

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(12)

2014 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012г.)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 26.09.14.
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 211 экз.
Усл. печ. л. 15. Уч.-изд. л. 14,3.
Зак. 1275.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ
РНИУП «Институт радиологии».
220112, г. Минск,
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

Главный редактор

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Бебяковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н.), А.Н. Лызииков (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Сытый (д.м.н., профессор, Минск), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНИЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbr.rcrm.by> e-mail: mbr@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и
экологии человека», 2014

№ 2(12)

2014

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Рожко, А.А. Чешик**
Заболееваемость лейкозами у лиц, пострадавших в результате радиационных аварий (обзор литературы) 6

Медико-биологические проблемы

- А.П. Будина, А.С. Соловьев**
Роль опухолевого супрессора ARF в активации селективной аутофагии 14

- Е.Л. Есис, И.А. Наумов**
Динамика заболеваемости органов репродуктивной системы женщин, осуществляющих производственную деятельность в условиях химического производства 21

- В.Н. Мартинков, А.Е. Силин, Э.А. Надыров, И.Б. Тропашко, А.А. Силина, С.М. Мартыненко**
Анализ мутаций в кодирующей области гена BRCA1 у пациенток с раком молочной железы из Гомельской области Беларуси 27

- Е.В. Марцинкевич, Т.М. Лукашенко**
Возможность применения соевого молока для коррекции нарушений микробиоценоза толстого кишечника крыс, вызванных употреблением глутамата натрия 34

- А.А. Печёнкин, А.А. Лызиков, С.А. Новиковская, Л.А. Мартемьянова**
Ультраструктурные изменения пластических материалов при включении в артериальное русло 39

- А.Е. Филюстин, А.М. Юрковский, А.А. Гончар**
Особенности дистрофических изменений тел поясничных позвонков в зависимости от их функционального предназначения 50

- Л.А. Чунихин, Д.Н. Дроздов**
Относительная эффективность контрмер по критерию накопленной дозы внутреннего облучения 55

Reviews and problem articles

- A. Razhko, A. Cheshik**
The incidence of leukemia in patients affected as a result of radiation accidents (review of literature)

Medical-biological problems

- A.P. Budina, A.S. Soloviev**
The role of ARF tumor suppressor in activation of selective autophagy

- E.L. Esis, I.A. Naumov**
Dynamics of incidence of reproductive system organs in women carrying out productive activity in chemical production

- V.N. Martinkov, A.E. Silin, E.A. Nadyrov, I.B. Tropashko, A.A. Silina, S.M. Martynenko**
The mutation analysis of the coding region of the BRCA1 gene in patients with breast cancer from Gomel region of Belarus

- E.V. Martsynkevich, T.M. Lukashenko**
Use of soy milk correcting microbiocenosis colon of rats caused by the use of monosodium glutamate

- A.A. Pechenkin, A.A. Lyzikov, S.A. Novikovskaya, L.A. Martemyanova**
Ultrastructural changes in the bloodstream vessels with plastic material

- A.E. Filyustsin, A.M. Yurkovskiy, A.A. Gontchar**
Features of degenerative changes of vertebral bodies of lumbar spine depending on their functional mission

- L. Chunikhin, D. Drozdov**
Countermeasures related effectivity upon accumulated internal doses criteria

Клиническая медицина**Clinical medicine**

Н.Н. Климкович, В.В. Смольникова, О.В. Красько, Ж.Н. Пугачева

Тирозинкиназный рецептор FLT3 при первичных миелодиспластических синдромах

62

N. Klimkovich, V. Smolnikova, O. Krasko, Zh. Pugacheva

FLT3 receptor tyrosine kinase in de novo myelodysplastic syndrome

А.Н. Куриленко, Т.В. Бобр, Ю.И. Рожко

Опыт применения нутрицевтика «Лютакс Амд плюс» у пациентов с начальной стадией возрастной макулярной дегенерации

69

A. Kurilenko, T. Bobr, Yu. Razhko

Experience of application of nutraceutical «Lutax AMD plus» in patients with initial stage of age-related macular degeneration

А.В. Куроедов, Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина, А.С. Басинский, Е.А. Блюм, А.Ю. Брежнев, Е.Н. Волков, И.Р. Газизова, А.Б. Галимова, О.В. Гапонько, В.В. Гарькавенко, А.М. Гетманова, В.В. Городничий, М.С. Горшкова, А.А. Гусаревич, С.В. Диордийчук, Д.А. Дорофеев, С.А. Жаворонков, П.Ч. Завадский, О.Г. Зверева, У.Р. Каримов, А.В. Кулик, С.Н. Ланин, Дж.Н. Ловпаче, И.А. Лоскутов, Е.В. Молчанова, В.Ю. Огородникова, О.Н. Онуфрийчук, С.Ю. Петров, Ю.И. Рожко, Т.А. Сиденко
Первичная открытоугольная глаукома: в каком возрасте пациента и при какой длительности заболевания может наступить слепота

74

A.V. Kuroyedov, R.V. Avdeev, A.S. Alexandrov, N.A. Bakunina, A.S. Basinsky, E.A. Blyum, A.Yu. Brezhnev, E.N. Volkov, I.R. Gazizova, A.B. Galimova, O.V. Gaponko, V.V. Garkavenko, A.M. Getmanova, V.V. Gorodnichy, M.S. Gorskova, A.A. Gusarevitch, S.V. Diordiychuk, D.A. Dorofeev, S.A. Zavoronkov, P.Ch. Zavadskiy, O.G. Zvereva, U.R. Karimov, A.V. Kulik, S.N. Lanin, Dzh.N. Lovpache, I.A. Loskutov, E.V. Molchanova, V.Yu. Ogorodnikova, O.N. Onufrichuk, S.Yu. Petrov, Yu.I. Razhko, T.A. Sidenko

Primary open-angle glaucoma: at what age and at what disease duration blindness can occur

О. С. Павлович, А. И. Розик, А.Г. Моренко
Электрическая активность коры головного мозга при восприятии акцентированных ритмических последовательностей и их мануальном воспроизведении у лиц с различным профилем асимметрии

85

O.S. Pavlovych, A.I. Rozik, A.G. Morenko

The electrical activity of the cerebral cortex in perception of accented rhythmic sequences and their manual reproduction in individuals with different profile asymmetry

Н.Н. Усова, Н.В. Галиновская, А.Н. Цуканов
Клинико-вегетативные взаимоотношения при инфаркте головного мозга

93

N.N. Usova, N.V. Halinouskaya, A.N. Tsukanov
Clinical vegetative interaction in cerebral infarction

И.Н. Мороз, Т.Г. Светлович

Анализ динамики показателей физического и психологического компонентов здоровья подопечных Службы сестер милосердия Белорусского общества Красного Креста при оказании медико-социальной помощи на дому

100

I. Moroz, T. Svetlovich

Analysis of the dynamics of the indicators of physical and psychological components of health of the beneficiaries of the Visiting Nurses Service of the Belarusian Red Cross in medical and social home care provision

М.Ю. Юркевич, Г.И. Иванчик, К.С. Комиссаров, М.М. Зафранская

Прогностическая значимость определения цитокинов у пациентов с идиопатической IgA-нефропатией

107

Обмен опытом

И.Р. Газизова, Р.М. Шафикова, А.А. Александров

Клинический случай лечения тяжелых офтальмологических осложнений синдрома Стивенса-Джонсона

113

Правила для авторов

118

M.Y. Yurkevich, H.I. Ivanchik, K.S. Komissarov, M.M. Zafranskaya

Prognostic significance of cytokines detection in idiopathic IgA-nephropathy

Experience exchange

I.R. Gazizova, R.M. Shafikova, A.A. Aleksandrov

Clinical case of treatment of heavy ophthalmic complications at Stevens-Johnson syndrome

ТИРОЗИНКИНАЗНЫЙ РЕЦЕПТОР FLT3 ПРИ ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

²УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск, Беларусь

³ГНУ «Объединенный институт проблем информатики
НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

⁴ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Изучена экспрессия рецепторов FLT3 бластными клетками костного мозга при первичных МДС и ОМЛ. Определен статистически значимо высокий уровень экспрессии FLT3 при ОМЛ по сравнению с группой первичных МДС. Проведен анализ соотношения экспрессии FLT3 и проапоптотического рецептора CD95 бластными клетками костного мозга при МДС. Установлено, что выраженность экспрессии FLT3 имеет значительные изменения в зависимости от варианта и характера прогрессирования первичных МДС. При вариантах МДС высокого риска уровень экспрессии FLT3 коррелирует с увеличением количества бластных клеток, пролиферативный потенциал которых возрастает с угнетением апоптотической активности. Уровень экспрессии рецептора FLT3 $\geq 60\%$ статистически значимо снижает кумулятивную вероятность выживания пациентов, что может быть использовано в качестве прогностического критерия при первичных МДС.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, рецептор FLT3, прогноз

Известно, что система передачи сигналов в клетке имеет очень сложную организацию и, несмотря на многочисленные исследования, информация по этому вопросу достаточно фрагментарна. Наиболее подробно из белков, вовлеченных в процесс регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, исследованы тирозин-специфические протеинкиназы, катализирующие перенос фосфата от АТФ на тирозиновый остаток специфических клеточных белков-мишеней. К этому семейству клеточных белков относится FLT3 (CD135), который представляет собой трансмембранный протеин. Его синтез кодируется одноименным геном, находящимся на длинном плече хромосомы 13 (13q12.2). Молекулу FLT3 можно условно разделить на две функциональные единицы: рецептор и внутриклеточный каталитический домен, связанные друг с другом трансмембранно. Рецепторная часть рас-

положена на клеточной мембране и состоит из пяти иммуноглобулиноподобных доменов, которые могут связываться с лигандом. Внутриклеточная часть складывается из юкстамембранного домена (JM) и двух каталитических тирозинкиназных доменов (TKD). Связывание с лигандом индуцирует димеризацию тирозинкиназных рецепторов, что приводит к аутофосфорилированию цитоплазматических доменов и нарастанию тирозинкиназной активности. Активация тирозинкиназы стимулирует множество путей дальнейшей передачи сигналов, которые влияют на синтез ДНК, деление клеток, рост, прогрессию, миграцию, дифференцировку и гибель клетки. Экспрессия FLT3-тирозинкиназы обнаруживается преимущественно на гемопоэтических клетках-предшественницах костного мозга, на лимфоцитах тимуса и лимфоузлов, в меньшей степени выраженности – на клетках плаценты, головного мозга, мозжечка и

половых клетках. FLT3 как представитель третьего класса семейства тирозинкиназ (наряду с рецепторами Kit, FMS и PDGF) играет важную роль в пролиферации и дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток [1]. Его мутации ведут к повреждению и дефектному восстановлению ДНК, повышенной клеточной пролиферации и резистентности к апоптозу. Подобные нарушения процесса рецепторной регуляции внутриклеточных структур являются основным звеном в патогенезе опухолевых заболеваний.

Впервые мутации гена FLT3 были обнаружены при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) в 1996 г. М. Nakaо и соавт. [2]. Последующие многочисленные исследования показали, что локализованы они в основном в двух функциональных доменах рецептора: JM и в активационной петле TKD [3, 4]. Внутренние тандемные дубликации FLT3 (FLT3/ITD), по данным разных исследователей, определяются при ОМЛ в 13,2-32% случаев [4, 5]. Со значительно меньшей частотой эта мутация обнаруживается при ОЛЛ, в основном с бифенотипическим иммунофенотипом, и абсолютно отсутствует при хроническом миелолейкозе, хроническом лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах и у здоровых доноров в клетках костного мозга и пуповинной крови. Во всех исследованиях у пациентов с FLT3/ITD были статистически значительно выше количество лейкоцитов и процент бластных клеток в крови и костном мозге, что подтверждает возможную роль FLT3 в пролиферации и выживании лейкозных бластных клеток [3, 6]. Хотя одновременно с этим фактом существует и значительная гетерогенность клинических исходов ОМЛ как в группе пациентов с наличием FLT3-ITD, так и с диким типом FLT3 [7]. Мутации в киназном домене FLT3 (FLT3/TKD) при ОМЛ встречаются значительно реже (6,4-7,7%), при этом в основном при М4 эозинофильном варианте и inv16, а также при М5b варианте ОМЛ [8].

При первичных миелодиспластических синдромах (МДС) мутации FLT3 об-

наруживаются достаточно редко (у 0,95-4% пациентов) [9, 10], в связи с чем определение прогностического потенциала этого параметра затруднительно. Информация различных исследователей в отношении прогностического значения мутаций FLT3 при МДС весьма противоречива. По данным одних авторов у пациентов с МДС наличие FLT3-ITD коррелирует с множественными хромосомными aberrациями, избыточным количеством бластов в костном мозге и неблагоприятным течением заболевания [10, 11]. По информации других исследователей обнаружение мутаций FLT3 не предсказывает неблагоприятный исход как МДС, так и хронического миеломоноцитарного лейкоза, хотя частота FLT3-ITD возрастает по мере прогрессирования заболевания и трансформации в острый лейкоз [9].

В этой связи, возможно, будет информативен анализ экспрессии FLT3 рецепторов на клетках костного мозга. Исследование экспрессии рецептора FLT3 на бластных клетках при гемобластозах показало её высокий уровень в 70-100% случаев ОМЛ и в 87-100% случаев острых лимфобластных лейкозов [12]. Экспрессия FLT3 не была обнаружена на клетках крови и костного мозга при хроническом миелолейкозе, но при этом наблюдалось очень высокое количество рецепторов во время бластного криза независимо от его иммунологического варианта [13]. Тот факт, что уровень экспрессии FLT3 бластными клетками миелоидной, В- и Т-лимфоидных лейкоэмических линий значительно превосходит уровень экспрессии клетками нормального костного мозга, позволил предположить, что экспрессия FLT3 может играть роль в пролиферации и выживании лейкоэмических клеток. Также при ОМЛ обнаружена зависимость между количеством FLT3 рецепторов и цитогенетическими аномалиями: прямая с MLL aberrациями и обратная с inv(16). При этом степень экспрессии FLT3 значительно коррелировала с ответом на индукционную и постиндукционную терапию и абсолютно не была свя-

зана с наличием FLT3/ITD [14]. При первичных МДС данные по изучению степени экспрессии FLT3 на клетках костного мозга практически отсутствуют.

Целью работы явилось изучение экспрессии рецепторов FLT3 бластными клетками костного мозга при первичных МДС для оценки прогностического потенциала и установления связи с прогрессированием заболевания.

Материал и методы исследования

В настоящем исследовании анализ экспрессии рецепторов FLT3 на клетках костного мозга проведен у 60 пациентов с первичными МДС и 24 пациентов с ОМЛ (группа сравнения), находившихся на лечении в отделениях гематологии УЗ «9 городская клиническая больница» (г. Минск) и ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель). Материалом исследования служили клетки костного мозга. Забор костного мозга осуществлялся после подписания пациентом формы информированного согласия на участие в исследовании. Экспрессию рецепторов FLT3 на клетках костного мозга определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре FACSCantoII (Becton Dickinson, США), оснащенный тремя лазерами (488 нм, 633 нм, 405 нм), с помощью набора моноклональных антител FLT3 (CD135), R&DSystems (США). В статистическом анализе результаты измерений количественных переменных исследования представлены медианой и размахом (медиана (мин...макс)), категориальных переменных – количеством и процентами от численности группы (n (%)). Анализ данных выживаемости проводился на основе оценки Каплан-Майера. Данные по выживаемости представлены процентом выживших и стандартной ошибкой. Для установления различий по выживаемости в группах использовался лог-ранговый критерий. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты и рисунки выполнены в статистическом пакете R версия 3.0.1. [15].

Результаты исследования

В результате исследования определен статистически значимо высокий уровень экспрессии FLT3 при ОМЛ по сравнению с группой первичных МДС (80,6 (7,24...98,5) и 49,05 (0,7...97)% соответственно, $p=0,002$) (рисунок 1). При этом установлена высокая вариабельность экспрессии FLT3 при различных вариантах МДС. Так, наименьшее количество рецепторов зарегистрировано при вариантах RA и 5q-синдром (11,5 (0,7...76)%). По сравнению с этими вариантами у пациентов с RCMD и RAEB уровень экспрессии FLT3 был статистически значимо выше (52 (4,5...91,5)% и 62 (1,4...97)% соответственно) (рисунок 1).

Для принятия клинического решения варианты МДС условно распределяются по степени риска с учетом количества бластных клеток костного мозга согласно классификации ВОЗ (2008). Анализ экспрессии FLT3 в зависимости от количества бластных клеток в костном мозге выявил значительные различия между низкой и высокой группами риска. Так, варианты МДС низкого риска с количеством бластов до 5% характеризовали 22,8 (0,7...91,5)% клеток с экспрессией рецепторов FLT3. В то время как при вариантах МДС с количеством бла-

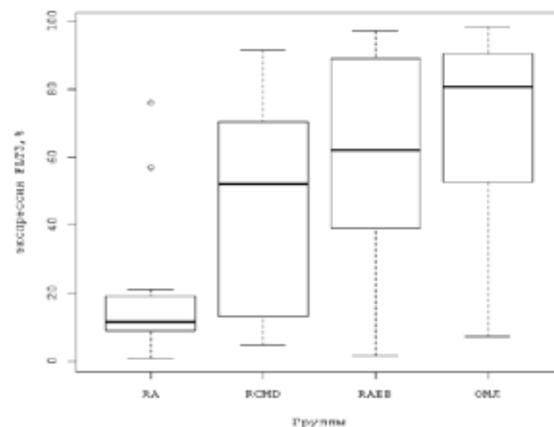


Рисунок 1 – Экспрессия FLT3 на клетках костного мозга при первичных миелодиспластических синдромах и острых миелобластных лейкозах

стов 5-9% экспрессия FLT3 составила 51,1 (1,4...94,0)%, а при вариантах с количеством бластов $\geq 10\%$ – 76,0 (14,3...97,0)%. Таким образом, при увеличении количества бластных клеток в костном мозге и прогрессировании первичных МДС повышается выраженность экспрессии FLT3.

Анализ выживаемости пациентов с МДС в зависимости от экспрессии FLT3 показал, что высокий уровень данного рецептора ($\geq 60\%$) статистически значимо снижает кумулятивную вероятность сохранения жизни (рисунок 2). Так, при экспрессии FLT3 бластными клетками костного мозга до 60% трехлетняя выживаемость составляет 58,7 (11,2)%. В группе с уровнем экспрессии FLT3 бластными клетками костного мозга $\geq 60\%$ половина пациентов имеют показатель общей выживаемости в пределах одного года, а максимальное зафиксированное значение продолжительности жизни достигает 18 мес. (рисунок 2).

Современные данные о генезе МДС позволяют предположить мозаичный характер кроветворения, когда гемопоэз представлен как генетически нестабильным клоном, так и нормальными кроветворными элементами. При этом большой

интерес вызывает изучение механизмов и проявлений прогрессирования нестабильного клона, а также конкурирующих отношений между злокачественными и нормальными клеточными элементами. На сегодняшний день предполагают участие повышенного апоптоза в ограничении опухолевой прогрессии при МДС. Это положение послужило основанием для исследования взаимодействия процессов пролиферации и апоптоза у пациентов с первичными МДС. Анализ соотношения уровня экспрессии FLT3 и проапоптотического рецептора CD95 бластными клетками костного мозга позволил выделить три клеточных кластера (рисунок 3). Практически у всех пациентов при уровне экспрессии CD95 $>40\%$ количество рецепторов FLT3 не превышает 60%. Подобное соотношение выраженности экспрессии CD95 и FLT3 указывает на разнонаправленность процессов апоптоза и пролиферации в костном мозге при МДС. В группе пациентов с экспрессией CD95 $\leq 40\%$ уровень экспрессии FLT3 значительно варьирует. При сохранении соотношения, когда экспрессия FLT3 составляет до 60% при уровне экспрес-

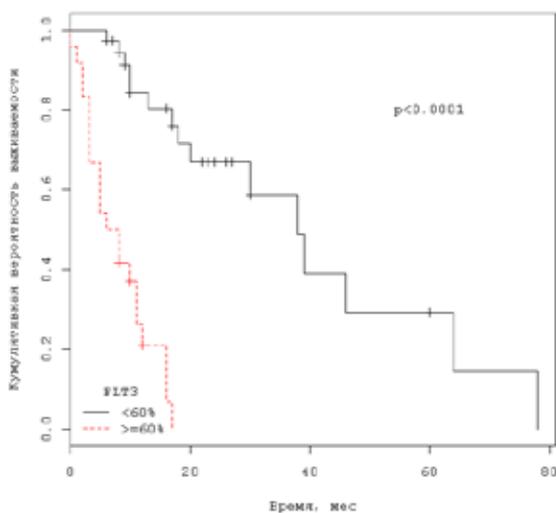


Рисунок 2 – Общая выживаемость пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами в зависимости от уровня экспрессии FLT3

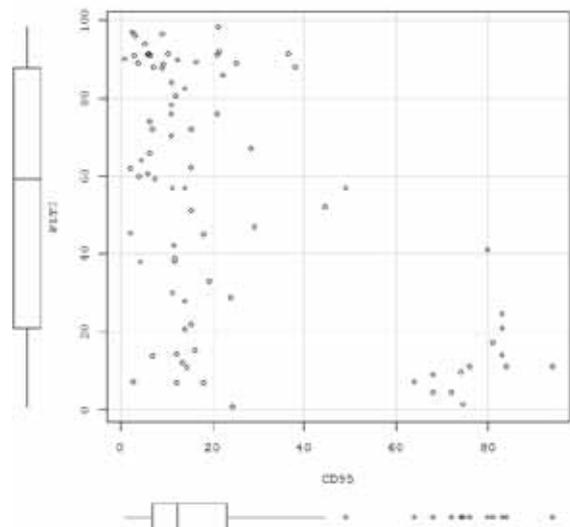


Рисунок 3 – Соотношение уровня экспрессии рецепторов CD95 и FLT3 бластными клетками костного мозга у пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами

сии CD95 >40%, летальный исход отмечен в 25% случаев (16/4), медиана выживаемости составляет 25 (9...78) месяцев. При этом трансформация в острый лейкоз произошла у 31,2% (16/5) пациентов в течение 24,5 (2...78) месяцев. Однако с угнетением апоптотической активности пролиферативный потенциал бластных клеток костного мозга возрастает. И в группе пациентов, имеющих уровень экспрессии FLT3 $\geq 60\%$ при экспрессии CD95 $\leq 40\%$, регистрируется наиболее неблагоприятное течение заболевания: летальность 87,5% (24/21), трансформация в острый лейкоз 54,2% (24/13) в течение 3 (2...16) месяцев и медиана выживаемости всего 7 (1...17) месяцев. Среди пациентов со сниженной активностью процессов апоптоза (CD95 $\leq 40\%$), но уровнем экспрессии FLT3 еще не превышающем 60%, летальный исход составляет 55% случаев (20/11), средняя длительность периода до трансформации – 8 (2...46) месяцев с частотой наступления события 75% (20/15), а медиана выживаемости – 10 (6...46) месяцев.

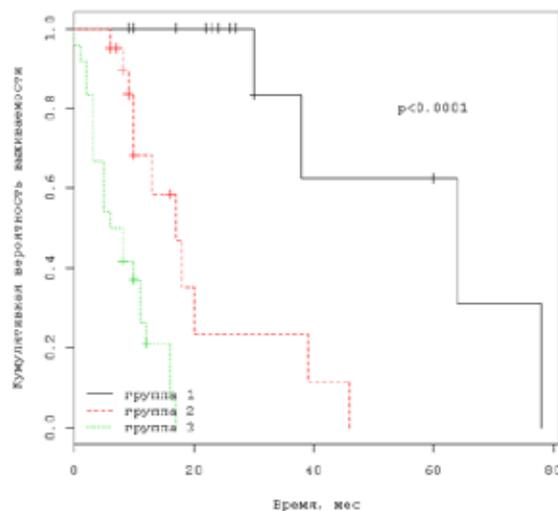
Анализ выживаемости пациентов с МДС в зависимости от соотношения выраженности экспрессии FLT3 и CD95 бластными клетками костного мозга показал статистически значимую низкую кумулятивную вероятность выживания в группе с высокой экспрессией FLT3 ($\geq 60\%$) и низкой CD95 ($\leq 40\%$), где 50% пациентов имеют продолжительность жизни менее 12 месяцев. При этом максимальное значение продолжительности жизни составляет 18 мес. По сравнению с этой группой у пациентов, имеющих уровень экспрессии CD95 более 40% и FLT3 <60%, и у пациентов, имеющих количество клеток с рецепторами CD95 $\leq 40\%$ и FLT3 <60%, показатели общей выживаемости статистически значимо выше. Так, трехлетняя выживаемость в группе с уровнем экспрессии CD95 более 40% и FLT3 <60% составляет 83,3 (15,2) % и 23,4 (14,0) % в группе уровнем экспрессии CD95 $\leq 40\%$ и FLT3 <60% (рисунок 4).

Такое сочетание разнонаправленности уровня экспрессии рецепторов FLT3

($\geq 60\%$) и CD95 ($\leq 40\%$) на бластных клетках костного мозга при МДС является отражением патологических процессов, характеризующих прогрессирование заболевания. При МДС высокая апоптотическая активность служит фактором, ограничивающим клоновую прогрессию. Угнетение процессов апоптоза сопровождается потерей контроля над клеточным циклом и процессами пролиферации, что ведет к экспансии патологического клона. То есть, при МДС процесс клеточной клоновой пролиферации нарастает с угасанием апоптотической активности, что является весьма неблагоприятным прогнозом относительно выживаемости.

Заключение

Исследование экспрессии FLT3 бластными клетками костного мозга показало статистически значимо высокий процент клеток, имеющих тирозинкиназные рецепторы, при ОМЛ по сравнению с группой



группа 1 - степень экспрессии CD95 >40%, FLT3 <60%
 группа 2 - степень экспрессии CD95 $\leq 40\%$, FLT3 <60%
 группа 3 - степень экспрессии CD95 $\leq 40\%$, FLT3 $\geq 60\%$

Рисунок 4 – Общая выживаемость пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами в зависимости от соотношения уровня экспрессии FLT3 и CD95 бластными клетками костного мозга

первичных МДС. При этом выраженность экспрессии FLT3 при МДС весьма неоднородна и имеет значительные изменения в зависимости от варианта и характера прогрессирования. Уровень экспрессии тирозинкиназного рецептора FLT3 повышается при увеличении количества бластных клеток в костном мозге и прогрессировании первичных МДС. Анализ соотношения уровня экспрессии FLT3 и проапоптотического рецептора CD95 бластными клетками костного мозга показывает разнонаправленность процессов апоптоза и пролиферации в костном мозге при МДС. Угнетение апоптотической активности сопровождается возрастанием пролиферативного потенциала бластных клеток. Тот факт, что высокий уровень экспрессии рецептора FLT3 ($\geq 60\%$) статистически значимо снижает выживаемость пациентов, можно использовать для определения прогностических критериев прогрессирования первичных МДС. Наличие уровня экспрессии FLT3 бластными клетками костного мозга 60% и выше в сочетании со снижением экспрессии CD95 менее 40% служит неблагоприятным прогностическим фактором, резко ограничивающим вероятность выживания при МДС

Библиографический список

1. Structural basis for stem cell factor-KIT signaling and activation of class III receptor tyrosine kinases / H. Liu [et al.] // *EMBO J.* – 2007. – Vol. 26. – P. 891-901.
2. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia / M. Nakao [et al.] // *Leukemia.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1911-1918.
3. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: Association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis / Ch. Thiede [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 4326-4335.
4. FLT3 mutation and leukemia / P.D. Kottaridis [et al.] // *Br J Haematol.* – 2003. – Vol. 122. – P. 523-538.
5. Gene mutations, epigenetic dysregulation, and personalized therapy in myeloid neoplasia: Are we there yet? / O. Odenike [et al.] // *Semin Oncol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 196-214.
6. FLT3-ITD up-regulates MCL-1 to promote survival of stem cells in acute myeloid leukemia via FLT3-ITD-specific STAT5 activation / G. Yoshimoto [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 114. – P. 5034-5043.
7. Functional pathway analysis using SCNP of FLT3 receptor pathway deregulation in AML provides prognostic information independent from mutational status / A. Cesano [et al.] // *PLoS ONE.* 2013. – Vol. 8(2): e56714. doi:10.1371/journal.pone.0056714
8. Point mutations of the FLT3-receptor tyrosine kinase in patients with acute myeloid leukemia – results of an intergroup analysis of the AML CG study and the AML96 study of the SHG / Ch. Thiede [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – P. 606a, abstr. 2237
9. FLT3 mutations in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia / N.Daver [et al.] // *Am J Hematol.* – 2013. – Vol. 88. – P. 56-59.
10. Изучение мутаций генов FLT3 и NPM1 у больных миелодиспластическим синдромом и смешанными миелоидными заболеваниями / С.В. Грицаев [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2010. – № 6. – С. 671-676.
11. Internal tandem duplication of *fms*-like tyrosine kinase 3 is associated with poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome / L.Y. Shih [et al.] // *Cancer.* – 2004. – Vol. 101. – P. 989-998.
12. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia / M. Nakao [et al.] // *Leuk: Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund UK.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1911-1918.
13. Expression of the FMS/KIT-like gene FLT3 in human acute leukemias of the myeloid and lymphoid lineages / F. Birg [et al.] // *Blood.* – 1992. – Vol. 80. – P. 2584-2593.
14. Disease characteristics and prognostic implications of cell surface FLT3 Receptor (CD135) expression in pediatric acute myeloid leukemia – A Report from Children's Oncology Group / K. Tarlock [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 122, № 21. – P. 2609.

15. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing / R Core Team // Vienna, Austria. – 2013. – Available at: <http://www.R-project.org/>.

N. Klimkovich, V. Smolnikova, O. Krasko, Zh. Pugacheva

**FLT3 RECEPTOR TYROSINE KINASE IN DE NOVO
MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME**

We have investigated the expression of FLT3 receptor on bone marrow blast cells in de novo MDS and AML. We have defined a higher level of FLT3 expression in AML compared with MDS. We analyzed the ratio of the degree of expression FLT3 and CD95 receptors on bone marrow blasts in MDS. We found that the degree of FLT3 expression is changing depending on the variant and the MDS progression. When high-risk MDS variants FLT3 expression correlates with the number of blasts, their proliferative potential increases with decreasing of activity apoptosis. FLT3 receptor expression $\geq 60\%$ significantly reduces the overall survival of patients and can be used as a prognostic factor in MDS.

Keywords: *myelodysplastic syndromes, receptor FLT3, prognosis*

Поступила 30.06.2014