессоров опухолей (TP53(rs1042522, rs1625895)).

Заключение

В результате исследования были выявлены молекулярно-генетические маркеры риска развития ХЛЛ, которыми были генотип GG (OR=2,26; 95% CI 1,33-3,86) и аллель G (OR=2,08; 95% CI 1,28-3,37) изученного локуса. Напротив протективными маркерами были показаны генотип GA (OR=0,47; 95% CI 0,27-0,81) и аллель A (OR=0,48; 95% CI 0,30-0,78) замены гуанина на аденин в положении -308 гена TNFA. Статистический анализ показал достоверные различия при сравнении групп индивидов с генотипами GG и TT ($p=0,018$). Тем самым показано, что генотип GG является маркером неблагоприятного течения ХЛЛ.

Был проведен анализ профиля экспрессии генов цитокиновой сети (TNFA), генов факторов роста (VEGFA), генов супрессоров опухолей (TP53) у больных ХЛЛ в стадии В по Бинет с доброкачественным

течением заболевания, не принимавших лечения до взятия крови на анализ. Таким образом, в результате проведенного исследования установлено важное патогенетическое значение уровня экспрессии генов цитокиновой сети (TNFA), генов супрессоров опухолей (TP53) в формировании ХЛЛ и его различных форм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алешечкина М.М. Закономерности изменения содержания фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 в динамике опухолевой прогрессии при хроническом лимфолейкозе / М.М. Алешечкина, Т.Н. Жевак, Т.В. Шелехова // Бюллетень медицинских интернетконференций. 2013; 3(2): 225-226.
2. Архипов Е.В. Клинический случай наблюдения пациента с дебютом хронического лимфолейкоза /Е.В. Архипов, С.И. Сафиуллина // Вестник современной клинической медицины. 2011; 4(2): 52-54.
3. Бакиров Б.А. Особенности заболеваемости хроническим лимфолейкозом на территориях с развитым многопрофильным производством / Б.А. Бакиров, Р.А. Сулейманов, А.Б. Бакиров // Здоровье населения и среда обитания. 2012; 11:17.
4. Волкова М.А. Хронический лимфолейкоз /М.А. Волкова // Клиническая онкогематология. 2010; 3(2): 209-210.
5. Гладких А.А. и др. Сравнительный анализ экспрессии циклина d1 в клетках в-клеточных лимфом и реактивного лимфаденита / А.А. Гладких, Д.М. Поташникова, Е.П. Корнева [и др.] // Гематология и трансфузиология. 2011; 56(4): 3-11.
6. Жевак Т.Н. и др. Закономерности изменения цитокинового профиля крови при хроническом лимфолейкозе различной степени тяжести / Т.Н. Жевак, Н.П. Чеснокова, Т.В. Шелехова, О.Е. Царева // Фундаментальные исследования. 2011; 10(1): 65-69.
7. Луговская Г.И. Иммунофенотипическое исследование клона опухолевых клеток в диагностике в-хлл [Текст] / Г.И. Луговская, О.Н. Чибисова // Медицинский алфавит. 2012; 3(14): 20-21.
8. Маслак А.С. Степень разветвленности n-гликанов белков плазмы у пациентов с хроническим лимфолейкозом на разных стадиях лечения / А.С. Маслак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013; 4(44): 97-100.
9. Stress-Induced Alternative Splice Forms of MDM2 and MDMX Modulate the p53-Pathway in Distinct Ways [Текст] / G. Jacob Aishwarya, K Ravi. [et al.] // PLoS One. 2014; 9(8)
10. Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes / TS Elton, H Selemon, SM Elton, NL Parinandi. // Gene. 2013 Dec 10; 532(1):1-12

Поступила 03.09. 2019