

16. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией / Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, Х.Г. Алиджанова [и др.] // Терапевтический архив. 1998. № 4. С. 15–19.
17. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза / В.П. Балуда, Е.И. Соколов, М.В. Балуда [и др.] // Гематология и трансфузиология. 1987. № 9. С. 51–53.
18. *Abildgaard U., Gravem K., Godal H.C.* Assay of progressive antithrombin in plasma // *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1970. Vol. 24. P. 224–229.
19. Профилактика тромбозов / В.П. Балуда, И.И. Деянов, М.В. Балуда [и др.]. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1992. 176 с.
20. Endothelial function in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, cardiovascular risk factors, corticosteroid therapy, and coronary calcification / E. Turner, V. Dishy, S. P. Chunq [et al.] // *Vasc. Health. Risk Manag.* 2005. №1 (4). P. 357–360.
21. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus / D.S. N. Lima, E.I. Sato, V.C. Lima [et al.] // *J. Rheumatol.* 2002. № 29. P. 292–297.
22. *Насонова В.А., Астапенко М.Г.* Клиническая ревматология: рук-во для врачей. М.: Медицина, 1989. 592 с.
23. *Насонов Е.Л.* Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. 288 с.
24. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук-во для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов [и др.]; под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003. 507 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей; Т.3).
25. *Насонова В.А., Васильев В.И.* Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона: пособие для врачей. М.: Медицина. 2005. 24 с.
8. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity / S. Rajagopalan, E. C. Somers, R. D. Brook [et al.] // *Blood.* 2004. № 103 (10). R. 3677–3683.
9. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / E. M. Tan, A. S. Cohen, J. F. Fries [et al.] // *Arthritis Rheum.* 1982. № 22. P. 1271–1277.
10. *Alekberova Z.S.* Ocenka aktivnosti i tjazhesti zabojevanija pri SKV // *Materialy k nauchno-prakticheskomu seminaru «Sovremennye metody ocenki sustavnogo sindroma i jeffektivnosti protivorevmaticheskoj terapii».* 2003. S. 44–48.
11. *Petri M.* Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments? // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. № 66 (Suppl. III). P. 61–64.
12. *Andrianova I.A., Ivanova M.M.* Rannij indeks povrezhdenija u bol'nyh sistemnoj krasnoj volchankoj // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2005. № 5. S. 19–22.
13. *Hladovec J.* Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* 1978. Vol. 27. P. 140–144.
14. Diagnosticheskaja cennost' opredelenija deskvamirovannyh jendotelial'nyh kletok v krovi / N.N. Petriwev, O.A. Berkovich, T.D. Vlasov [i dr.] // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* 2001. № 1. S. 50–52.
15. *Nasonova V.A., Vasil'ev V.I.* Lechenie revmaticheskikh zabojevanij udarnymi dozami metilprednizolona: posobie dlja vrachej. M.: Medicina. 2005. 24 s.
16. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией / Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, Х.Г. Алиджанова [и др.] // Терапевтический архив. 1998. № 4. С. 15–19.
17. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза / В.П. Балуда, Е.И. Соколов, М.В. Балуда [и др.] // Гематология и трансфузиология. 1987. № 9. С. 51–53.
18. *Abildgaard U., Gravem K., Godal H.C.* Assay of progressive antithrombin in plasma // *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1970. Vol. 24. P. 224–229.
19. Профилактика тромбозов / В.П. Балуда, И.И. Деянов, М.В. Балуда [и др.]. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1992. 176 с.
20. Endothelial function in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, cardiovascular risk factors, corticosteroid therapy, and coronary calcification / E. Turner, V. Dishy, S. P. Chunq [et al.] // *Vasc. Health. Risk Manag.* 2005. №1 (4). P. 357–360.
21. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus / D.S. N. Lima, E.I. Sato, V.C. Lima [et al.] // *J. Rheumatol.* 2002. № 29. P. 292–297.
22. *Nasonova V.A., Astapenko M.G.* Клиническая ревматология: рук-во для врачей. М.: Медицина, 1989. 592 с.
23. *Насонов Е.Л.* Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. 288 с.
24. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук-во для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов [и др.]; под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003. 507 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей; Т.3).
25. *Насонова В.А., Васильев В.И.* Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона: пособие для врачей. М.: Медицина. 2005. 24 с.

Translit

1. *Nasonov E.L.* Antifosfolipidnyj sindrom. M.: Littera, 2004. 440 s.
2. *Zaprjagaeva M.E., Mach Je.S.* Funkcional'noe sostojanie jendotelija i ego rol' v patogeneze nekotoryh revmaticheskikh zabojevanij // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2003. № 3. S. 60–62.
3. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center: Causes of death / M. Abu-Shakra, M.B. Urowitz, D.D. Gladman [et al.] // *J. Rheumatol.* 1995. № 22. P. 1259–1264.
4. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus / P. Rahman, M.B. Urowitz, D.D. Gladman [et al.] // *J. Rheumatol.* 1999. № 26. P. 2363–2368.
5. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus / D.S. N. Lima, E.I. Sato, V.C. Lima [et al.] // *J. Rheumatol.* 2002. № 29. P. 292–297.
6. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women / M. El. Magadmi, H. Bodill, Y. Fhmad [et al.] // *Circulation.* 2004. № 110 (4). P. 399–404.
7. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus, steroid-induced or a lupus-dependent manifestation? / A. Rascu, K. Manger, H.-G. Kraetsch [et al.] // *Lupus.* 1996. № 5. P. 323–327.

670УДК 616–006.446.2

Оригинальная статья

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕГУЛЯТОРОВ АПОПТОЗА И ФАКТОРОВ РОСТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Б.А. Бакиров — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, кафедра госпитальной терапии, доцент, кандидат медицинских наук; **Д.О. Каримов** — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, кафедра госпитальной терапии, врач-ординатор, кафедра биологии, ассистент; **Т.В. Викторова** — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, заведующая кафедрой биологии, профессор, доктор медицинских наук.

POLYMORPHISM OF REGULATORS OF APOPTOSIS AND GROWTH FACTORS GENES IN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA

B.A. Bakirov — Bashkiria State Medical University, Department of Hospital Therapy, Professor Assistant, Candidate of Medical Science; **D.O. Karimov** — Bashkiria State Medical University, Department of Biology, Assistant; **T.V. Viktorova** — Bashkiria State Medical University, Head of Department of Biology, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 08.10.2011 г.

Дата принятия в печать — 08.12.2011 г.

Бакиров Б.А., Каримов Д.О., Викторова Т.В. Полиморфизм генов регуляторов апоптоза и факторов роста у больных хроническим лимфолейкозом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 827–831.

Цель: изучение роли полиморфных вариантов генов фактора некроза опухолей — α (TNFA), Bcl-2 — ассоциированного X белка (BAX) p53-связывающего белка (MDM2), фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) в развитии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). *Методы исследования.* Проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов у больных ХЛЛ (N=133) и здоровых индивидов (N=196), проживающих в Республике Башкортостан. *Результаты.* Анализ распределения частот генотипов и аллелей изучаемых генов показал повышенную частоту генотипа GG и аллеля G полиморфного локуса -308G>A гена TNFA, генотипа GG и аллеля G полиморфного локуса -248G>A гена BAX, аллеля G полиморфного локуса 309T>G гена MDM2 и аллеля C полиморфного локуса 773C>T гена bFGF у больных ХЛЛ.

Ключевые слова: гены онкогенеза, генетический полиморфизм, хронический лимфолейкоз.

Bakirov B.A., Karimov D.O., Viktorova T.V. Polymorphism of regulators of apoptosis and growth factors genes in chronic lymphatic leukemia // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 4. P. 827–831.

The objective of the research is to study the role of polymorphic variants of Tumor Necrosis Factor (TNF) — α (TNFA), Bcl-2-associated X protein (BAX) p53-Binding Protein (MDM2), vascular endothelial growth factor (VEGFA) and basic fibroblast growth factor (bFGF) genes in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Methods:* The comparative analysis of alleles and genotypes distributions in CLL patients (N=133) and healthy individuals (N=196) from Bashkortostan Republic has been carried out. *Results:* Analysis of the distribution frequency of genotypes and alleles of the genes studied has showed an increase in frequency of genotypes GG and allele G polymorphic locus-308G> A TNFA gene, GG and allele G of the polymorphic locus-248G>A BAX gene, allele G of the polymorphic locus 309T> G gene MDM2 and allele C polymorphic locus 773C>T bFGF gene in patients with CLL.

Key words: oncogenesis genes, genetic polymorphism, chronic lymphocytic leukemia.

Введение. Хронический лимфолейкоз — онкологическое заболевание лимфатической ткани, при котором опухолевые клетки накапливаются в периферической крови, костном мозге и лимфатических узлах. ХЛЛ имеет В-клеточное происхождение и является самым частым заболеванием среди всех лейкозов у взрослых [1].

Характерными клиническими симптомами ХЛЛ являются анемия, тромбоцитопения, увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия. Установлено, что на момент постановки диагноза эти симптомы отсутствуют примерно у 40% больных. В большинстве случаев диагноз ХЛЛ ставится уже на поздних стадиях болезни после присоединения осложнений. В связи с этим важной задачей онкогематологии является поиск прогностических критериев, позволяющих в наиболее ранние сроки оценить риск развития заболевания [1, 2].

К числу ведущих причин развития ХЛЛ, как и любого онкологического процесса, относятся нарушение апоптоза (фактор некроза опухолей α (TNF α), главный регулятор белка p53 (MDM2), проапоптотический белок BAX) и контроля клеточной пролиферации (фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA), основной фактор роста фибробластов (bFGF)).

В осуществлении механизмов апоптоза принимают участие цитокины, в частности фактор некроза опухолей α (TNF α ; OMIM 191160). Действие TNF α на опухолевые клетки обусловлено нарушением функционирования митохондрий: его контакт со специфическими рецепторами приводит к развитию окислительного стресса, вызывает нарушения мембран клеток и ДНК и, как следствие, заканчивается их гибелью. Ген TNF α , кодирующий соответствующий цитокин, располагается на коротком плече 6-й хромосомы в локусе 6p21.1-6p21.3 [3].

Белок p53 — это транскрипционный фактор, который регулирует клеточный цикл и является супрессором образования злокачественной трансформации клеток (p53, OMIM 191170). В нормальных условиях, наряду с белком p53, в клетке экспрессируется

главный регулятор супрессора опухолей p53 — белок MDM2 (OMIM 164785). N-концевой домен белка MDM2 связывается с N-концевым трансактивирующим доменом белка p53, что ведет к снижению активности последнего. Показано, что повышенная экспрессия белка MDM2 является важным фактором прогрессии опухолей [4]. Ген белка MDM2 локализован на длинном плече 12-й хромосомы в локусе 12q14.3-12q15 [5].

В регуляции процессов апоптоза важную роль играют также белки семейства Bcl-2, осуществляющие свои специфические функции на уровне митохондрий. Представители этого большого семейства включают белки, предотвращающие апоптоз и проапоптотные белки. Продукция BAX кодируется геном Bcl-2 — ассоциированного X белка (BAX, OMIM 600040). В его составе имеется участок, с которым может связываться белок p53 и вызывать, таким образом, активацию гена. Ген BAX кодирует проапоптотический белок, который способствует выбросу из митохондрий цитохрома C. В комплексе с цитозольным белком APAF1 цитохром C принимает участие в активации каспазы 9, запускающей апоптотный каскад. Соответственно, снижение экспрессии гена BAX может привести к нарушению процессов апоптоза и развитию опухолевого процесса. Ген BAX расположен у человека на длинном плече 19-й хромосомы в локусе 19q13.3-q13.4 [6].

Для ХЛЛ характерно нарушение процесса кроветворения, в регуляции которого принимают участие множество факторов, среди которых важными являются фактор роста эндотелия сосудов VEGFA (OMIM 192240) и основной фактор роста фибробластов — 2 bFGF (OMIM 134920). VEGFA представляет собой гликозилированный белок-митоген, который специфически действует на эндотелиальные клетки и обладает различными эффектами, включая стимулирование ангиогенеза, роста и пролиферации эндотелиоцитов, подавление их апоптоза [7]. Кроме того, VEGFA регулирует процессы кроветворения, управляя выживанием стволовых кроветворных клеток. Различные дефекты, связанные с подавлением функции VEGFA, ведут к снижению резистентности кроветворных клеток, а также нарушению процесса

Ответственный автор — Бакиров Булат Ахатович.
Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.
Тел.: (347) 2289572, +7917-776-9988.
E-mail: bakirovb@gmail.com

формирования их колоний. Ген VEGFA расположен на коротком плече 6-й хромосомы в локусе 6p12.

Белок bFGF представляет собой фактор широкого спектра действия, обладающий митогенной, ангиогенной и нейротрофической активностью. Он стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток путем активации серин / треониновой протеинкиназы raf1 и опосредует организацию эндотелиальных клеток в капиллярноподобные структуры. Белок bFGF играет важную роль в процессах быстрого увеличения количества бластных клеток, которые являются общим предшественником гематопозитических и эндотелиальных клеток — гемангиобластов. Ген bFGF расположен в коротком плече 4-й хромосомы (4q25-q27).

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе полиморфных локусов гена TNFA (-308G>A), гена BAX (-248G>A), гена MDM2 (309T>G), гена VEGFA (936C>T) и гена bFGF (773C>T) у больных ХЛЛ и здоровых индивидов, проживающих в Республике Башкортостан, и поиск возможных ассоциаций полиморфных вариантов и этих генов с развитием ХЛЛ.

Методы. Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК проведен у 329 человек — жителей Республики Башкортостан. В группу больных ХЛЛ вошли 133 пациента, находившихся на стационарном лечении в гематологическом отделении Республиканской клинической больницы г. Уфы (2008-2010). Средний возраст обследованных пациентов, отобранных случайным образом, составил 49,6±1,4 года. На долю мужчин приходилось 56,4% (75 человек), женщин 43,6% (58 человек). По этнической принадлежности среди больных ХЛЛ оказалось 62 русских (46,6%), 54 татар (40,6%), 17 башкир (12,8%). Клиническое обследование больных проводилось врачами больницы и включало обязательные и дополнительные методы исследования.

В качестве контроля были использованы образцы ДНК 196 практически здоровых индивидов, отобранные с учетом возраста (47,3±1,6), половой принадлежности (107 мужчин — 54,6%, 89 женщин — 45,4%), и этнического состава (97 русских (49,5%), 79 татар (40,3%), 20 башкир (10,2%)).

Образцы ДНК были выделены из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [8].

Изучение полиморфных локусов проводилось методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Для генотипирования использовались локуспецифические олигонуклеотидные праймеры и эндонуклеазы рестрикции, взятые из литературных источников (табл. 1).

Математическую обработку результатов исследования проводили на IBM-Pentium IV с использованием статистических программ BIOSTAT (Primer of Biostatistics, 4th edition, S.A. Glantz, McGraw — Hill), а также в программах Statistica, Microsoft Excel; рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йэйтса. Статистически значимыми считали различия между частотами сравниваемых генотипов или аллелей изучаемого гена начиная с 95%-ного ($p < 0,05$) уровня безошибочного суждения. Относительный риск заболевания по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов, доверительный интервал для относительного риска.

Результаты. Частоты генотипов полиморфных локусов генов TNFA, BAX, MDM2, VEGFA и bFGF в группах больных и здоровых индивидов представлены в табл. 2. Во всех группах распределение частот генотипов соответствовало ожидаемому по равновесию Харди — Вайнберга.

При сравнении общей выборки больных ХЛЛ и группы контроля выявлены достоверные различия по частотам генотипов полиморфного локуса -308G>A гена TNFA (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика изученных локусов и условий их анализа

Полиморфный вариант	Последовательность праймеров	Эндонуклеаза рестрикции	Литературный источник
-308G>A ген TNFA	5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT-3' 5'-TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG-3'	Bsp19I	[7]
-248G>A ген BAX	5'-CATTAGAGCTGCCATTGGACCG-3' 5'-GCTCCCTCGGGAGGTTTGGT-3'	MspI	[5]
309T>G ген MDM2	5'-CGCGGGAGTTCAGGGTAAAG-3' 5'-CTGAGTCAACCTGCCCACTG-3'	Msp A1I	[8]
936C>T ген VEGF	5'-AGGAAGAGGAGACTCTGCGCAGAGC-3' 5'-TAAATGTATGTATGTGGGTGGGTGTGTCTACAGG-3'	Hin1II	[10]
773C>T ген bFGF	5'-CAGGATTTGTGTGCTGTGG-3' 5'-GGTTCGAGAAGTTTTTGAAGA-3'	BsuRI	[10]

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов в группах больных ХЛЛ и здоровых индивидов

Полиморфный вариант	Генотипы, аллели	Больные N=133	Контроль N=196	χ^2	p	OR	95% CI
-308G>A ген TNFA	GG	81,95%	64,80%	10,67	0,002	2,46	1,45-4,19
	GA	17,30%	32,7%	8,84	0,004	0,43	0,25-0,74
	AA	0,80%	2,60%	0,60	0,438	0,29	0,03-2,51
	G	90,60%	81,12%	10,41	0,002	2,24	1,38-3,63
	A	9,40%	18,90%	10,41	0,002	0,44	0,27-0,72

Полиморфный вариант	Генотипы, аллели	Больные N=133	Контроль N=196	χ^2	p	OR	95% CI
-248G>A ген <i>BAX</i>	GG	74,30%	46,30%	16,25	0,001	3,35	1,87-5,97
	GA	21,90%	38,00%	5,79	0,017	0,45	0,25-0,84
	AA	3,80%	15,70%	7,24	0,008	0,21	0,06-0,65
	G	85,20%	65,30%	21,64	0,001	3,07	1,91-4,93
	A	14,80%	34,70%	21,64	0,001	0,32	0,20-0,52
309T>G ген <i>MDM2</i>	TT	27,12%	38,12%	3,02	0,082	0,60	0,35-1,02
	TG	53,43%	50,01%	0,17	0,683	1,14	0,69-1,88
	GG	19,45%	11,87%	2,21	0,137	1,80	0,89-3,64
	T	53,80%	63,10%	4,14	0,042	0,67	0,47-0,97
	G	46,24%	36,86%	4,14	0,042	1,47	1,03-2,10
936C>T ген <i>VEGF</i>	CC	96,12%	99,17%	1,32	0,256	0,21	0,02-1,82
	CT	3,10%	0,83%	0,68	0,413	3,81	0,42-34,57
	TT	0,78%	0,00%	0,01	0,978	0,01	0,99-19,08
	C	97,67%	99,58%	2,04	0,152	0,18	0,02-1,48
	T	2,33%	0,42%	2,04	0,152	5,69	0,68-47,62
773C>T ген <i>bFGF</i>	TT	40,65%	56,44%	4,92	0,027	0,52	0,31-0,90
	CT	48,78%	36,63%	2,86	0,091	1,64	0,96-2,82
	CC	10,57%	6,93%	0,51	0,475	1,58	0,61-4,14
	T	65,00%	74,75%	4,48	0,035	0,62	0,41-0,94
	C	35,00%	25,25%	4,48	0,032	1,57	1,05-2,30

Примечание: N – объем выборки; жирным шрифтом выделены ячейки с достоверным уровнем значимости ($p \leq 0,05$).

В группе больных ХЛЛ достоверно чаще встречался генотип GG по сравнению с группой контроля (82 и 65% соответственно, $\chi^2=10,67$; $p=0,002$). Частота аллеля G полиморфного локуса -308G>A гена *TNF α* в группе больных ХЛЛ оказалась выше, чем в группе контроля (91 и 81% соответственно, $\chi^2=10,41$; $p=0,002$). Проведенный сравнительный анализ частот полиморфных вариантов локуса -248G>A гена *BAX* показал достоверные различия по генотипу GG, на долю которого в группе больных ХЛЛ приходилось 74,30%, а в группе контроля 46,30% ($\chi^2=16,25$; $p=0,001$) (см. табл. 2).

При анализе полиморфного локуса 309T>G гена *MDM2* установлено, что частота аллеля G в группе больных ХЛЛ составила 46%, в группе здоровых индивидов 37% ($\chi^2=4,14$; $p=0,042$; OR=1,47; 95% CI 1,03–2,11).

При сравнении частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса 936 C>T гена *VEGFA* в группе больных ХЛЛ и в контрольной группе достоверных различий выявлено не было.

Частоты встречаемости генотипа TT полиморфного локуса 773C>T гена *bFGF* была выше в группе контроля по сравнению с группой больных (40,65 против 56,44%, $\chi^2=4,92$; $p=0,027$). Напротив, аллель C чаще встречался в группе больных (35,00 против 25,25%, $\chi^2=4,48$; $p=0,03$).

Обсуждение. При исследовании механизмов такого сложного многостадийного процесса, как опухоль, мутациям генов отводится большая роль. Хотя изменение отдельного онкогена может вызывать предрасположенность к раку, для того чтобы опухоль развилась, необходимы последующие мутации, затрагивающие другие онкогены, в частности гены-супрессоры опухолей или гены, контролируемые про-

граммируемую клеточную смерть. Каждый из генов, принадлежащих к этим трем категориям, выполняет свою роль по разным механизмам. Вопрос о том, как они взаимодействуют в многоступенчатом процессе, приводящем в конечном счете к возникновению раковой клетки, и какова их роль в нормальных процессах жизнедеятельности, до конца не раскрыт.

Цитокин *TNF α* играет важную роль в защите организма от развития опухолевых процессов путем индукции апоптоза в трансформированных клетках. По данным литературы, транзигация гуанина на аденин в положении -308 промоторной области гена *TNF α* приводит к повышению промоторной активности и, как следствие, к повышению экспрессии гена [3]. Соответственно, наличие генотипа GG может обуславливать более низкую активность данного гена и приводить к развитию опухоли, что согласуется с данными, полученными в нашей работе, в частности, в отношении ХЛЛ.

Белок *MDM2* является онкогенным фактором, так как он непосредственно влияет на активацию главного регулятора супрессора опухолей p53. По литературным данным, аллель G полиморфного локуса 309T>G гена *MDM2* ассоциирован с повышенной экспрессией этого гена. Эти данные подтверждаются проведенными нами исследованиями, где аллель G был ассоциирован с повышенным риском развития ХЛЛ (OR=1,47; 95% CI 1,03–2,11) [4].

При связывании белка *BCL-2* с геном *BAX* образуется комплекс *BCL-2*: *BAX*, что сопровождается угнетением апоптоза, вследствие чего нарушение экспрессии данного гена может способствовать онкогенным трансформациям и развитию ХЛЛ. В результате проведенных исследований была обнаружена ассоциация генотипа GG (OR=3,35; 95% CI 1,87–5,97) и аллеля

G (OR=3,07; 95% CI 1,91–4,93) полиморфного локуса -248G>A гена BAX с риском развития ХЛЛ [6].

Также известно, что стволовые клетки функционируют в тесном контакте с кроветворным микроокружением, важным компонентом которого являются веретеновидные остеобласты, формирующие вместе с другими клетками функциональную нишу для покоящихся стволовых клеток [9]. Пролиферирующие стволовые клетки располагаются в синусах костного мозга и связаны с эндотелиальными клетками, экспрессирующими различные факторы роста. Одними из важнейших факторов регуляции роста и дифференцировки клеток эндотелия являются VEGFA и bFGF. Нарушение взаимодействия стволовых кроветворных клеток со своим микроокружением может приводить к патологическим изменениям пролиферации и дифференцировки стволовых клеток и, как следствие, к развитию ХЛЛ [10].

Заключение. Таким образом, в результате исследования были определены маркеры риска развития ХЛЛ: генотип GG полиморфного локуса -308G>A гена TNFA (OR=1,74), генотип GG и аллель G полиморфного локуса -248G>A гена BAX (OR=1,07; OR=1,80 соответственно), аллель G полиморфного локуса 309T>G гена MDM2 (OR=1,07), аллель C полиморфного локуса 773C>T гена bFGF (OR=1,57).

Библиографический список

1. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia / M.C. Di Bernardo, D. Crowther-Swanepoel, P. Broderick [et al.] // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. P. 1204–1215.
2. Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis / M.S. Linet, M.K. Schubauer-Berigan, D.D. Weisenburger [et al.] // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 139. P. 86–94.
3. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription / K.M. Kroeger, K.S. Carville, L.J. Abraham // *Mol. Immunol.* 1997. Vol. 34. P. 57–63.
4. A limited role for TP53 mutation in the transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma / A.J. Davies, A.M. Lee, C. Taylor [et al.] // *Leukemia.* 2005. Vol. 19. P. 65–70.
5. MDM2 SNP309 is associated with poor outcome in B-cell chronic lymphocytic leukemia / I. Gryshchenko, S. Hofbauer, M. Stoecher [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 252–259.

6. *Suneel S.* Mapping of the human BAX gene to chromosome 19q13.3 — q13.4 and isolation of a novel alternatively spliced transcript, BAX // *Genomics.* 1995. Vol. 26. P. 592–594.

7. Basic fibroblast growth factor positively regulates hematopoietic development / P. Faloon, E. Arentson, A. Kazarov [et al.] // *Development.* 2000. Vol. 127. P. 1931–1941.

8. *Mathew C.C.* The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in Molecular Biology* / ed. J.M. Walker. N. Y.; L.: Human Press, 1984. Vol. 2. P. 31–32.

9. Multiple sclerosis: the frequency of allelic forms of tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha / M. Mycko, W. Kowalski, M. Kwinkowski [et al.] // *J. Neuroimmunol.* 1998. Vol. 84. P. 198–206.

10. Role of Raf in vascular protection from distinct apoptotic stimuli / A. Alavi, J.D. Hood, R. Frausto // *Science.* 2003. Vol. 301. P. 94–100.

Translit

1. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia / M.C. Di Bernardo, D. Crowther-Swanepoel, P. Broderick [et al.] // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. P. 1204–1215.

2. Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis / M.S. Linet, M.K. Schubauer-Berigan, D.D. Weisenburger [et al.] // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 139. P. 86–94.

3. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription / K.M. Kroeger, K.S. Carville, L.J. Abraham // *Mol. Immunol.* 1997. Vol. 34. P. 57–63.

4. A limited role for TP53 mutation in the transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma / A.J. Davies, A.M. Lee, C. Taylor [et al.] // *Leukemia.* 2005. Vol. 19. P. 65–70.

5. MDM2 SNP309 is associated with poor outcome in B-cell chronic lymphocytic leukemia / I. Gryshchenko, S. Hofbauer, M. Stoecher [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 252–259.

6. *Suneel S.* Mapping of the human BAX gene to chromosome 19q13.3 — q13.4 and isolation of a novel alternatively spliced transcript, BAX // *Genomics.* 1995. Vol. 26. P. 592–594.

7. Basic fibroblast growth factor positively regulates hematopoietic development / P. Faloon, E. Arentson, A. Kazarov [et al.] // *Development.* 2000. Vol. 127. P. 1931–1941.

8. *Mathew C.C.* The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in Molecular Biology* / ed. J.M. Walker. N. Y.; L.: Human Press, 1984. Vol. 2. P. 31–32.

9. Multiple sclerosis: the frequency of allelic forms of tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha / M. Mycko, W. Kowalski, M. Kwinkowski [et al.] // *J. Neuroimmunol.* 1998. Vol. 84. P. 198–206.

10. Role of Raf in vascular protection from distinct apoptotic stimuli / A. Alavi, J.D. Hood, R. Frausto // *Science.* 2003. Vol. 301. P. 94–100.

УДК 616.12–008.64–005.4:616.155.194–008.6 (045)

Обзор

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ОБЗОР)

Т. Ю. Калюта — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **С. А. Суворова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, Минздравсоцразвития России, аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **Ю. Г. Шварц** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.

ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE (REVIEW)

T. Yu. Kaluta — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science*; **S. A. Suvorova** — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Post-graduate*; **Y. G. Shvarts** — *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 31.08.2011 г.

Дата принятия в печать — 08.12.2011 г.

Калюта Т. Ю., Суворова С. А., Шварц Ю. Г. Анемический синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011. Т. 7, № 4. С. 831–837.