

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© БЕРЕЗИНА О.В., ПОСПЕЛОВА Т.И. – 2018
УДК: 616-006.444-07-08

ГЕНЫ МЕТАБОЛИЗМА ФОЛАТОВ ПРИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

Березина О.В.^{1,2}, Поспелова Т.И.^{1,2}
(¹Новосибирский государственный медицинский университет;
²Городская клиническая больница №2, г. Новосибирск)

Резюме. Однонуклеотидные замены (SNPs) в генах метаболизма фолатов приводят к снижению активности и стабильности соответствующих ферментов и могут нарушать функционирование системы эпигенетической регуляции, что ведет к aberrантному метилированию нуклеиновых кислот, и, как следствие, инициации онкогенеза и опухолевой прогрессии. Исследования SNPs при отдельных вариантах диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) единичны. В настоящей работе исследовано влияние SNPs в генах метаболизма фолатов (rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*, rs2236225 гена *MTHFD1*, rs1979277 гена *SHMT1*) на предрасположенность к развитию иммунобластного варианта ДВККЛ. Rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*, rs1979277 гена *SHMT1* не ассоциированы с риском развития ДВККЛ. Дикий G-аллель rs2236225 гена *MTHFD1* ассоциирован с увеличением (OR=2,3 С.И. [1.517-3.584, p<0,0008], а редкий А-аллель – со снижением риска развития иммунобластной ДВККЛ (OR=0,429 С.И. [0.279-0.659], p<0,0008). Rs2236225 гена *MTHFD1* требует дальнейшего изучения у пациентов с ДВККЛ.

Ключевые слова: SNP; генетический полиморфизм; диффузная В-крупноклеточная лимфома; *MTR*; *MTHFR*; *MTRR*; *MTHFD1*; *SHMT1*; фолат; лимфома; предрасположенность.

FOLATE-METABOLIZING GENES IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Berezina O.V.^{1,2}, Pospelova T.I.^{1,2}
(¹Novosibirsk State Medical University;
²Municipal Clinical Hospital №2, Novosibirsk)

Summary. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in folate-metabolising genes lead to a decrease in the activity and stability of the corresponding enzymes and can disrupt the functioning of the epigenetic regulation system, which leads to aberrant nucleic acid methylation and, as a result, oncogenesis and tumor progression initiation. The studies of SNPs in selected variants of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) are rare. In the present study we investigated the role of SNPs in folate-metabolising genes (rs1801133 and rs1801131 *MTHFR*, rs1805087 *MTR*, rs1801394 *MTRR*, rs2236225 *MTHFD1*, rs1979277 *SHMT1*) in susceptibility to the immunoblastic variant of DLBCL. Rs1801133 and rs1801131 *MTHFR*, rs1805087 *MTR*, rs1801394 *MTRR*, rs1979277 *SHMT1* are not associated with the risk of DLBCL. The wild G allele of the rs2236225 *MTHFD1* is associated with an increase (OR = 2,3 CI [1.517-3.584, p <0.0008], and the rare A allele is associated with a reduced risk of an immunoblastic DLBCL (OR = 0.429 CI [0.279-0.659], p <0,0008). The rs2236225 *MTHFD1* gene requires further study in patients with DLBCL.

Key words: SNP; genetic polymorphism; DLBCL; *MTR*; *MTHFR*; *MTRR*; *MTHFD1*; *SHMT1*; folate; lymphoma; susceptibility.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) относится к агрессивным неходжкинским злокачественным лимфомам (НХЗЛ) и характеризуется морфологическим, молекулярным и клиническим разнообразием [11].

Изучение биологии ДВККЛ позволило выделить прогностически различные субтипы опухоли по профилю экспрессии генов (ABC- и GCB-варианты, первичная медиастинальная ДВККЛ), однако остается большое количество случаев заболевания, которые могут быть биологически гетерогенны, но в настоящее время критерии для их подразделения на подтипы остаются не ясными.

Наиболее частыми молекулярными событиями при ДВККЛ являются хромосомные транслокации, приводящие к реаранжировке генов (*BCL2*, *BCL6*, *MYC*), мутации, связанные с изменением числа копий гена (делеции, инсерции), рекуррентные мутации (*TP53* и др.) [14]. Кроме указанных соматических мутаций в нескольких

крупных исследованиях показана роль врожденных генетических полиморфизмов – однонуклеотидных замен (SNPs) в формировании предрасположенности к развитию ДВККЛ, а также их влияние на прогноз заболевания [3;5;13].

Однонуклеотидные замены в генах метаболизма фолатов (фолатного цикла), приводя к нарушению активности и стабильности соответствующих ферментов, могут нарушать функционирование системы эпигенетической регуляции, что ведет к aberrантному метилированию нуклеиновых кислот, и, как следствие, инициации

Таблица 1
Полиморфные локусы в генах метаболизма фолатов, выбранные для анализа

Ген	reference SNP	SNP	Эффект SNP
<i>MTHFR</i> (метилентетрагидрофолатредуктаза)	rs1801133	C677T (Ala222Val)	снижение активности белка
	rs1801131	A1298C (Glu429Ala)	снижение активности белка
<i>MTR</i> (метионинсинтаза)	rs1805087	A2756G (Asp919Gly)	снижение активности белка
<i>MTRR</i> (метионинсинтазаредуктаза)	rs1801394	A66G (Ile22Met)	снижение активности белка
<i>MTHFD1</i> (метилентетрагидрофолатдегидрогеназа)	rs2236225	G1958A (Arg653Gln)	снижение термостабильности и метаболической активности белка
<i>SHMT1</i> (серингидроксиметилтрансфераза)	rs1979277	C1420T (Leu435Phe)	снижение активности белка

онкогенеза и опухолевой прогрессии [7;8;12].

В связи с вышесказанным, является актуальным исследование функционально значимых SNPs в генах метаболизма фолатов у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (табл. 1).

Учитывая возможные различия в распределении аллелей и генотипов между различными субтипами ДВККЛ, целью работы было исследование роли однонуклеотидных замен rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*, rs2236225 гена *MTHFD1*, rs1979277 гена *SHMT1* в формировании предрасположенности к развитию иммунобластного варианта диффузной-В-крупноклеточной лимфомы.

Материалы и методы

Выборки. Группу обследованных составили 54 больных (29 мужчин и 25 женщин; средний возраст 49,1±12,3 года) гематологического отделения Городской клинической больницы №2 г. Новосибирска с иммунобластным вариантом диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Диагностика и лечение ДВККЛ проводилось согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [4]. Морфологический вариант ДВККЛ оценивался согласно классификации лимфоидных неоплазий ВОЗ 2016 года [14].

Контрольную группу составили 549 доноров Новосибирского центра крови, средний возраст обследованных 33,0±11,01 лет.

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями этического комитета.

Генотипирование проводилось в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (зав. лабораторией к.м.н. М.Л. Филипенко).

ДНК выделяли из венозной крови с использованием классического метода фенол-хлороформной экстракции.

Определение rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*, rs1979277 гена *SHMT1* проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan. Определение rs2236225 гена *MTHFD1* осуществлялось методом ПЦР-ПДРФ анализа. Последовательности праймеров и зондов, условия проведения реакции изложены в [16;17].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel 2007, STATISTIKA, версия 6.0, DeFinetti (<https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Частоты встречаемости аллелей и генотипов однонуклеотидных замен в генах фолатного цикла в выборке больных ДВККЛ сравнивали с таковыми в группе контроля. Значимость различий оценивалась с помощью критерия χ^2 . В случае, если абсолютные частоты более 20% признаков в группе не превышали 5, использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Соответствие контрольной выборки равновесию Харди-Вайнберга также проверяли с помощью критерия χ^2 . Для оценки величины относительного риска использовали отноше-

ние шансов (OR) с его доверительным интервалом (С.И.) при уровне доверия 95%. При оценке количественных признаков использовали вычисление средней арифметической (M) и ее ошибки (m).

Результаты и обсуждение

При анализе частот аллелей и генотипов исследуемых SNPs в генах метаболизма фолатов в контрольной группе выполняется закон Харди-Вайнберга, что является необходимым условием для проведения исследования. В группе пациентов с ДВККЛ также не выявлено отклонений от закона Харди-Вайнберга для всех полиморфных локусов (табл. 2).

В настоящем исследовании для rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*, rs1979277 гена *SHMT1* не выявлено статистически зна-

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов полиморфных локусов в генах метаболизма фолатов в группе пациентов с ДВККЛ и контрольной группе. Ассоциация исследуемых SNPs с риском развития ДВККЛ

	Генотипы			Аллели		p**
	n* (%)	n* (%)	n* (%)	n* (%)	n* (%)	
<i>MTHFR</i> rs1801133						
	CC	CT	TT	C	T	p**
Контроль (487)	243 (50)	198 (41)	46 (9)	684 (70)	290 (30)	0.52
Больные (54)	27 (50)	23 (43)	4 (8)	76 (70)	32 (30)	0.76
OR	0.783	1.045	1.278	0.950	1.053	
CI	0.261-2.342	0.581-1.880	0.427-3.825	0.612-1.473	0.679-1.633	
p	0.66	0.88	0.66	0.82	0.82	
<i>MTHFR</i> rs1801131						
	AA	AC	CC	A	C	p**
Контроль (503)	232 (46)	215 (43)	56 (11)	679 (67)	327 (33)	0.54
Больные (54)	23 (43)	22 (40)	9 (17)	68 (63)	40 (37)	0.38
OR	1.621	1.032	0.617	1.221	0.819	
CI	0.711-3.696	0.559-1.906	0.271-1.406	0.809-1.845	0.542-1.236	
p	0.25	0.92	0.25	0.34	0.34	
<i>MTR</i> rs1805087						
	AA	AG	GG	A	G	p**
Контроль (456)	297 (65)	139 (30)	20 (5)	733 (80)	179 (20)	0.47
Больные (54)	35 (65)	17 (31)	2 (4)	87 (81)	21 (19)	0.97
OR	0.849	1.038	1.178	0.988	1.012	
CI	0.190-3.785	0.562-1.917	0.264-5.256	0.597-1.636	0.611-1.674	
p	0.83	0.91	0.83	0.96	0.96	
<i>MTRR</i> rs1801394						
	AA	AG	GG	A	G	p**
Контроль (518)	97 (19)	259 (50)	162 (31)	453 (44)	583 (56)	0.79
Больные (54)	14 (25)	25 (47)	15 (28)	53 (49)	55 (51)	0.59
OR	0.642	0.669	1.559	0.806	1.240	
CI	0.297-1.386	0.334-1.340	0.721-3.369	0.542-1.199	0.834-1.844	
p	0.26	0.25	0.26	0.29	0.29	
<i>MTHFD1</i> rs2236225						
	GG	GA	AA	G	A	p**
Контроль (539)	141 (26)	262 (49)	136 (25)	544 (50,5)	534 (49,5)	0.52
Больные (54)	27 (50)	22 (41)	5 (9)	76 (70)	32 (30)	0.86
OR	5.2	0.439	0.192	2.3	0.429	
CI	1.949-13.92	0.241-0.798	0.072-0.513	1.517-3.584	0.279-0.659	
p	0.003	0.006	0.003	0.0008	0.0008	
<i>SHMT1</i> rs1979277						
	CC	CT	TT	C	T	p**
Контроль (539)	231 (46)	227 (45)	46 (9)	689 (68)	319 (32)	0.41
Больные (54)	26 (50)	19 (37)	7 (13)	71 (68)	33 (32)	0.33
OR	1.352	0.744	0.740	1.004	0.996	
CI	0.554-3.301	0.400-1.381	0.303-1.806	0.651-1.549	0.646-1.537	
p	0.506	0.347	0.506	0.986	0.986	

Примечания: *n – абсолютное число больных; **p – p-значение закона Харди-Вайнберга для контрольной группы и группы больных с ДВККЛ.

чимых различий в частоте аллелей и генотипов между группой контроля и больными ДВККЛ, что свидетельствует об отсутствии ассоциации между данными SNPs с риском развития иммунобластного варианта диффузной-В-крупноклеточной лимфомы (табл. 2). В настоящее время проведено достаточно большое количество зарубежных исследований, посвященных роли вышеуказанных SNPs в развитии неходжкинских зло-

качественных лимфом. Мета-анализ, опубликованный Weiner A. и соавт. (2011), показал наличие статистически значимой ассоциации с риском развития НХЗЛ только для rs1805087 гена *MTR* [16]. В данное исследование были включены результаты генотипирования SNPs в генах метаболизма фолатов у больных с НХЗЛ г. Новосибирска без разделения группы на подтипы. Работы, посвященные исследованию SNPs в генах метаболизма фолатов при различных вариантах ДВККЛ, единичны, что не позволяет провести мета-анализ данных для усиления статистической мощности исследования.

Rs2236225 гена *MTHFD1* является наименее изученным при онкологической патологии из всех выбранных для анализа полиморфных локусов. В настоящем исследовании для данного SNP выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов между больными ДВККЛ и группой контроля (табл. 2).

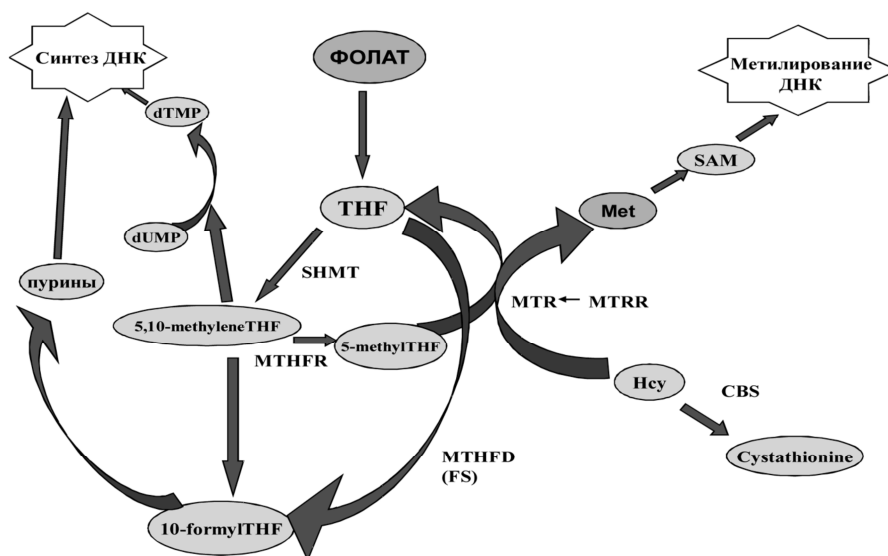


Рис. 1. (адаптировано из [17]) Фолатный цикл: dTMP – тимидин; dUMP – уридин; THF – тетрагидрофолат; 5,10-methyleneTHF – 5,10-метилентетрагидрофолат; 5-methylTHF – 5-метилтетрагидрофолат; 10-formylTHF – 10-формилтетрагидрофолат; Met – метионин; Hcy – гомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин; MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза; SHMT – серилгидроксиметилтрансфераза; MTHFD – метилентетрагидрофолатдегидрогеназа; MTR – метионинсинтаза; MTRR – редуктаза метионинсинтазы; SHMT – серингидроксиметилтрансфераза; CBS – цистатионин-β-синтаза; Cystathionine – цистатионин.

Выявленные различия позволяют оценить риск развития данной группы неоплазий в зависимости от носительства того или иного генотипа rs2236225 гена *MTHFD1*. Обнаружена сильная ассоциация редкого 1958A-аллеля со сниженным риском развития ДВККЛ (OR=0,429 С.И. [0.279-0.659], $p < 0,0008$). Носительство гомозиготного GG-генотипа увеличивает риск развития иммунобластного варианта ДВККЛ в 5,2 раза (OR=5,209 С.И. [1.949-13.918], $p < 0,003$), в то время как негативное действие дикого G-аллеля нивелируется в гетерозиготном GA-генотипе (OR=0,439 С.И. [0.241-0.798], $p < 0,006$).

Koutros S. и соавт. (2007) провели исследование влияния субстратов системы метаболизма фолатов (витамины B2, B6, B12, метионин и фолиевая кислота) на пред-

расположенность к развитию НХЗЛ и показали более низкие риски возникновения НХЗЛ, связанные с увеличением потребления фолиевой кислоты и метионина. Такой протективный эффект фолата был более выражен в группе диффузной-V-крупноклеточной лимфомы [9]. Объяснением полученным данным может служить то, что rs2236225 гена *MTHFD1* приводит к уменьшению термостабильности и метаболической активности фермента *MTHFD1* [6].

Субстратом данного фермента является тетрагидрофолат (ТГФ). Накопление ТГФ вызывает повышение концентрации 5,10-метилентетрагидрофолата, что, в свою очередь, может увеличивать эффективность синтеза тимидилата и метилирования ДНК и препятствовать злокачественной трансформации (рис. 1). Протективный эффект rs2236225 гена *MTHFD1* был также продемонстрирован и при других видах опухоли [10].

Таким образом, изучение молекулярных маркеров, направленных на раннюю диагностику, оценку прогноза опухолевых заболеваний лежит в основе предиктивной медицины. Оценка риска развития заболевания является первой ступенью в поиске новых молекулярно-генетических предикторов, которые могут использоваться в диагностике НХЗЛ. Настоящее исследование выявило ассоциацию rs2236225 гена *MTHFD1* с риском возникновения иммунобластного варианта диффузной-V-крупноклеточной лимфомы, что позволяет рассматривать его в качестве возможного маркера для включения в панель SNPs, вклад которых в развитие и прогноз неходжкинских злокачественных лимфом у жителей Западно-Сибирского региона был показан ранее [1;2;15]. В следующем планируется продолжить исследование на большем объеме выборки, а также при других морфологических и молекулярных вариантах ДВККЛ с оценкой биохимических механизмов, определяющих действие

SNPs в генах метаболизма фолатов на лимфоогенез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы разработали концепцию и дизайн исследования, написали рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 15.02.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Березина О.В., Поспелова Т.И., Овчинников В.С. и др. Полиморфизм глутатион-S-трансфераз m1 и t1 (GSTM1 и GSTT1) у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Сибирский научный медицинский журнал. 2013. Т. 33. №1. С.40-46. URL: http://sibmed.net/article.php?lang=rus&id_article=178
- Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма Arg399Gln гена репарации ДНК

XRCC1 с риском развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности // Гематология и трансфузиология. 2013. Т. 58. №1. С.10-14. URL: <http://www.medlit.ru/journal/857>

- Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Результаты комплексного анализа статуса гена TP53 у больных диффузной V-крупноклеточной лимфомой // Гематология и трансфузиология. 2016. Т.61. №3. С.138-143.

URL: <http://www.medlit.ru/journalsview/haemathology/view/journal/2016/issue-3/>

4. Поддубная И. В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Буки-Веди, 2016. 324 с. URL: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf

5. Cerhan J.R., Berndt S.I., Vijai J., Ghesquières H., et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma // Nat Genet. Vol. 46. №11. P.1233-1238. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213349/>

6. Christensen K.E., Deng L., Bahous R.H. MTHFD1 formyltetrahydrofolate synthetase deficiency, a model for the MTHFD1 R653Q variant, leads to congenital heart defects in mice // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2015. Vol. 103. №12. P.1031-1038. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26408344>

7. Esteller M. Relevance of DNA methylation in the management of cancer // Lancet Oncol. 2003. №4. P.351-358. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12788407>

8. Galim O., Herman J.G., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetics in hematopoietic malignancies // Blood Rev. 2006. Vol. 20. № 1. P.1-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426940>

9. Koutros S., Zhang Y., Zhu Y., et al. Nutrients contributing to one-carbon metabolism and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes // American Journal of Epidemiology. 2008. Vol. 167. №3. P.287-294. URL: <https://academic.oup.com/aje/article/167/3/287/132137>

10. Liu H., Jin G., Wang H., et al. Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes and lung cancer risk: a case-control study in Chinese population // Lung Cancer. 2008.

Vol. 61. №1. P.21-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18221821>

11. Nogai H., Dörken B., Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma // J. Clin. Oncol. 2011. №29. P.1803-1811. URL: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2010.33.3252>

12. Shakhovich R., Melnick A. Epigenetics and B-cell lymphoma // Curr. Opin. Hematol. 2011. Vol. 18. №4. P.293-299. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260081/>

13. Skibola C.F., Bracci P.M., Nieters A. Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph Consortium // Am J Epidemiol. 2010. Vol. 171. №3. P.267-276. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842204/pdf/kwp383.pdf>

14. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues // (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842204/>

15. Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Maksimov V.N. et al. Prognostic impact of the TP53 rs1625895 polymorphism in DLBCL patients // British Journal of Haematology. 2015. Vol. 169. №1. P.32-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25430047>

16. Weiner A.S., Beresina O.V., Voronina E.N., et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of non-hodgkin's lymphoma // Leukemia Research. 2011. Vol. 35. №4. P.508-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21055808>

17. Weiner A.S., Gordeeva L.A., Voronina E.N., et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of having an offspring with congenital anomalies in the West Siberian region of Russia: a case-control study // Prenat. Diagn. 2012. Vol. 32. №11. P.1041-1048. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22855024>

REFERENCES

1. Berezina O.V., Pospelova T.I., Ovchinnikov V.S., et al. Glutathione-S-transferase m1 and t1 polymorphism (GSTM1 and GSTT1) in patients with non-Hodgkin's malignant lymphomas // Siberian Scientific Medical Journal. 2013. Vol. 33. №1. P.40-46. (in Russian) URL: http://sibmed.net/article.php?lang=rus&id_article=178

2. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. The association of Arg399Gln polymorphism of the XRCC1 DNA repair gene with a risk of developing non-Hodgkin's lymphomas of a high degree of malignancy // Hematology and Transfusiology. 2013. Vol. 58. №1. P.10-14. (in Russian) URL: <http://www.medlit.ru/journal/857>

3. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I., Maksimov V.N. The results of a comprehensive analysis of the status of the TP53 gene in patients with diffuse large B-cell lymphoma // Hematology and Transfusiology. 2016. Vol. 61. №3. P.138-143. (in Russian) URL: <http://www.medlit.ru/journalsview/haemathology/view/journal/2016/issue-3/>

4. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow: Publishing LLC «Buki-Vedi», 2016. 324 p. (in Russian) URL: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf

5. Cerhan J.R., Berndt S.I., Vijai J., Ghesquières H., et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma // Nat Genet. Vol. 46. №11. P.1233-1238. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213349/>

6. Christensen K.E., Deng L., Bahous R.H. MTHFD1 formyltetrahydrofolate synthetase deficiency, a model for the MTHFD1 R653Q variant, leads to congenital heart defects in mice // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2015. Vol. 103. №12. P.1031-1038. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26408344>

7. Esteller M. Relevance of DNA methylation in the management of cancer // Lancet Oncol. 2003. №4. P.351-358. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12788407>

8. Galim O., Herman J.G., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetics in hematopoietic malignancies // Blood Rev. 2006. Vol. 20. № 1. P.1-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426940>

9. Koutros S., Zhang Y., Zhu Y., et al. Nutrients contributing to one-carbon metabolism and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes // American Journal of Epidemiology. 2008. Vol. 167. №3. P.287-294. URL: <https://academic.oup.com/aje/article/167/3/287/132137>

10. Liu H., Jin G., Wang H., et al. Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes and lung cancer risk: a case-control study in Chinese population // Lung Cancer. 2008. Vol. 61. №1. P.21-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18221821>

11. Nogai H., Dörken B., Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma // J. Clin. Oncol. 2011. № 29. P.1803-1811. URL: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2010.33.3252>

12. Shakhovich R., Melnick A. Epigenetics and B-cell lymphoma // Curr. Opin. Hematol. 2011. Vol. 18. №4. P.293-299. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260081/>

13. Skibola C.F., Bracci P.M., Nieters A. Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph Consortium // Am J Epidemiol. 2010. Vol. 171. №3. P.267-276. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842204/pdf/kwp383.pdf>

14. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues // (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842204/>

15. Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Maksimov V.N. et al. Prognostic impact of the TP53 rs1625895 polymorphism in DLBCL patients // British Journal of Haematology. 2015. Vol. 169. №1. P.32-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25430047>

16. Weiner A.S., Beresina O.V., Voronina E.N., et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of non-hodgkin's lymphoma // Leukemia Research. 2011. Vol. 35. №4. P.508-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21055808>

17. Weiner A.S., Gordeeva L.A., Voronina E.N., et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of having an offspring with congenital anomalies in the West Siberian region of Russia: a case-control study // Prenat. Diagn. 2012. Vol. 32. №11. P.1041-1048. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22855024>

Информация об авторах:

Березина Ольга Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: ovber23@gmail.com, тел./факс (383) 279-94-06; Поспелова Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: postatgem@mail.ru, тел./факс (383) 279-94-06.

Information About the Authors:

Berezina Olga – MD, PhD (Medicine), Assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasniy Prospect, 52, e-mail: ovber23@gmail.com, tel./fax (383) 279-94-06; Pospelova Tatyana – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Physical Training Institute Novosibirsk State Medical University, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasniy Prospect, 52, e-mail: postatgem@mail.ru, tel./fax (383) 279-94-06.

© ЭФЕНДИЕВ А.М., МАМЕДОВА Ф.И., АЗИЗОВА Г.И., ДАДАШОВА А.Р. – 2018
УДК: 616.379-008.64:616.12-008.46-036.12 (470)

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ АПОПТОЗА И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Эфендиев А.М., Мамедова Ф.И., Азизова Г.И., Дадашова А.Р.
(Азербайджанский государственный медицинский университет, Баку, Азербайджан)

Резюме. Проводилось исследование крови 114 больных (мужчин и женщин) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Больные были разделены на 3 группы: I группа – 39 больных ХСН, II группа – 41 больной ХСН и сахарный диабет 2 типа (СД-2), а в III группе – 34 больных ХСН с метаболическим синдромом. Изучена роль окислительного стресса (оксида азота (NO) и тиолового статуса), а также факторов апоптоза – гранзима В и апоптоз индуцирующего фактора (AIF) в патогенезе хронической сердечной недостаточности, в том числе при сочетании ХСН с сахарным диабетом типа 2 и при метаболическом синдроме. Представляется возможным использование исследуемых показателей для возможного прогнозирования осложнения при ХСН у больных при СД-2 и метаболическом синдроме как маркера повреждения миокарда.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; метаболический синдром; сахарный диабет 2 тип; оксид азота; тиоловый статус; апоптоз-индуцирующий фактор; гранзим В.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF FACTORS OF APOPTOSIS AND OXIDATIVE STRESS IN CHRONIC HEART FAILURE

Efendiyev A.M., Mamedova F.I., Azizova G.I., Dadashova A.R.
(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. A blood test was conducted in 114 patients (men and women) with a chronic form of angina (CHF). Patients were divided into 3 groups: I group – 39 patients with CHF, II group – 41 patients with CHF and DM-2, and in III group – 34 patients with CHF with metabolic syndrome. The role of oxidative stress (nitric oxide (NO) and thiol status), as well as apoptosis-granzyme B factors and apoptosis of inducing factor (AIF) in the pathogenesis of chronic heart failure, including combination of CHF with type 2 diabetes and metabolic syndrome, was studied. It is possible to use the studied indicators for the possible prediction of complications in CHF in patients with DM-2 and metabolic syndrome as a marker of myocardial damage.

Key words: chronic heart failure; metabolic syndrome; diabetes type 2; nitric oxide; thiol status; apoptosis inducing factor; granzyme B.

В настоящее время во всем мире отмечается значительный всплеск заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Так, в странах Западной Европы ХСН регистрируется у 1-4% взрослого населения.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), среди лиц старше 65 лет составляет 6-10% [4]. Помимо ИБС, важными факторами развития ХСН являются артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО) и дислипидемия (ДЛП) [7]. В течение последних двух десятилетий патогенез ХСН охарактеризован новыми данными о роли метаболического синдрома (МС) в ее развитии. Установлено, что основные компоненты МС, такие как АО, инсулинорезистентность (ИР) и ДЛП, могут служить факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ХСН. Увеличение массы тела как у мужчин, так и у женщин, связано с увеличением риска развития ХСН [9]. Повышение глюкозы в крови на 1% связано с увеличением развития ХСН в 2-4 раза. ИР, нарушая метаболические процессы в миокарде и способствуя веге-

тативной дисрегуляции, является фактором риска развития ХСН неишемического генеза [2].

Изучение патогенеза ХСН является актуальной задачей современной кардиологии. Одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на развитие и прогрессирование заболевания, является окислительный стресс. Свободные радикалы прямо или опосредованно участвуют в механизмах апоптоза [5]. В этой связи большой практический интерес представляет исследование выраженности окислительного стресса у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом типа 2 (СД-2), а также при метаболическом синдроме.

Цель настоящей работы: исследовать роль окислительного стресса (оксида азота (NO) и тиолового статуса) и факторов апоптоза – гранзима В и апоптоз индуцирующего фактора (AIF) в патогенезе хронической сердечной недостаточности, в том числе при сочетании ХСН с СД 2 и при метаболическом синдроме.

Материалы и методы

В исследование включены 114 больных (мужчин и