

на +133-й день терапии — у 63 и 27% ($p=0,054$), на +190-й день терапии — у 100% и 3% ($p<0,001$) соответственно. При анализе долгосрочных результатов терапии (рис. 1) 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у больных с *del IKZF1* составила 56% ($n=14$), у больных с *WT IKZF1* — 64% ($n=71$), $p>0,05$; безрецидивная выживаемость (БРВ) — 50,8% ($n=10$) и 65% ($n=60$), $p>0,05$ соответственно. Вероятность 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) у больных с *del IKZF1* была значительно ниже, чем у больных с *WT* гена, и составила 23,4% ($n=14$) против 49,9% ($n=71$) соответственно.

Заключение. Внутригенные делеции гена *IKZF1* ассоциированы с первично-рефрактерным течением, персистенцией МОБ у больных Ph- В-ОЛЛ при использовании неинтенсивного, но постоянного цитостатического воздействия, применяемого в протоколах Российской исследовательской группы по изучению ОЛЛ. При исследовании долгосрочных результатов терапии *del IKZF1* являются факторами неблагоприятного прогноза, однако различия в группах больных с и без делеций статистически незначимы.

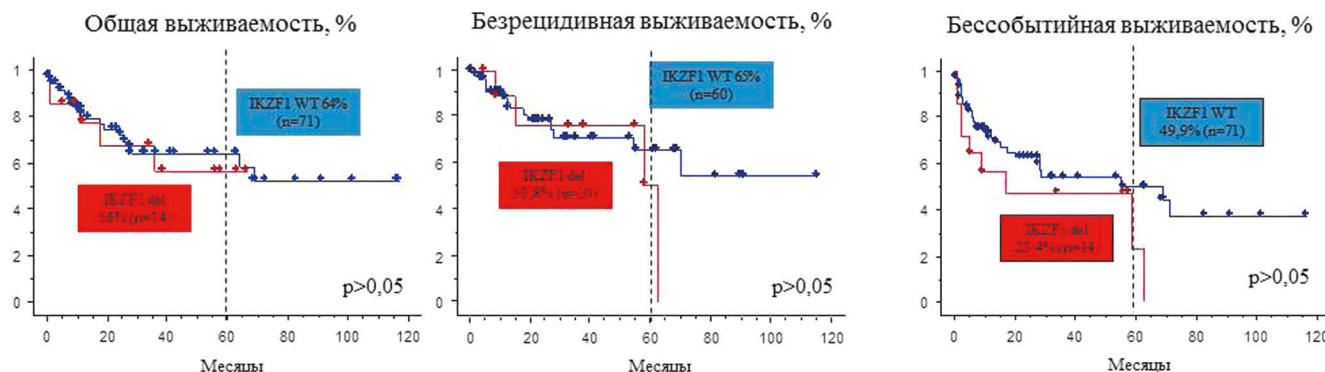


Рисунок 1 Долгосрочные результаты терапии больных Ph-негативным В-ОЛЛ с внутригенными делециями гена *IKZF1* (*IKZF1 del*) и без делеций (*IKZF1 wt* – wild type)

Карпенко Д. В., Дорофеева А. И., Петинати Н. А., Шипунова И. Н., Дризе Н. И., Бигильдеев А. Е.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Недавние исследования показали, что интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) способен регулировать стволовые кроветворные клетки и стимулировать рост и дифференцировку мезенхимных клеток-предшественниц костного мозга. Следовательно, важно понимать, какие факторы влияют на его уровень в периферической крови, особенно учитывая его ключевую роль в индукции воспаления. Эксперименты показали, что концентрация ИЛ-1 β повышается в крови и других тканях после облучения мышей в высоких дозах ионизирующего излучения. Повышенный уровень ИЛ-1 β поддерживается в течение нескольких месяцев после облучения. Одной из вероятных причин может быть деметилирование CpG в промоторе, который для мыши детально не охарактеризован.

Цель работы. В данной работе определили возможные элементы промотора *Il1b* мыши и исследовали в них профиль метилирования CpG в ряде тканей на протяжении двух лет после облучения мышей в дозе 6 Гр. В работе также провели сравнение профиля метилирования с уровнем экспрессии *Il1b* в необлученных животных.

Материалы и методы. Мышей-самок гибридов линии (СВА \times С57Bl6) F1 ($n = 6$) подвергали воздействию γ -излучения 60Co. Через 1, 7, 60, 270, 600 дней после облучения выделяли ДНК из костей, мышц, тимуса, печени, селезенки, лимфатических узлов и костного мозга. Проводили бисульфитную конверсию ДНК с последующей ПЦР фрагментов, содержащих CpG предполагаемой области промотора *Il1b*. Секвенировали продукты ПЦР и устанавливали профиль метилирования CpG в тканях контрольных необлученных мышей и в аналогичных тканях облученных животных. В исследованных участках предполагаемого промотора проводили поиск сайтов связывания факторов транскрипции. С помощью

ОТ-ПЦР в режиме реального времени анализировали уровень экспрессии *Il1b* в тканях контрольных мышей и соотносили с уровнем метилирования выбранных CpG.

Результаты и обсуждение. Установлено, что регион между –2543 и –2206 п.н. от старта транскрипции содержит сайты связывания факторов SEBPB и SPI1, которые определяют тканеспецифичность экспрессии *Il1b*. Один из исследованных CpG находится непосредственно в сайте связывания SPI1. Степень метилирования CpG, расположенных в указанном регионе, различается между тканями. В совокупности эти данные указывают на то, что регион –2543...–2206 п.н. входит в состав промотора/энхансера *Il1b* мыши и определяет его базовый уровень экспрессии в различных тканях. Полученные результаты также указывают на то, что регуляция *Il1b* в тканях организма зависит как минимум от сочетания двух факторов: степени метилирования CpG в регионе –2543 и –2206 п.н. от старта транскрипции и экспрессии SPI1. Это подтверждается отсутствием прямой связи между уровнем экспрессии *Il1b* в тканях и уровнем метилирования CpG. Показано, что облучение не приводит к изменению профиля метилирования CpG предполагаемого промотора *Il1b* в исследованных тканях.

Заключение. Результаты работы указывают на то, что регион –2543...–2206 п.н. входит в состав промотора/энхансера *Il1b* мыши и определяет его базовый уровень экспрессии в различных тканях. Стабильно повышенный уровень ИЛ-1 β после облучения не обусловлен изменением метилирования исследованных CpG в основной клеточной популяции каждой из исследованных тканей. Работа поддержана грантом президента для молодых ученых (номер проекта МК-6016.2018.4).

Кислицына М. А., Гребенюк Л. А., Алимова Г. А., Шишигина Л. А., Абрамова Т. В., Новикова Т. Ю., Борисова А. Ю., Горячева С. Р., Моисеева Т. Н., Никитин Е. А., Обухова Т. Н.

НЕСБАЛАНСИРОВАННЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ В КАРИОТИПЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хромосомные нарушения являются факторами прогноза при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Комплексный кариотип (КК) — ≥ 3 хромосомных нарушений — определяет неблагоприятный прогноз. Для больных ХЛЛ показано, что наличие ≥ 5 аберраций

в кариотипе является предиктором самого плохого ответа на терапию, в том числе таргетными препаратами (ибрутиниб, венетоклакс). При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) с олигонуклеотидом DSP30 и IL2 аберрантный кариотип выявляется примерно

у 90% пациентов, КК — у 25%. По данным литературы, несбалансированные структурные aberrации (несбалансированные транслокации, маркерные, дериватные и дигцентрические хромосомы) имеют независимое неблагоприятное влияние на течение ХЛЛ, но их идентификация затруднена, особенно в КК. Использование молекулярно-цитогенетических методов mFISH и mBAND позволяет уточнять структуру и количество хромосомных перестроек в кариотипе.

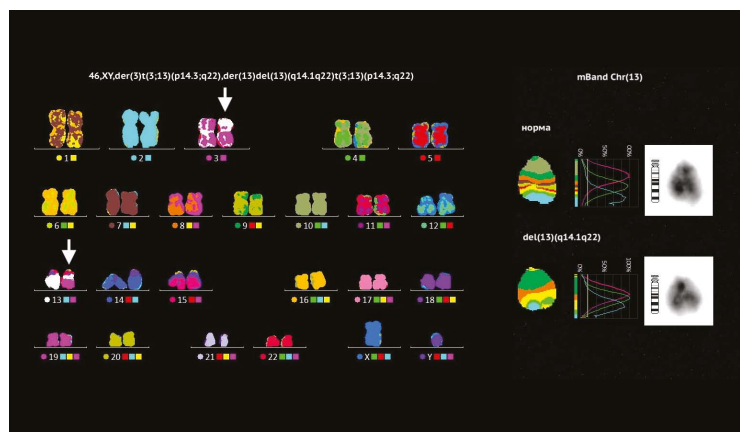
Цель работы. Детализировать структуру несбалансированных хромосомных aberrаций с помощью mFISH и mBAND у больных ХЛЛ.

Материалы и методы. 92 больным ХЛЛ, наблюдавшимся с ноября 2015 г. по май 2019 г. в НМИЦ гематологии Минздрава России (n=80) и МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина (n=22), 65 мужчин, 27 женщин в возрасте от 30 до 86 лет, выполнено СЦИ с DSP30+IL2, 18 больным с несбалансированными aberrациями выполнены mFISH с ДНК-зондами 24ХСyte, mBAND ДНК-зондами к хромосомам 11, 12, 13, 20 (Metasystems, Germany), 4 больным — FISH локуса гена MYC.

Результаты и обсуждение. При СЦИ aberrантный кариотип выявлен у 63 (69%), КК (≥ 5 aberrаций) — у 14 (15%). Несбалансированные транслокации в известных точках разрывов 13q14, 17p13, 6q22 выявлены в 6 случаях, в предполагаемых локусах 2q37, 7q22, 8p23, 8q24, 11p14, 12q14, 13q34, 15p13 — в 6 случаях, дериватные хромосомы X, 3, 7, 9, 11, 12, 13, 14 определены в 8 и маркерные хромосомы — в 4 случаях. По результатам mFISH в 12 случаях выявлен дополнительный хромосомный материал (2q, 3q, 4q, 7q, 8q, 9p, 12p, 12q, 20q); в 7 случаях несбалансированные транслокации сопровождались делециями (Xq, 8p, 10q, 13q, 16p, 17p). У 3 пациентов выявлены дигцентрические хромосомы (3;4)(p10;p10), (11;17)(p15;p11.1), (12;17)(p13;p13). У 2 пациентов обнаружены сбалансированные t(6;17)(q22;p13), t(11;12)(q14.1;q24), тогда как при СЦИ были определены делеции 6q22, 11q22, дериваты хромосом 12 и 17. В 4 случаях несбалан-

сированных транслокаций с участием хромосомы 8 при mFISH выявлена дупликация 8q с увеличением копий гена MYC по данным FISH. У 3 больных с транслокациями с вовлечением хромосомы 13 методом mBAND идентифицирован участок делеции — 13q14.1q22 (рисунок). Выявленные при СЦИ маркерные хромосомы определены с помощью mFISH как несбалансированные транслокации с участием ≥ 2 хромосом. По результатам mFISH и mBAND КК с ≥ 5 aberrациями выявлен дополнительно у 3 пациентов.

Заключение. mFISH и mBAND являются дополнительными методами исследования кариотипа DSP30+IL2-стимулированных клеток ХЛЛ, позволяющими идентифицировать сложные структурные нарушения хромосом и выявлять несбалансированные aberrации и КК — факторы неблагоприятного прогноза и предикторы плохого ответа на терапию.



Киценко А. Е., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Моисеева Т. Н., Луцки Н. С., Савченко В. Г., Яцык Г. А., Кохно А. В., Михайлова Е. А., Лукина Е. А., Цветаева Н. В.

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ СЕРДЦА И ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Перегрузка железом — состояние, угрожающее развитием нарушений функций внутренних органов. Ее определение позволяет увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. Наиболее точным неинвазивным методом диагностики в настоящее время является МРТ в режиме T2*.

Цель работы. Оценить степень перегрузки железом внутренних органов у больных с гемотрансфузионным анамнезом с помощью магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы. 78 пациентам с миелодиспластическим синдромом (n=21); апластической анемией (n=23); врожденной дизэритропоэтической анемией (n=1); анемией Даймонда–Блекфана (n=2); гемолитической анемией (n=7); железодефицитной анемией (n=2); остеомиелофиброзом (n=2); бета-талассемией (n=3); острым миелоидным лейкозом (n=4); болезнью Гоше (n=1); наследственным гемохроматозом (n=1); пароксизмальной ночной гемоглобинурией (n=10); Т-клеточной лимфомой (n=1) выполнено МРТ брюшной полости в режиме T2*. Из них 33 пациентам дополнительно проведено МРТ сердца. Результаты МРТ были сопоставлены с данными трансфузионного анамнеза и лабораторными показателями обмена железа.

Результаты и обсуждение. Все пациенты были поделены на 2 группы в зависимости от показателя ферритина в сыворотке крови: < 1000 нг/мл (n=42) и > 1000 нг/мл (n=36). В 1-й группе количество трансфузий к моменту выполнения МРТ составило 7–100 доз эритроцитной взвеси (Me — 37) и показатели сывороточного ферритина были 15–992 нг/мл (Me — 406), во 2-й группе количество доз эритроцитной взвеси составило 6–100 (Me — 36) и ферритин сыворотки 1070–4712 нг/мл (Me — 1994). В 1-й группе у 13 паци-

ентов была выявлена перегрузка железом легкой степени (31%); у 7 — средней степени (16,6%); у 5 — тяжелой степени перегрузки железом (11,9%). У 17 пациентов (40,5%) перегрузки железом не обнаружено. Во 2-й группе у одного пациента (2,8%) перегрузки железом не было выявлено; у 8 (22,2%) — легкой степени; у 11 (30,6%) — средней степени; у 16 (44,4%) — тяжелой степени. У пациентов с апластической анемией, получавших заместительную терапию эритроцитной взвесью, обычно определялись признаки перегрузки железом различной степени. Однако у одной пациентки перегрузки железом печени не выявлено. При этом отмечалась фебрильная температура. Уровень ферритина в сыворотке — 1570 нг/дл. По МРТ мягких тканей шеи — паратонзиллярный абсцесс. То есть у нее повышение ферритина свидетельствовало о воспалительных изменениях. У 3 пациентов из 33 (9%) с острым миелоидным лейкозом, миелодиспластическим синдромом и врожденной дизэритропоэтической анемией была выявлена перегрузка железом сердца (1 — легкой степени, 2 — средней). Ферритин на момент обследования 2458, 1700 и 822 нг/дл соответственно. Однако у пациентки с врожденной дизэритропоэтической анемией ферритин был менее 1000 нг/дл.

Заключение. При сопоставлении данных о содержании ферритина в сыворотке и МРТ в режиме T2* показано, что ферритин не отображает истинной перегрузки железом. Магнитно-резонансная томография является более точным неинвазивным методом для определения степени перегрузки железом печени и сердца, позволяющим определить необходимость начала хелаторной терапии и ее продолжительность.