

АЛЛЕЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС В ГЕНЕ *TP53* У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ – НОСИТЕЛЕЙ RS78378222

Е.Н. Воропаева¹, Т.И. Поспелова², М.И. Воевода¹, И.О. Маринкин², В.Н. Максимов¹, Т.А. Агеева²,
О.В. Березина², М.А. Колесникова²

¹ ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск

² ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

E-mail: vena.81@mail.ru

ALLELIC IMBALANCE IN THE *TP53* GENE IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA CARRIERS RS78378222

E.N. Voropaeva¹, T.I. Pospelova², M.I. Voevoda¹, I.O. Marinkin², V.N. Maksimov¹, T.A. Ageeva²,
O.V. Berezina², M.A. Kolesnikova²

¹Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk

² Novosibirsk State Medical University

Известно, что rs78378222 нарушает экспрессию гена *TP53* и приводит к снижению уровня индукции апоптоза в клетках под действием генотоксических факторов. Случаи обнаружения rs78378222 в опухолевой ткани ранее были описаны у больных ДВККЛ. Цель исследования: изучить частоту rs78378222 гена *TP53* в опухолевой ткани больных диффузной В-крупноклеточной лимфомы (В-ККЛ) г. Новосибирска. Материалом для исследования служила ДНК, выделенная методом фенольно-хлороформной экстракции с применением гуанидина из парафинизированных блоков биоптатов опухолевой ткани 92 больных диффузной В-ККЛ. Генотипирование rs78378222 проводилось методом ПЦР с анализом ПДРФ. Определение наличия редкого аллеля С rs78378222 выполнялось методом прямого секвенирования по Сенгеру. rs78378222 в опухолевой ткани ДВККЛ был выявлен в 9,8% случаев. В 5 образцах маркер встречался в гомозиготном состоянии, что свидетельствует о потере гетерозиготности в гене *TP53* в опухолевой ткани диффузной В-ККЛ. Ни в одном из опубликованных в настоящее время исследований, редкий аллель С rs78378222 в здоровой ткани не встречался в гомозиготном состоянии. Таким образом, явление потери гетерозиготности в гене *TP53* в опухолевой ткани больных диффузной В-ККЛ у носителей rs78378222 является примером классического "двух-ударного" механизма канцерогенеза.

Ключевые слова: диффузная В-ККЛ, rs78378222, нетранслируемые последовательности гена, ген *TP53*, секвенирование по Сенгеру, теория Кнудсена, опухолевая прогрессия.

It is known that rs78378222 disrupt *TP53* gene expression and reduce the level of apoptosis in cells under the influence of genotoxic factors. Cases of rs78378222 detection in a tumor tissue have been described in DLBCL patients previously. Objective: to study the frequency of rs78378222 *TP53* gene in tumor tissue of patients with diffuse large cell lymphoma (DLBCL) in Novosibirsk. Material for the study were the DNA isolated by phenol-chloroform extraction using guanidine from paraffin blocks of tumor tissue biopsies from 92 patients with DLBCL. Rs78378222 genotyping was performed by PCR RFLP analysis. The presence of the rare allele C of rs78378222 was performed direct sequencing of Sanger. rs78378222 in DLBCL tumor tissue was detected in 9.8% of cases. In same of the samples the marker was detected in the homozygous state, indicating the loss of heterozygosity in the *TP53* gene in tumor tissue diffuse DLBCL. Rare allele C rs78378222 are not met in the homozygous state in healthy tissues. Thus, the phenomenon of loss of heterozygosity in the *TP53* gene in tumor tissue of patients carriers rs78378222 with DLBCL is a classic example of the "two-hit" mechanism of carcinogenesis.

Key words: DLBCL, rs78378222, untranslated sequences, gene *TP53*, Sanger sequencing, the Knudsen theory, tumor progression.

Введение

Аномалии гена *TP53* вовлечены в развитие разных типов злокачественных новообразований, что обусловлено выполнением этим геном широкого спектра функций, предотвращающих и/или ингибирующих опухолевый рост: контроль клеточного цикла, старения, репарации ДНК, апоптоза, участие в обмене веществ, ангиогенезе и антиоксидантной защиты [1, 3].

Ген *TP53* является центральным узлом в молекулярно-генетической сети сохранности постоянства и целост-

ности генома, а его активация приводит к изменению в уровне экспрессии более тысячи генов [4].

В отличие от других клеток организма, подверженных в условиях стресса остановке клеточного цикла, р53-независимому апоптозу или некрозу, В-лимфоциты склонны к р53-опосредованному апоптозу. По этой причине нарушение процессов программированной клеточной смерти в результате нарушения функции р53 является основополагающим для развития и прогрессии лимфопролиферативных заболеваний [7].

Кроме того, инактивация *TP53* в В-лимфоцитах

приводит к менее эффективному функционированию внутриклеточных сигнальных систем, останавливающих при повреждении клеточный цикл в G1 и G2 фазах; нарушению репарации ДНК; более эффективной адаптации клеток к гипоксии и стимуляции ангиогенеза; ослаблению контроля над структурой теломер и ингибированию дифференцировки.

В экспериментах на мышах было показано, что при выключении функции *TP53* злокачественные лимфомы являются доминирующей формой неоплазий, а восстановления активности данного гена достаточно для регресса рака различных типов [13].

Более того, поскольку *TP53* играет центральную роль в медиации действия алкилирующих агентов и других химиопрепаратов, дефицит его функции неминуемо приводит к формированию фенотипа множественной лекарственной резистентности лимфомных клеток [10].

Подавляющее большинство работ, изучающих роль изменений в нуклеотидной последовательности *TP53* в онкогенезе, были сосредоточены на анализе 5–8 экзонов гена, игнорируя фланкирующие их 3'- и 5'-нетранслируемые последовательности (НТП). Последние не выступают в качестве матрицы для синтеза белка, но входят в состав м-РНК и являются высоко-консервативными элементами гена [6]. Изменения в 32 -НТП могут иметь прямой биологический эффект на созревание В-лимфоцитов и активизировать лимфомагенез [9].

В настоящее время в *TP53* идентифицированы сотни аллельных вариантов, часть из которых изучается в аспекте влияния на предрасположенность к развитию онкопатологии [2]. Один из маркеров 32 -НТП гена *TP53* (rs78378222 по данным dbSNP) был описан в полногеномных исследованиях в контексте ассоциации с риском развития рака простаты, глиомы, базальноклеточной карциномы кожи, раком пищевода и колоректальной аденомы [14]. На крупной выборке пациентов (244 человека) показано наличие rs78378222 при диффузной В-ККЛ [9].

Обращает на себя внимание следующий факт. Ни в одном из опубликованных в настоящее время исследований редкий аллель С rs78378222 в здоровой ткани не встречался в гомозиготном состоянии. Считается, что данный маркер находится под действием отрицательного естественного отбора, а механизмом такого отбора, по всей видимости, являются злокачественные новообразования [12].

Данный маркер представляет собой однонуклеотидную замену в 32 -НТП гена *TP53*, приводящую к изменению последовательности ААТААА, которая является сигналом к полиаденилированию на ААТАСА, что приводит к нарушению процессинга 32 -конца м-РНК гена *TP53*. Экспериментальные данные показывают, что редкий аллель С rs78378222, в сравнении с аллелем А, обеспечивает значительно меньший уровень экспрессии *TP53*, что приводит к снижению уровня индукции апоптоза в клетках под действием генотоксических факторов [9].

Целью данного исследования было оценить частоту мутантного аллеля rs78378222 гена *TP53* в опухолевой ткани больных диффузной В-ККЛ.

Материал и методы

Геномная ДНК была выделена методом фенольно-хлороформной экстракции с применением гуанидина из парафиновых блоков биоптатов опухолевых лимфоузлов и экстранодальных очагов поражения 92 пациентов с диффузной В-ККЛ. В работу брались срезы ткани, содержащие не менее 80–90% опухолевых клеток.

Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей в процессе выполнения научной работы, одобрена на заседании локального комитета по этике. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Генотипирование rs78378222 в 3/-НТП гена *TP53* проводили по методике, описанной ранее, с использованием праймеров, содержащих введенный сайт рестрикции, и эндонуклеазы рестрикции HindIII [16].

Для подтверждения наличия редкого аллеля С выполняли прямое секвенирование по Сенгеру фрагмента 3'-UTR последовательности гена *TP53*, содержащего rs78378222, с применением тех же праймеров, что и для генотипирования маркера. Полученные ПЦР продукты подвергали очистке от солей, не включившихся праймеров и дезоксирибонуклеотидтрифосфатов с помощью микроколонок с Sephadex™ G-50 medium (США).

Секвенирование образцов осуществляли при помощи наборов BigDye® Terminator v1.3 и v1.1 компании Applied Biosystems методом капиллярного электрофореза на аппарате Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) с применением полимера POP-7. Анализ результатов секвенирования и выравнивание фрагментов осуществляли с помощью программ Chromas, SeqScape v.2.7, Sequence Scanner. В качестве референсной использовалась последовательность гена *TP53* NG_017013.

Результаты и обсуждение

В ходе исследовательских работ крупных международных консорциумов с применением методов секвенирования нового поколения, проведенных в последние несколько лет, таких, как Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) и International Cancer Genome Consortium (ICGC) [8, 14], были определены многочисленные опухоль-специфические мутации не только в последовательностях, кодирующих аминокислотную последовательность белков, но и изменения в некодирующих участках генов.

Аберрации в 3-НТП гена *TP53* могут являться универсальным механизмом онкогенеза, задействованным и в патогенезе диффузной В-ККЛ [5, 9]. В частности, мутации в 3-НТП гена *TP53* могут изменять взаимодействие с регуляторными микро-РНК или приводить к разрушению консервативной последовательности сигнала полиаденилирования и появлению преждевременных дополнительных сигналов [5].

В 2011 г. в ходе проекта по полногеномному секвенированию впервые был описан наследуемый полиморфизм rs78378222 3-НТП *TP53*, приводящий к нарушению процессинга 3/-конца м-РНК [6]. Он затрагивает пятый нук-

леотид сигнала полиаденилирования *TP53*, приводя к изменению канонической последовательности ААТААА на ААТАСА. Данный сигнал необходим для распознавания аппаратом полиаденилирования, последующего расщепления, полиаденилирования, и экспорта зрелых мРНК в цитоплазму [9]. Функциональный анализ показал, что rs78378222 приводит к снижению как экспрессии p53, так и уровня апоптоза в клетках [11].

Строгое эволюционное закрепление сигнала полиаденилирования гена *TP53* было показано при исследовании генома 63 видов млекопитающих, а также древней ДНК неандертальцев и образцов Денисова [11]. Ни один из исследованных образцов ДНК не имел изменений в локусе rs78378222.

В работе Yong Li et al. (2013) на примере ДНК больных диффузной В-ККЛ впервые было показано, что мутации в 32-НТП данного гена – распространенное явление в опухолях [9]. По данным авторов, мутации в 32-НТП последовательности *TP53* имели большинство пациентов с диффузной В-ККЛ, почти все выявленные замены были расположены в подтвержденных ранее или предполагаемых по данным анализа *in silico* сайтах связывания микро-РНК. Также авторы впервые сообщили о прогностическом значении aberrаций в 3-НТП гена *TP53* при диффузной В-ККЛ.

Учитывая наличие таких данных, нами был выполнен анализ распространенности данного маркера в опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ г. Новосибирска.

Генотипирование 92 образцов ДНК, выделенной из опухолевой ткани больных диффузной В-ККЛ г. Новосибирска, проведенной в рамках данного исследования, показало, что частота выявления rs78378222 составила 9/

92 (9,8%). Обращали на себя внимание обнаружение у 5 пациентов минорного аллеля С в гомозиготном состоянии, а также разные "дозы" аллелей маркера rs78378222 на электрофореграммах (рис. 1).

С подтверждения результатов генотипирования было выполнено прямое секвенирование по Сенгеру фрагмента 32-НТП гена *TP53* 9 образцов ДНК из опухолевой ткани ДВККЛ, имеющих минорный аллель С rs78378222 (рис. 2).

Обращает на себя внимание следующий факт. Ни в одном из опубликованных в настоящее время исследований, описанных в литературе, редкий аллель С rs78378222 в здоровой ткани не встречался в гомозиготном состоянии [11, 14]. Вместе с тем пять проанализированных нами образцов опухолевой ткани диффузной В-ККЛ имели генотип С/С rs78378222.

Поскольку выделение ДНК из парафинизированных блоков проводилось из срезов с содержанием опухолевой ткани не менее 70–80%, полученные результаты свидетельствуют о потере гетерозиготности в локусе rs78378222 в опухолевой ткани диффузной В-ККЛ в случаях под номерами 1, 2, 4, 5 и 9 на рис. 1. В случаях 3, 6, 7 и 8 генотип rs78378222 был расценен как гетерозиготный.

Биологический смысл потери гетерозиготности в гене *TP53*, имеющем редкий аллель С rs78378222, при диффузной В-ККЛ может быть в следующем.

В клетках, имеющих rs78378222, было подтверждено снижение уровня м-РНК в сравнении с клетками без данного полиморфизма и наличием другого рядом расположенного маркера rs114831472. В случае обнаружения редкого аллеля С данного маркера уровень клеточного апоптоза был ниже, в сравнении с клетками с диким типом гена *TP53*. Эти данные показывают, что *TP53* полиморфизм rs78378222 нарушает экспрессию p53 и угнетает апоптоз [9].

Также предполагается, что rs78378222 может нарушать связывание mir-545 с 3'-НТП *TP53* [12]. Поскольку сайты связывания микро-РНК расположены преимущественно на 3'-НТП генов, наследуемые варианты 3'-НТП *TP53* могут значительно влиять на экспрессию гена путем отмены, ослабления или создания нового сайта связывания.

Таким образом, rs78378222 представляет собой уникальный аллельный вариант *TP53* со снижением функции p53. Потеря нормального аллеля А способствует значительному приросту злокачественного потенциала клеток [9, 12].

Wang et al. (2016) провели первый мета-анализ ассоциа-

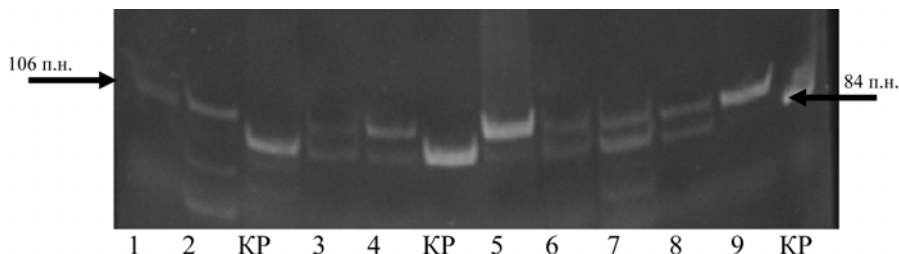


Рис. 1. Результаты генотипирования rs78378222 методом ПЦР с анализом ПДРФ образцов опухолевой ткани больных ДВККЛ, имеющих редкий аллель С: 1–9 номера случаев; KP – контроль рестрикции; 106+84 п.п. (генотип А/С); 84 п.п. (генотип А/А); 106 п.п. (генотип С/С)

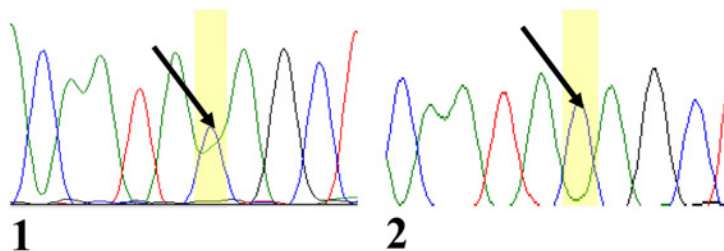


Рис. 2. Результаты секвенирования фрагмента гена *TP53*: 1 – гетерозигота по rs78378222; 2 – гомозигота по rs78378222

ции маркера с риском развития опухолей [17]. В исследование были включены 34 работы с общей численностью 36 599 случаев и 91 272 контролей. Результаты показали, что rs78378222 гена *TP53* был значимо связан с повышенным риском развития онкологических заболеваний в целом (AC vs. AA: OR=1,5, 95% CI=1,3–1,8). Из миллионов полиморфизмов в геноме человека, rs78378222 имеет самую сильную ассоциацию с базальноклеточной карциномой. Таким образом, было доказано, что аллель C rs78378222 является важным фактором риска развития опухолей у человека.

Интересно, что описанное в настоящем исследовании наблюдение не является уникальным. В работе Li et al. было показано, что 1/7 случаев выявления rs78378222 в опухолевой ткани ДВККЛ также имел гомозиготный генотип C/C [9].

Еще одна исследовательская группа Wang et al. (2015) провела интегративный анализ данных Cancer Genome Atlas для двух опухолевых нозологий: глиобласты и аденокарциномы легкого [15].

Используя данные секвенирования мРНК *TP53*, авторы установили, что транскрипты гена, имеющие редкий аллель C rs78378222, на ~3 kb длиннее, чем транскрипты гена с аллелем A, что препятствовало трансляции полноценного белка p53 [15].

Биоинформационный анализ данных секвенирования экзона опухолевой ткани показал, что при глиобластомах, в отличие от аденокарциномы легкого, происходит потеря гаплотипа, несущего защитный аллель A. Авторы предположили, что потеря области генома, несущего частый защитный аллель A, происходит во время инициации опухоли или прогрессии глиомы [15].

Явление потери гетерозиготности в гене *TP53* у носителей гетерозиготного генотипа A/C rs78378222 в опухолевой ткани диффузной В-ККЛ является ни чем иным, как примером классического “двух-ударного” механизма канцерогенеза. Согласно ему, для развития опухоли необходимы последовательные изменения обеих аллелей антионкогена, одного в зародышевой линии, а второго за счет соматических aberrаций.

Таким образом, эффект rs78378222 на процессинг 3'-конца представляет собой еще один механизм онкогенеза, подтвержденный на опухолях различного происхождения, который способствует формированию дефицита *TP53* при опухолевой прогрессии диффузной В-ККЛ [12].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Копнин Б.П., Копнин П.Б., Хромова Н.В. и др. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухолюпрессирующих и онкогенных активностей // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 2–9.
2. Поспелова Т.И., Воевода М.И., Воропаева Е.Н. и др. Значение конституциональных полиморфизмов гена P53 у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень Сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 56.
3. Поспелова Т.И., Лосева М.И., Ковынев И.Б. и др. Основы опухолевой прогрессии гемобластозов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2004. – Т. 24, № 2. – С. 71–73.

4. Avery-Kiejda K.A., Zhang X.D., Adams L.J. et al. Small molecular weight variants of p53 are expressed in human melanoma cells and are induced by the DNA-damaging agent cisplatin // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 1659–1668.
5. Diederichs S., Bartsch L., Berkmann J.C. et al. The dark matter of the cancer genome: aberrations in regulatory elements, untranslated regions, splice sites, non-coding RNA and synonymous mutations // EMBO Mol. Med. – 2016. – Vol. 8, No. 5. – P. 442–57.
6. Enciso-Mora V., Hosking F.J., Di Stefano A.L. A Low penetrance susceptibility to glioma is caused by the TP53 variant rs78378222 // Br. J. Cancer. – 2013. – Vol. 108. – P. 2178–2185.
7. Gudkov A.V., Komarova E.A. The role of p53 in determining sensitivity to radiotherapy // Nat Rev Cancer. – 2003. – Vol. 3, No. 2. – P. 117–129.
8. International Cancer Genome Consortium, Hudson T.J., Anderson W. et al. International network of cancer genome projects // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 993–998.
9. Li Y., Gordon M.W., Xu-Monette Z.Y. et al. Single nucleotide variation in the TP53 3' untranslated region in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program // Blood. – 2013. – Vol. 121, No. 22. – P. 4529–40.
10. Liang Y., Lin S.Y., Brunicardi F.C. DNA damage response pathways in tumor suppression and cancer treatment // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33. – P. 661–666.
11. Macedo G.S., Araujo Vieira I., Brandalize A.P. et al. Rare germline variant (rs78378222) in the TP53 3'UTR: Evidence for a new mechanism of cancer predisposition in Li-Fraumeni syndrome // Cancer Genetics. – 2016. – Vol. 209. – P. 97–106.
12. Stacey S.N., Sulem P., Jonasdottir A. et al. A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility // Nat. Genet. – 2011. – Vol. 43, No. 11. – P. 1098–1103.
13. Ventura A., Kirsch D.G., McLaughlin M.E. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo // Nature. – 2007. – Vol. 445, No. 7128. – P. 661–665.
14. Wang Y., Wu X.S., He J. et al. A novel TP53 variant (rs78378222 A > C) in the polyadenylation signal is associated with increased cancersusceptibility: Evidence from a meta-analysis // Oncotarget. – 2016. – doi: 10.18632/oncotarget.9056. [Epub ahead of print].
15. Wang Z., Rajaraman P., Melin B.S. et al. Further Confirmation of Germline Glioma Risk Variant rs78378222 in TP53 and Its Implication in Tumor Tissues via Integrative Analysis of TCGA Data // Hum Mutat. – 2015. – Vol. 36, No. 7. – P. 684–688.
16. Zhou L., Qipeng Y., Ming Y. A functional germline variant in the P53 polyadenylation signal and risk of esophageal squamous cell carcinoma // Gene. – 2012. – Vol. 506. – P. 295–297.

Поступила 20.10.2016

Сведения об авторах

Воропаева Елена Николаевна, докт. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний НИИТПМ.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, НИИТПМ.

E-mail: vena.81@mail.ru.

Поспелова Татьяна Ивановна, докт. мед. наук, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, заслуженный врач РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

E-mail: post_gem@mail.ru.

Воевода Михаил Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИТПМ.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, НИИТПМ.

E-mail: mvoevoda@ya.ru.

Маринкин Игорь Олегович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ректор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: rector@ngmu.ru.

Максимов Владимир Николаевич, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний НИИТПМ.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, НИИТПМ.

E-mail: medik11@mail.ru.

Агеева Татьяна Августовна, докт. мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: ageta@mail.ru.

Березина Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

E-mail: ovbmail@ya.ru.

Колесникова Мария Александровна, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: marija.com.ka@mail.ru.

УДК [616.155.3-007.1]+[616-053.2]

НЕЙТРОПЕНИЯ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ЗНАЧЕНИЕ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

И.Л. Давыдкин¹, Р.К. Хайретдинов¹, О.Е. Данилова¹, С.П. Кривова¹, Т.Ю. Степанова¹, О.В. Агафонова², Ю.О. Берман¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГБУЗ «Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

E-mail: dagi2006@rambler.ru

NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH HIV INFECTION: IMPLICATIONS AND METHODS OF CORRECTION

I.L. Davydkin¹, R.K. Khairatdinov¹, O.E. Danilova¹, S.P. Krivova¹, T.Y. Stepanova¹, O.V. Agafonova², J.O. Berman¹

¹ Samara Medical University

² Samara Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

Нейтропения – частое осложнение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Этиология нейтропении при данной патологии может быть самой различной. Это и повреждение клеток-предшественников миелопоэза вирусом иммунодефицита человека, и депрессия костномозгового кроветворения препаратами для лечения ВИЧ-инфекции и оппортунистических инфекций, вытеснение нормального кроветворения опухолевыми ВИЧ-ассоциированными клетками и ускоренный апоптоз зрелых нейтрофилов. Данные механизмы являются важным фактором развития оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в комплексной терапии ВИЧ-инфекции дает возможность регулировать количество и функцию нейтрофилов, тем самым уменьшая риск вторичных инфекций. В статье приведен обзор литературы и собственные проспективные исследования.

Ключевые слова: нейтропения, ВИЧ-инфекция, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.