

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

**Павлова А.А.^{1,2}, Павлова И.Е.¹, Бубнова Л.Н.^{1,3}, Бессмельцев С.С.¹,
Карягина Е.В.⁴**

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

² Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова (поликлиника, стационар) ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Множественная миелома — это наиболее часто встречающаяся форма парапротеинемических гемобластозов, которая отличается вариабельностью клинических проявлений, форм и вариантов течения. В развитии данного заболевания существенную роль играет недостаточная эффективность противоопухолевой иммунной защиты организма, а выживание миеломных клеток увеличивается при действии ростовых факторов, к которым относится в том числе целый ряд интерлейкинов. Цитокины и хемокины секретируются в ответ на межклеточные взаимодействия, стимулируя рост опухоли, ингибирование остеобластов и повышение активности остеокластов. Гены цитокинов обладают чрезвычайно высокой степенью аллельного полиморфизма. Количество вариабельных участков в одном гене может достигать нескольких десятков, и располагаться они могут в экзонах, интронах и промоторных регуляторных зонах. Известно, что одиночные нуклеотидные замены в промоторной области генов цитокинов в наибольшей степени влияют на скорость секреции и биологическую активность этих факторов. Поэтому изучение аллельных вариантов генов, определяющих базовый уровень продукции цитокинов, позволит установить новые иммуногенетические факторы, ассоциированные с высоким риском развития заболеваний, в патогенезе которых цитокины играют важную роль, в том числе и множественной миеломы. Проведено изучение взаимосвязи однонуклеотидного полиморфизма генов цитокинов (IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG) и клинико-лабораторных показателей (содержание сывороточного альбумина, β 2-микроглобулина и гемоглобина), определяющих степень тяжести течения заболевания у 80 больных множественной миеломой, проживающих в Северо-Западном регионе России. На основании полученных результатов установлено, что наличие в генотипе провоспалительных цитокинов предрасполагающих имму-

Адрес для переписки:

Павлова Анастасия Александровна
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии Федерального медико-
биологического агентства»
191024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.
Тел.: 8 (812) 717-08-90.
Факс: 8 (812) 451-90-52.
E-mail: nas-pavlova@yandex.ru

Address for correspondence:

Pavlova Anastasiya A.
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,
Federal Medical Biological Agency
191024, Russian Federation, St. Petersburg,
2nd Sovetskaya str., 16.
Phone: 7 (812) 717-08-90.
Fax: 7 (812) 451-90-52.
E-mail: nas-pavlova@yandex.ru

Образец цитирования:

А.А. Павлова, И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова,
С.С. Бессмельцев, Е.В. Карягина «Взаимосвязь
однонуклеотидного полиморфизма генов цитокинов
и клинико-лабораторных показателей у больных
множественной миеломой» // Медицинская
иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 703-714.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-703-714
© Павлова А.А. и соавт., 2019

For citation:

A.A. Pavlova, I.E. Pavlova, L.N. Bubnova, S.S. Bessmeltsev,
E.V. Karyagina "Relationship between single nucleotide
polymorphisms in cytokine genes and clinical laboratory
parameters in patients with multiple myeloma", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2019,
Vol. 21, no. 4, pp. 703-714.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-703-714
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-703-714

ногенетических факторов: IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG или IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT или IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG – ассоциировано с низким уровнем альбумина (< 3,5 г/дл) и высоким уровнем β 2-микрोगлобулина (> 5,5 мг/л). Сочетание всех четырех «негативных» гомозигот (IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG) увеличивает шанс снижения уровня альбумина в 6 раз ($p < 0,05$), сочетания гомозигот IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6-174 GG и IL-6 nt565 GG увеличивает шанс повышения уровня β 2-микрोगлобулина (> 5,5 мг/л) более чем в 2 раза, что позволяет рассматривать генотипы IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG как дополнительные негативные иммуногенетические факторы прогноза течения множественной миеломы.

Ключевые слова: множественная миелома, цитокины, однонуклеотидный полиморфизм, гены, интерлейкины, альбумин, бета-2-микрोगлобулин

RELATIONSHIP BETWEEN SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN CYTOKINE GENES AND CLINICAL LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Pavlova A.A.^{a, b}, Pavlova I.E.^a, Bubnova L.N.^{a, c}, Bessmeltsev S.S.^a, Karyagina E.V.^c

^a Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russian Federation

^b N. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^d Municipal Hospital No. 15, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Multiple myeloma is the most common form of paraproteinemic hemoblastosis, which is characterized by variability of clinical manifestations, forms, and variants. Limited efficiency of antitumor immune protection in the patient plays an important role in progression of this disease. Survival of myeloma cells is promoted by some growth factors, including a number of interleukins. Cytokines and chemokines are secreted in response to intercellular interactions and stimulate tumor growth, inhibition of osteoblasts and increase of the osteoclastic activity. Cytokine genes show a significant allelic polymorphism. A single gene may exhibit numerous polymorphic sites located in exons, introns and promoter regulatory areas. Single nucleotide substitutions in the promoter region of cytokine genes are known to have a huge impact upon secretion and biological activity of these factors. Therefore, a study of allelic gene variants determining the levels of cytokine production will allow of establishing new immunogenetic factors associated with a high risk of disease development, including multiple myeloma. We have studied single nucleotide polymorphism in cytokine genes (IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, and IL-6 nt565 GG), and clinical laboratory parameters (serum levels of albumin, β 2-microglobulin, and hemoglobin) determining severity grade of multiple myeloma in 80 patients living in the North-Western region of Russia. It was found that the presence of certain cytokine gene variants, i.e., IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG or IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT or IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG was associated with low albumin levels (< 3.5 g/DL), and high levels of β 2-microglobulin (> 5.5 mg/l). A combination of all the four negative variants in homozygous state (IL-1 α TT -889, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG and IL-6 nt565 GG) increases the chance of six-fold reduction of albumin levels ($p < 0.05$); combinations of homozygous IL-1 α TT -889, IL-1 β +3962 TT, IL-6-174 GG. and IL-6 nt565 GG are associated with increased chance of high-level β 2-microglobulin (> 5.5 mg/l) by more than two times. This data allow to consider IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, and IL-6 nt565 GG genotypes additional negative immunogenetic factors in the prognosis of multiple myeloma.

Keywords: multiple myeloma, single nucleotide polymorphism, genes, interleukins, albumin, beta 2-microglobulin

Введение

Множественная миелома (ММ) — наиболее часто встречающаяся форма парапротеинемических гемобластозов. Это заболевание отличает-

ся вариабельностью клинических проявлений, форм и вариантов течения, что обусловлено как особенностями клеток опухолевого клона, так и степенью резистентности организма индивидуума к развитию неоплазии [9].

Для ММ характерны неконтролируемая пролиферация клональных клеток, обусловленная хромосомными нарушениями, патология стромального микроокружения и присутствие моноклонального протеина в крови и/или моче [1, 2]. Этапы развития клона патологических миеломных клеток из клетки-предшественницы представлены на рисунке 1 [11].

Однако в развитии множественной миеломы, наряду с генетическими поломками и нарушениями нормального функционирования костномозгового микроокружения, существенную роль играет и недостаточная эффективность противоопухолевой иммунной защиты организма [10]. Выживание миеломных клеток увеличивается при действии ростовых факторов, к которым относится в том числе целый ряд интерлейкинов (IL-6, IL-10, IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-12) [1, 2, 6]. Миеломные клетки взаимодействуют со многими клеточными компонентами костного мозга, включая остеокласты, остеобласты, мезенхимальные стволовые клетки, стромальные клетки и эндотелиальные клетки сосудов. Цитокины и хемокины секретируются в ответ на эти межклеточные взаимодействия, что приводит к росту опухоли, ингибированию остеобластов и повышению активности остеокластов, кроме того, цитокины могут индуцировать лекарственную устойчивость (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки) [15]. Индукция роста клеток ММ происходит в первую очередь за счет таких цитокинов, как интерлейкин-6 (IL-6), инсулиноподобный фактор

роста-1 (IGF-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор некроза опухоли- α (TNF α) и стромальный клеточный фактор-1 (SDF-1).

Усиление активности остеокластов вызвано различными остеокластактивирующими факторами – макрофагальным белком воспаления-1 α (MIP-1 α), фактором роста гепатоцитов (HGF), членом суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли (RANKL), VEGF, TNF α , IL-1 β и IL-6, что ведет к клеточному росту и выживанию клеток ММ. Ингибирование дифференцировки остеобластов вызывают такие факторы, как IL-3, IL-7, Runx2/Cbfa1 и Wnt (в частности, у пациентов с литическими поражениями костей значительно экспрессируется ингибитор дифференциации остеобластов – протеин dickkopf-1 (DKK1) – антагонист передачи wnt-сигнала) [15].

Гены цитокинов обладают чрезвычайно высокой степенью аллельного полиморфизма. Количество варибельных участков в одном гене может достигать нескольких десятков, и располагаться они могут в кодирующих областях (экзонах), а также в интронах и промоторных регуляторных зонах. Известно, что одиночные нуклеотидные замены (single nucleotide polymorphisms – SNP) в промоторной области генов цитокинов в наибольшей степени влияют на скорость секреции и биологическую активность этих факторов [3, 4]. Поэтому изучение аллельных вариантов генов, определяющих базовый уровень продукции цитокинов, позволит установить новые иммуногенетические факторы, ассоциированные с вы-

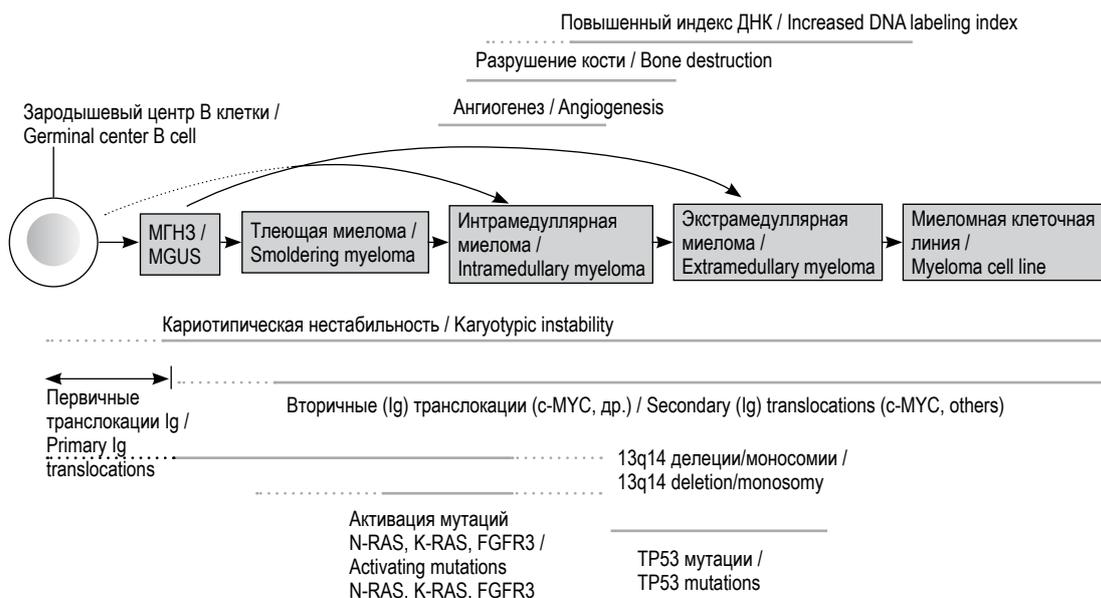


Рисунок 1. Патогенетическая прогрессия множественной миеломы (Ig-иммуноглобулины)

Figure 1. Pathogenetic progression of multiple myeloma (Ig-immunoglobulins)

соким риском развития заболеваний, в патогенезе которых цитокины играют важную роль, в том числе и множественной миеломы. Ранее нами было показано, что наличие у индивидуумов, проживающих в Северо-Западном регионе России, генотипов IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG является предрасполагающим иммуногенетическим фактором развития ММ, а TGF- β 1 codon 25 GG и IL-4 -33 CC – протективным [7, 18].

Классификация ММ всегда отличалась от классификаций других заболеваний. Долгое время стандартом являлась система стадирования по V.G.M. Durie – S.E. Salmon (1975), основанная на представлении об опухолевой прогрессии и корреляции между массой опухоли и клиническими проявлениями. Но в настоящее время чаще используется обновленная международная система стадирования ММ (Revised international staging system – R-ISS), предложенная группой по изучению миеломы (International myeloma working group – IMWG) в 2014 г. и дополненная Европейским обществом медицинской онкологии (European society for medical oncology – ESMO) в 2017 г. Эта система базируется на определении сывороточных концентраций двух показателей: альбумина и β 2-микроглобулина [16, 17]. Так, для стадии I ММ характерны следующие показатели: уровень гемоглобина \geq 10 г/дл; уровень альбумина \geq 3,5 г/дл; уровень β 2-микроглобулина $<$ 3,5 мг/л. Для стадии II ММ – уровень гемоглобина, показатели которого не укладываются ни в I, ни в III стадии; уровень альбумина $<$ 3,5 г/дл; уровень β 2-микроглобулина $<$ 3,5 мг/л или 3,5–5,5 мг/л. Для стадии III ММ – уровень гемоглобина \leq 8,5 г/дл; уровень β 2-микроглобулина $>$ 5,5 мг/л.

Уровень сывороточного β 2-микроглобулина косвенно отражает объем клеточной опухолевой массы ($>$ 1,2 клетки $10^{12}/м^2$) и нарушение функции почек. А низкий уровень сывороточного альбумина при ММ характеризует нарушения функции печени, степень тяжести костной болезни и зачастую бывает опосредован высоким уровнем провоспалительных цитокинов, например IL-6, секретируемым как миеломными клетками, так и микроокружением [11, 14, 17]. Инфильтрация миеломными клетками костного мозга вызывает повреждение эритроидного ростка костного мозга, что приводит к снижению уровня гемоглобина и количества эритроцитов, вызывая развитие хронической тканевой гипоксии, слабости, головокружения и бледности кожных покровов.

Безусловно, иммуногенетические факторы предрасположенности человека к развитию того или иного заболевания не являются решающими, поскольку для реализации болезни в развернутую клиническую форму необходимо участие

разрешающих факторов [8]. Однако установлено, что если заболевание, ассоциированное с теми или иными иммуногенетическими маркерами, развивается у индивидуумов, имеющих эти маркеры, то течение заболевания отличается большей тяжестью и развитием осложнений. Кроме того, поиск дополнительных иммуногенетических прогностических критериев, позволяющих выделить среди больных ММ группы повышенного риска, необходим, поскольку это позволит с большей точностью стратифицировать больных ММ на группы риска и оптимизировать терапию.

Целью настоящего исследования явилось определение взаимосвязи генотипов провоспалительных цитокинов (IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG) с содержанием альбумина, β 2-микроглобулина и гемоглобина у больных ММ Северо-Западного региона России.

Материалы и методы

Обследовано 80 больных ММ, средний возраст пациентов составил $69,6 \pm 8,6$ лет (из них 54 женщины и 26 мужчин), все пациенты были жителями Северо-Западного региона России и считали себя русскими. Пациенты с ММ проходили обследование и лечение в клиническом отделе химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и в отделении гематологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 15». Диагноз симптоматической ММ был верифицирован на основании критериев, разработанных EBMT/IBMTR/ABMTR [12, 13].

Для получения ДНК необходимого качества и в нужном количестве применяли метод выделения ДНК из ядросодержащих клеток периферической крови на микроцентрифужных колонках с силикагелевой мембраной. Геномное типирование проводили методом, основанном на полимеразной цепной реакции с применением аллелеспецифических праймеров (PCR-SSP). Визуализацию результатов PCR-SSP осуществляли посредством горизонтального электрофореза в агарозном геле (рис. 3).

На всех этапах молекулярно-генетического исследования использовались стандартные коммерческие наборы реагентов. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью GraphPad QuickCalcs. Отклонения от распределения закона Харди–Вайнберга рассчитывали методом хи-квадрат, значения при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Для статистической оценки связи между определенным генотипом и заболеванием ММ использовали показатель отношения шансов заболевания (OR) с 95% доверительным интервалом

(CI). Статистически значимыми считали различия сравниваемых величин при $p < 0,05$, при условии, что значения 95% CI не пересекают 1. Отношения шансов рассчитывали по формуле: $OR = (a*d)/(b*c)$, где a – есть фактор риска и есть исход, b – есть фактор риска, но нет исхода, c – нет фактора риска, но есть исход, d – нет фактора риска, нет исхода.

Результаты

Мы проанализировали уровни альбумина, β_2 -микроглобулина и гемоглобина у пациентов с наличием иммуногенетических факторов, ассоциированных с развитием ММ (IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG) и без таковых в генотипе.

Больные ММ, у которых выявлены вышеперечисленные генотипы, были разделены на четыре группы: к 1-ой группе отнесены пациенты с ММ, у которых определены в гомозиготном состоянии: IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG (11% от всех обследованных пациентов с ММ). Вторую группу составили больные, у которых в генотипе присутствовали IL-1 α -889 TT и IL-1 β +3962 TT (18%). В третью группу включены лица, в генотипе которых определены IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG (30%). К четвертой группе мы отнесли тех пациентов, у которых не были выявлены какие-либо иммуногенетические факторы, ассоциированные с развитием ММ (19%). Восемнадцать пациентов с ММ из 80 обследованных имели в генотипе, наряду с predisposing факторами – гомозиготами по IL-1 α , IL-1 β , IL-6, и протективные по IL-4 и TNF β 1, поэтому они не были включены ни в одну из сравниваемых групп.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, наименьшее значение уровня альбумина было выявлено в 1-ой группе пациентов и составило 3,34 г/дл. У пациентов из 2-ой и 3-ей групп уровень альбумина был одинаков – 3,5 г/дл, тогда как в 4 группе – 3,9 г/дл. Таким образом, сред-

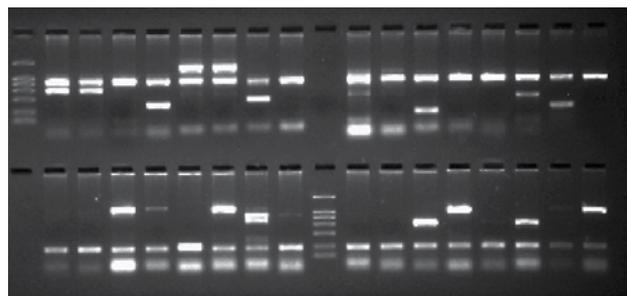


Рисунок 3. Электрофорез в агарозном геле с добавлением этидия бромида

Figure 3. Agarose gel electrophoresis with ethidium bromide

ние величины уровня альбумина в 1-3 группах больных с различным сочетанием «негативных» генотипов были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 4-ой группе (без иммуногенетических факторов, ассоциированных с развитием ММ).

На рисунке 4 показана доля пациентов с разным уровнем альбумина в каждой из выделенных групп больных. В трех группах пациентов, с наличием «негативных» вариантов генотипа провоспалительных цитокинов, доля пациентов с низкими уровнями альбумина (до 3,5 г/дл) была существенно выше, чем в группе, состоящей из пациентов, не имеющих «негативных» гомозигот. Чаще всего низкий уровень альбумина регистрировался у пациентов 1-ой группы с наличием всех четырех вариантов гомозигот в генотипе (IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG), $p < 0,01$. Более чем в два раза чаще низкий уровень альбумина ($> 3,5$ г/дл) выявлялся как во второй (наличие IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT), так и в 3-ей группе (наличие IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG), по сравнению с пациентами 4-ой группы, $p < 0,05$.

При этом высокий уровень альбумина (более 3,5 г/дл) существенно чаще регистрировался у пациентов с генотипом без «негативных» гомозигот провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6 ($p < 0,05$). Меньше всего пациентов с высокими уровнями данного белка было обнаружено в 1-ой

ТАБЛИЦА 1. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ УРОВНЯ АЛЬБУМИНА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

TABLE 1. MEDIAN ALBUMIN LEVELS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

	1 гр. пациентов 1 st group of patients n = 9 (11%)	2 гр. пациентов 2 nd group of patients n = 14 (18%)	3 гр. пациентов 3 rd group of patients n = 24 (30%)	4 гр. пациентов 4 th group of patients n = 15 (19%)
Уровень альбумина, г/дл Albumin level, g/dl	3,34±0,08*	3,49±0,14*	3,53±0,07*	3,87±0,09

Примечание. * – достоверные отличия, $p \leq 0,05$.

Note. *, significant differences, $p \leq 0.05$.

группе пациентов (0,33) по отношению к остальным больным с ММ (0,74), $p < 0,05$. Доля таких пациентов во 2-ой и 3-ей группах была практически одинаковой – 0,43 и 0,42 соответственно ($p < 0,05$).

Далее в работе был проанализирован уровень $\beta 2$ -микроглобулина в тех же четырех группах пациентов.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, наиболее высокий уровень $\beta 2$ -

ТАБЛИЦА 2. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ УРОВНЯ $\beta 2$ -МИКРОГЛОБУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

TABLE 2. MEDIAN $\beta 2$ -MICROGLOBULIN LEVELS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

	1 гр. пациентов 1 st group of patients, n = 9 (11%)	2 гр. пациентов 2 nd group of patients, n = 14 (18%)	3 гр. пациентов 3 rd group of patients, n = 24 (30%)	4 гр. пациентов 4 th group of patients, n = 15 (19%)
Уровень $\beta 2$ -микроглобулина, мг/л $\beta 2$ -microglobulin level, mg/l	5,54 ± 0,56	5,21±0,40	5,34±0,41	4,88±0,30

ТАБЛИЦА 3. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

TABLE 3. MEDIAN HEMOGLOBIN LEVELS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

	1 гр. пациентов 1 st group of patients, n = 9 (11%)	2 гр. пациентов 2 nd group of patients, n = 14 (18%)	3 гр. пациентов 3 rd group of patients, n = 24 (30%)	4 гр. пациентов 4 th group of patients, n = 15 (19%)
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/l	112±4,47	120±5,78	120±3,61	121±3,6

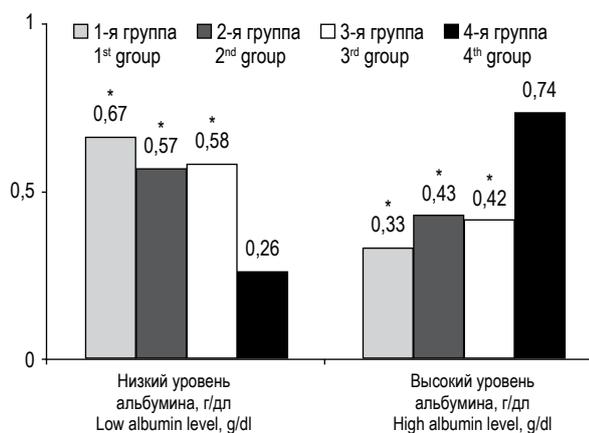


Рисунок 4. Частота встречаемости пациентов с низким (< 3,5 г/дл) и высоким (> 3,5 г/дл) уровнем альбумина в группах с определенным генотипом провоспалительных цитокинов

Примечание. * – достоверные отличия, $p \leq 0,05$. 1 гр. – наличие IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 2 гр. – наличие IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT; 3 гр. – наличие IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 4 гр. – без иммуногенетических факторов, ассоциированных с ММ.

Figure 4. Frequency of patients with low (< 3.5 g/dl) and high (> 3.5 g/dl) albumin levels in groups with specific genotypes of pro-inflammatory cytokines

Note. *, significant differences, $p \leq 0.05$. 1st gr., with IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 2nd gr., with IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT; 3rd gr., with IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 4th gr., without immunogenetic factors associated with MM.

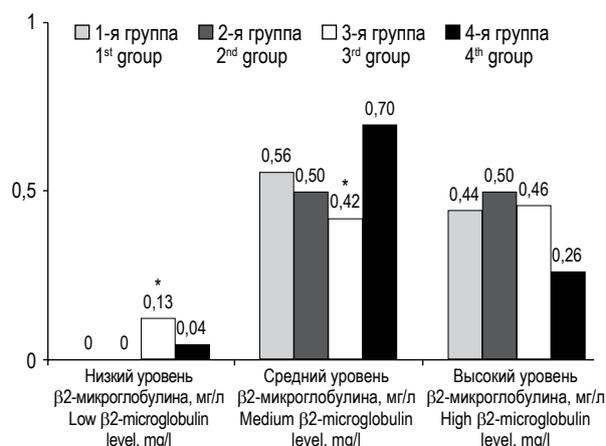


Рисунок 5. Частота встречаемости пациентов с низким (< 3,5 мг/л), средним (3,5-5,5 мг/л) и высоким (> 5,5 мг/л) уровнем $\beta 2$ -микроглобулина в группах с определенным генотипом провоспалительных цитокинов

Примечание. * – достоверные отличия, $p \leq 0,05$. 1 гр. – наличие IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 2 гр. – наличие IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT; 3 гр. – наличие IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 4 гр. – без иммуногенетических факторов, ассоциированных с ММ.

Figure 5. Frequency of patients with low (< 3.5 mg/l), medium (3.5-5.5 mg/l) and high (> 5.5 mg/l) $\beta 2$ -microglobulin levels in groups with specific genotypes of pro-inflammatory cytokines

Note. *, significant differences, $p \leq 0.05$. 1st gr., with IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 2nd gr., with IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT; 3rd gr., with IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 4th gr., without immunogenetic factors associated with MM.

микроглобулина был в первой группе (5,5 мг/л). Во 2-ой группе он составлял 5,2 мг/л, в третьей – 5,3 мг/л, а в 4-ой средний уровень β 2-микроглобулина равнялся 4,9 мг/л (достоверно значимых различий между группами выявлено не было, $p > 0,05$).

На рисунке 5 представлена доля пациентов с низким (< 3,5 мг/л), средним (3,5-5,5 мг/л) и высоким (> 5,5 мг/л) уровнем β 2-микроглобулина в каждой выделенной группе больных ММ. В первой и второй группах не было пациентов с низким уровнем β 2-микроглобулина, тогда как в группе больных ММ с наличием гомозигот IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG низкий уровень данного маркера встречался в 0,13, а в 4-ой группе – в 0,04 случаев ($p < 0,05$).

Частота выявления пациентов со средним уровнем β 2-микроглобулина (3,5-5,5 мг/л) варьировала в четырех группах больных с ММ от 0,42 до 0,70. Чаще всего (0,70) средний уровень β 2-микроглобулина (3,5-5,5 мг/л) определялся в группе больных, не имеющих иммуногенетических факторов, ассоциированных с развитием ММ, тогда как реже всего он определялся в 3-ей группе пациентов (0,42; $p < 0,05$). Высокий уровень данного белка реже всего встречался в четвертой группе пациентов (0,26). А в группе с наличием гомозигот IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT (3 группа) регистрировался с частотой, равной 0,50.

В исследовании была проанализирована взаимосвязь между уровнем гемоглобина и наличием

ТАБЛИЦА 4. ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ММ С НИЗКИМ (< 3,5 г/дл) И ВЫСОКИМ (> 3,5 г/дл) УРОВНЯМИ АЛЬБУМИНА

TABLE 4. ODDS RATIO AMONG MM PATIENTS WITH LOW (< 3.5 g/dl) AND HIGH (> 3.5 g/dl) ALBUMIN LEVELS

АЛЬБУМИН (низкий уровень) Albumin (low level)				
Предрасполагающие генотипы Predisposing genotypes	Отношение шансов (OR) Odds ratio (OR)	95% доверительный интервал (CI), нижняя/верхняя границы 95% confidence interval (CI), lower/upper limits	Стандартная ошибка (SE) Standard error (SE)	Этиологическая доля (EF), % Etiologic fraction (EF), %
IL-1 α -889 TT IL-1 β +3962 TT IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	5,67*	1,07/30,09	0,85	82
IL-1 α -889 TT IL-1 β +3962 TT	3,78	0,92/15,47	0,72	74
IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	3,97*	1,15/13,64	0,63	75
АЛЬБУМИН (высокий уровень) Albumin (high level)				
Предрасполагающие генотипы Predisposing genotypes	Отношение шансов (OR) Odds ratio (OR)	95% доверительный интервал (CI), нижняя/верхняя границы 95% confidence interval (CI), lower/upper limits	Стандартная ошибка (SE) Standard error (SE)	Этиологическая доля (EF), % Etiologic fraction (EF), %
IL-1 α -889 TT IL-1 β +3962 TT IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	0,18*	0,03/0,94	0,85	–
IL-1 α -889 TT IL-1 β +3962 TT	0,27	0,07/1,08	0,72	–
IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	0,25*	0,07/0,87	0,63	–

Примечание. * – достоверные отличия, $p \leq 0,05$.

Note. *, significant differences, $p \leq 0.05$.

иммуногенетических факторов, ассоциированных с развитием ММ. Показатели гемоглобина в выделенных четырех группах больных представлены в таблице 3. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что достоверных различий по уровню гемоглобина между выделенными группами больных нет, хотя следует отметить, что наименьший уровень гемоглобина установлен в 1-ой группе обследованных пациентов.

Как видно из данных, представленных на рисунке 6, различия частоты выявления больных с высоким и низким уровнем гемоглобина в выделенных группах пациентов статистически не значимы. Низкий уровень гемоглобина встречался с частотой 0,13-0,22 во всех группах больных ММ, тогда как высокий уровень гемоглобина выявлялся в 0,78-0,87 случаев.

Нами были рассчитаны отношения шансов (OR) обнаружения нарушений содержания альбумина, β 2-микроглобулина и гемоглобина у больных с различными сочетаниями «негативных» гомозигот в генотипе (табл. 4-6).

Как видно из данных, представленных в таблице 4, шанс выявления низкого уровня альбумина увеличивается при большем сочетании «негативных» генотипов. Так, шанс, что альбумин у пациента будет ниже 3,5 г/дл при сочетании гомозигот IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG в одном

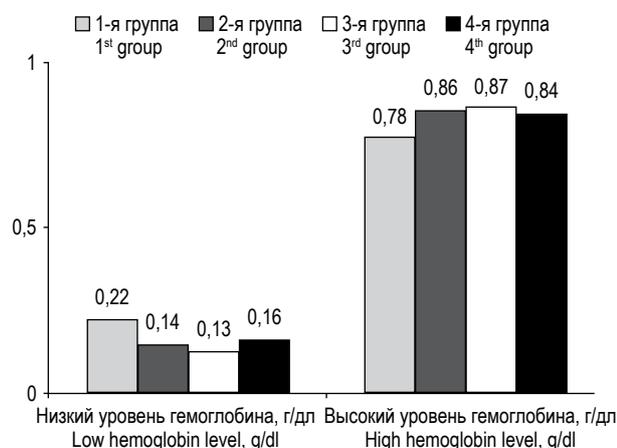


Рисунок 6. Частота встречаемости пациентов с низким (< 100 г/л) и высоким (> 100 г/л) уровнем гемоглобина в группах с определенным генотипом провоспалительных цитокинов

Примечание. 1 гр. – наличие IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 2 гр. – наличие IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT; 3 гр. – наличие IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 4 гр. – без иммуногенетических факторов, ассоциированных с ММ.

Figure 6. Frequency of patients with low (< 100 g/l) and high (> 100 g/l) hemoglobin levels in groups with specific genotypes of pro-inflammatory cytokines

Note. 1st gr., with IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 2nd gr., with IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT; 3rd gr., with IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG; 4th gr., without immunogenetic factors associated with MM.

генотипе, увеличивается почти в 4 раза по сравнению с пациентами без данных иммуногенетических факторов, ассоциированных с развитием ММ ($p < 0,05$).

Если же у пациента обнаруживается сочетание всех четырех гомозигот, ассоциированных с ММ (IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG), то шанс снижения альбумина увеличивается практически в 6 раз ($p < 0,05$).

В таблице 5 представлены данные отношения шансов в двух группах пациентов – со средним (3,5-5,5 мг/л) и высоким (> 5,5 мг/л) уровнями β 2-микроглобулина. Данные по группе больных с низким уровнем β 2-микроглобулина не представлены, поскольку в группах с сочетанием/присутствием гомозигот IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG показатели не позволили рассчитать OR.

Как видно из данных, представленных в таблице 5, наличие в генотипе сочетания гомозигот IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG или IL-1 α -889 TT и IL-1 β +3962 TT или IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG у пациентов с ММ указывает на то, что шанс значительного повышения уровня β 2-микроглобулина (> 5,5 мг/л) увеличивается более чем в 2 раза. Однако для получения достоверных отличий необходимо увеличение выборки пациентов.

В таблице 6 представлены данные OR в группах больных с показателями гемоглобина < 100 г/л и > 100 г/л, свидетельствующие о том, что шансы снижения уровня гемоглобина (менее 100 г/л) у больных, в генотипе которых сочетаются IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG, в 1,5 раза выше, чем у остальных пациентов. Однако для получения достоверных отличий, как и в случае сравнения содержания β 2-микроглобулина, необходимо увеличение выборки пациентов.

Заключение

Полученные нами данные позволяют утверждать, что у больных ММ с наличием в генотипе провоспалительных цитокинов предрасполагающих иммуногенетических факторов: IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG или IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962 TT или IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG достоверно чаще, чем у других пациентов, определяется низкий уровень альбумина (< 3,5 г/дл). Отсутствие указанных генотипов у пациентов ассоциировано с уровнем альбумина более 3,5 г/дл. Шанс того, что низкий уровень альбумина у пациентов с сочетанием IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG в одном генотипе будет почти в 4 раза выше, чем у пациентов без них ($p < 0,05$). Тогда как сочетание всех четырех «негативных» гомозигот (IL-1 α -889 TT, IL-1 β +3962

ТАБЛИЦА 5. ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ММ СО СРЕДНИМ (3,5-5,5 мг/л) И ВЫСОКИМ (> 5,5 мг/л) УРОВНЯМИ β2-МИКРОГЛОБУЛИНА

TABLE 5. ODDS RATIO AMONG MM PATIENTS WITH MEDIUM (3.5-5.5 mg/l) AND HIGH (> 5.5 mg/l) β2-MICROGLOBULIN LEVELS

β2-микροглобулин (средний уровень) β2-microglobulin (medium level)				
Предрасполагающие генотипы Predisposing genotypes	Отношение шансов (OR) Odds ratio (OR)	95% доверительный интервал (CI), нижняя/верхняя границы 95% confidence interval (CI), lower/upper limits	Стандартная ошибка (SE) Standard error (SE)	Этиологическая доля (EF), % Etiologic fraction (EF), %
IL-1α -889 TT IL-1β +3962 TT IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	0,55	0,11/2,67	0,81	–
IL-1α -889 TT IL-1β +3962 TT	0,44	0,11/1,73	0,70	–
IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	0,31	0, 90/1,04	0,61	–
β2-микροглобулин (высокий уровень) β2-microglobulin (high level)				
Предрасполагающие генотипы Predisposing genotypes	Отношение шансов (OR) Odds ratio (OR)	95% доверительный интервал (CI), нижняя/верхняя границы 95% confidence interval (CI), lower/upper limits	Стандартная ошибка (SE) Standard error (SE)	Этиологическая доля (EF), % Etiologic fraction (EF), %
IL-1α -889 TT IL-1β +3962 TT IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	2,27	0,45/11,35	0,82	56
IL-1α -889 TT IL-1β +3962 TT	2,83	0,70/11,51	0,72	65
IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	2,40	0,70/8,20	0,63	58

TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG) увеличивает шанс снижения уровня альбумина практически в 6 раз ($p < 0,05$).

Наличие в генотипе сочетания гомозигот IL-1α -889 TT, IL-1β +3962 TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG у пациентов с ММ указывает на то, что шанс повышения уровня β2-микροглобулина (> 5,5 мг/л) увеличивается более чем в 2 раза.

Наличие или отсутствие тех или иных гомозигот провоспалительных и регуляторных цитокинов, являющихся иммуногенетическими факторами, ассоциированными с развитием ММ, не влияет на уровень гемоглобина у пациентов с множественной миеломой. Но тем не менее шансы снижения гемоглобина (менее 100 г/л)

у больных, имеющих в своем генотипе IL-1α -889 TT, IL-1β +3962 TT, IL-6 -174 GG, IL-6 nt565 GG, в 1,5 раза выше, чем в группе без таких вариантов.

Поскольку, согласно шкале ISS, уровень β2-микροглобулина более 5,5 мг/л и уровень альбумина менее 3,5 г/дл являются неблагоприятными прогностическими факторами развития множественной миеломы, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют отнести генотипы IL-1α -889 TT, IL-1β +3962 TT, IL-6 -174 GG и IL-6 nt565 GG не только к факторам, ассоциированным с предрасположенностью, но и к дополнительным негативным показателям течения ММ.

ТАБЛИЦА 6. ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ММ С НИЗКИМ (< 100 г/л) И ВЫСОКИМ (> 100 г/л) УРОВНЯМИ ГЕМОГЛОБИНА

TABLE 6. ODDS RATIO AMONG MM PATIENTS WITH LOW (< 100 g/l) AND HIGH (> 100 g/l) HEMOGLOBIN LEVELS

Гемоглобин (< 100 г/л) Hemoglobin (< 100 g/l)				
Предрасполагающие генотипы Predisposing genotypes	Отношение шансов (OR) Odds ratio (OR)	95% доверительный интервал (CI), нижняя/верхняя границы 95% confidence interval (CI), lower/upper limits	Стандартная ошибка (SE) Standard error (SE)	Этиологическая доля (EF), % Etiologic fraction (EF), %
IL-1 α -889 TT IL-1 β +3962 TT IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	1,5	0,22/10,04	0,97	33
IL-1 α -889 TT IL-1 β +3962 TT	0,88	0,14/5,51	0,94	–
IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	0,75	0,15/3,77	0,82	–
Гемоглобин (> 100 г/л) Hemoglobin (> 100 g/l)				
Предрасполагающие генотипы Predisposing genotypes	Отношение шансов (OR) Odds ratio (OR)	95% доверительный интервал (CI), нижняя/верхняя границы 95% confidence interval (CI), lower/upper limits	Стандартная ошибка (SE) Standard error (SE)	Этиологическая доля (EF), % Etiologic fraction (EF), %
IL-1 α -889 TT IL-1 β +3962 TT IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	0,67	0,10/4,46	0,97	–
IL-1 α -889 TT IL-1 β +3962 TT	1,14	0,18/7,19	0,94	12
IL-6 -174 GG IL-6 nt565 GG	1,33	0,27/6,70	0,82	25

Примечание. * – достоверные отличия, $p \leq 0,05$.

Note. *, significant differences, $p \leq 0.05$

Список литературы / References

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I // Клиническая онкогематология, 2013. Т. 6, № 3. С. 237-257. [Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (pathogenesis, clinical features, diagnosis, differential diagnosis). Part I. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*, 2013, Vol. 6, no. 3, pp. 237-257. (In Russ.)]
2. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лечение первичных больных): обзор литературы и собственные данные. Часть II // Клиническая онкогематология, 2013. Т. 6, № 4. С. 379-414. [Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (management of newly diagnosed patients): literature review and our on data. Part II. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*, 2013, Vol. 6, no. 4, pp. 379-414. (In Russ.)]
3. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Медицинская иммунология, 2003. Т. 5, № 1-2. С. 11-28. [Konenkov V.I., Smolnikova M.V. Structure and functional importance of allelic polymorphism of human cytokine genes and their receptors, *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2003, Vol. 5, no. 1-2, pp. 11-28. (In Russ.)]

4. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Максимов В.Н. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России // Кардиология, 2012. Т. 52, № 7. С. 22-29. [Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofev V.F., Maksimov V.N. Complex of genotypes of cytokines as a genetic factor of risk of development of myocardial infarction of in European population of Russia men. *Kardiologiya = Cardiology*, 2012, Vol. 52, no. 7, pp. 22-29. (In Russ.)]
5. Ландышев Ю.С., Суров А.В., Лазуткина Е.Л., Георгиевский Н.И., Целуйко С.С., Георгиевская М.Н. Роль цитокинов и полиморфно-ядерных нейтрофилов в патогенезе бронхиальной астмы // Дальневосточный медицинский журнал, 2008. Т. 2. С. 134-138. [Landishev Yu.S., Syrov A.V., Lazytkina E.L., Georgievsky N.I., Tseluyko S.S., Georgievskaya M.N. The role of cytokines and polymorphonuclear neutrophils in the pathogenesis of bronchial asthma. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*, 2008, Vol. 2, pp. 134-138. (In Russ.)]
6. Павлова А.А., Бубнова Л.Н., Соколова Ю.В., Карягина Е.В., Бессмельцев С.С., Павлова И.Е. Роль полиморфизма гена TGF- β 1 в развитии множественной миеломы // Клиническая онкогематология, 2015. Т. 8, № 3. С. 274-280. [Pavlova A.A., Bubnova L.N., Sokolova Yu.V., Bessmeltsev S.S., Pavlova I.E. Role of TGF- β 1 gene polymorphism in the development of multiple myeloma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*, 2015, Vol. 8, no. 3, pp. 274-280. (In Russ.)]
7. Павлова А.А., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С., Клеина Е.В., Гарифуллин А.Д., Мартынкевич И.С., Волошин С.В., Чечеткин А.В. Ассоциация полиморфизма генов цитокинов IL-1, IL-4, IL-6 и TGF- β 1 и цитогенетических нарушений у больных множественной миеломой // Вестник гематологии, 2017. Т. 13, № 2. С. 65-66. [Pavlova A.A., Pavlova I.E., Bubnova L.N., Bessmeltsev S.S., Kleina E.V., Gariffulin A.D., Martinkevich I.S., Voloshin S.V., Chechetkin A.V. Association of IL-1, IL-4, IL-6 and TGF- β 1 cytokine gene polymorphisms and cytogenetic disorders in patients with multiple myeloma. *Vestnik gematologii = Journal of Hematology*, 2017, Vol. 13, no. 2, pp. 65-66. (In Russ.)]
8. Санникова С.В. Клинико-иммуногенетические аспекты предрасположенности к развитию миомы матки [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://medical-diss.com/docreader/567130/a#?page=1>. [Sannikova S.V. Clinical and immunogenetic aspects of predisposition to uterine fibroids development [Electronic resource]. Access mode: <http://medical-diss.com/docreader/567130/a#?page=1>.]
9. Черныш Н.Ю., Бессмельцев С.С., Козлов А.В. Апоптотическая активность клеток костного мозга больных множественной миеломой // Вестник гематологии, 2009. Т. 5. С. 5-11. [Chernish N.Yu., Bessmeltsev S.S., Kozlov A.V. Apoptotic activity of bone marrow cells in patients with multiple myeloma. *Vestnik gematologii = Journal of Hematology*, 2009, Vol. 5, pp. 5-11. (In Russ.)]
10. Alexander D.D., Mink P.J., Adami H.O., Cole P., Mandel J.S., Oken M.M., Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer*, 2007, Vol. 120, no. S12, pp. 40-61.
11. Anderson K.C. Multiple myeloma: a clinical overview. *Oncology*, 2011, Vol. 25, no. 12, pp. 3-9.
12. Blade J., Samson D., Reece D., Bjorkstrand B., Gahrton G., Gertz M., Sergio Giralto S., Jagannath S., David Vesole D. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br. J. Haematol.*, 1998, Vol. 102, no. 5, pp. 1115-1123.
13. Durie B.G.M., Harousseau J.L., Miguel J.S., Bladé J., Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Dimopoulos M., Westin J., Sonneveld P., Ludwig H., Gahrton G., Beksac M., Crowley J., Belch A., Boccadaro M., Cavo M., Turesson I., Joshua D., Vesole D., Kyle R., Alexanian R., Tricot G., Attal M., Merlini G., Powles R., Richardson P., Shimizu K., Tosi P., Morgan G., Rajkumar S.V.; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006, Vol. 20, no. 9, pp. 1467-1473.
14. Frassanito M.A., Cusmai A., Dammacco F. Deregulated cytokine network and defective Th1 immune response in multiple myeloma. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, Vol. 125, no. 2, pp. 190-197.
15. Ghobrial I.M. Myeloma as a model for the process of metastasis: implications for therapy. *Blood*, 2012, Vol. 120, no. 1, pp. 20-30.
16. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, Vol. 6, pp. 823-835.
17. Moreau P., San Miguel J., Ludwig H., Schouten H., Mohty M., Dimopoulos M., Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2013, Vol. 24, no. 6, pp. vi133-vi137.
18. Pavlova A., Bubnova L., Bessmeltsev S., Pavlova I. Cytokine gene polymorphisms and clinical laboratory parameters in patients with multiple myeloma from the North-West Region of Russia. *HLA*, 2017, Vol. 89, no. 6, p. 467.

Авторы:

Павлова А.А. — к.б.н., лаборант-исследователь лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; биолог лаборатории молекулярно-генетических методов исследований, Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова (поликлиника, стационар) ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Павлова И.Е. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Бубнова Л.Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Бессмельцев С.С. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Карягина Е.В. — заведующая отделением гематологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Pavlova A.A., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; Biologist, Molecular Genetic Laboratory, N. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Pavlova I.E., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Bubnova L.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Science Worker, Head, Laboratory of Immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical Biological Agency; Professor, Immunology Department, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Bessmeltsev S.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Karyagina E.V., Head, Hematology Department, Municipal Hospital No. 15, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 08.11.2018

Отправлена на доработку 19.11.2018

Принята к печати 25.12.2018

Received 08.11.2018

Revision received 19.11.2018

Accepted 25.12.2018