

приводило к увеличению уровня экспрессии гена *PRAME*. Путь индукции экспрессии *PRAME* при помощи ЛПС остался неизвестным, но можно предположить, что одним из важных компонентов этого пути является MYD88, ответственный за TLR-сигналинг. С учетом гомологии белка *PRAME* и Toll-подобных рецепторов ЛПС и моноклональные антитела (МКА), возможно, передают активирующий сигнал к гену *PRAME* по TLR-зависимому сигнальному пути.

Цель исследования — установить роль TLR-зависимого сигналинга в индукции экспрессии гена *PRAME*.

Материалы и методы. Линия клеток K562, характеризующаяся высоким уровнем экспрессии гена *PRAME*, была подвергнута воздействию ЛПС (концентрация в культуральной среде 20 мкг/мл) и МКА 6Н8 (1, 5 и 50 мкг/мл), распознающих поверхностный белок *PRAME*. Через 1 и 4 ч инкубирования проводилась экстракция тотальной клеточной РНК для определения уровня экспрессии генов *PRAME* и *MYD88*. Для статистического анализа использовались коэффициент корреляции Пирсона и критерий Уилкоксона.

Результаты. При воздействии ЛПС и МКА против белка *PRAME* увеличился уровень экспрессии генов *PRAME* и *MYD88*. Корреляция между уровнем экспрессии этих 2 генов была прямой и высокозначимой (коэффициент корреляции Пирсона 0,87, $p = 0,04$). Увеличилось число клеток, находящихся в состоянии апоптоза ($p = 0,0024$) и доля погибших клеток ($p = 0,0021$).

Заключение. Показана роль TLR-зависимого сигнального пути в индукции экспрессии гена *PRAME* и выявлен *MYD88* в качестве посредника. Гиперэкспрессия *PRAME* приводила к снижению жизнеспособности клеток K562.

В.А. Мисюрин, А.А. Рудакова, А.В. Пономарёв, О.С. Бурова, Л.Ф. Морозова, М.А. Барышникова
ИССЛЕДОВАНИЕ ПУТЕЙ ИНИЦИАЦИИ АПОПТОЗА ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ АРАНОЗЫ
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Ранее обнаружено, что липосомальная лекарственная форма оказывает на клеточные линии меланомы более выраженное цитотоксическое действие, чем субстанция аранозы или лекарственная форма «лиофилизат для приготовления раствора для инъекций». Однако механизм уничтожения опухолевых клеток липосомальной формой аранозы малоизучен.

Цель исследования — сравнить влияние липосомальной аранозы и субстанции аранозы на компоненты системы апоптоза *MDM2* и *TP53*.

Материалы и методы. Исследования проводили на 11 клеточных линиях меланомы пациента: mel Ibr EEMC, mel Ibr, mel Is, mel Gus, mel Me, mel Mtp, mel Bgf, mel Kor, mel Hn, mel Cher, mel Il и mel H. Клеточные линии культивировали в стандартных условиях в RPMI-1640 с добавлением 10 % сыворотки. По достижении монослоя в культуральные флаконы добавляли субстанцию аранозы и липосомальную аранозу в концентрации IC50, ранее найденной в МТТ-тесте. Через 24 ч инкубации клетки удаляли с культуральных флаконов для последующего выделения РНК и определения уровня экспрессии генов *MDM2*

и *TP53*. Статистически данные анализировали при помощи критерия Уилкоксона (программа STATISTICA 10).

Результаты. Через 24 ч после добавления липосомальной аранозы уровень экспрессии гена *MDM2* в линиях mel Ibr EEMC, mel Ibr, mel Is, mel Gus, mel Me, mel Mtp, mel Bgf и mel Kor был ниже в среднем на 500 % по сравнению с теми же линиями, инкубированными с субстанцией аранозы ($p = 0,0179$). В линиях mel Hn, mel Cher, mel Il и mel H, напротив, уровень экспрессии гена *MDM2* был в среднем на 10 % выше после инкубации с липосомальной аранозой, чем при условии их инкубирования с субстанцией аранозы, однако эти различия были недостоверны ($p = 0,4652$). Уровень экспрессии гена *TP53* в линиях mel H, mel Il, mel Hn, mel Bgf и mel Kor после инкубации с липосомальной аранозой был в среднем на 75 % выше, чем после инкубации с субстанцией аранозы. После применения липосомальной аранозы уровень экспрессии *TP53* в линиях mel Me, mel Mtp, mel Ibr EEMC, mel Cher, mel Is, mel Gus был в среднем на 30 % более низким по сравнению с теми же линиями, инкубированными с субстанцией аранозы. Наибольшим изменениям подвергся уровень экспрессии гена *MDM2*, который либо существенно повысился в условиях применения липосомальной аранозы, либо значительно не изменился.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о влиянии липосомальной аранозы на чувствительность клеток меланомы к апоптозу посредством снижения уровня экспрессии гена *MDM2*, кодирующего ингибитор проапоптотического белка *TP53*.

А.Е. Мисюрин^{1,2}, В.А. Мисюрин^{2,3}, А.В. Мисюрин^{2,3}, А.М. Ковригина¹, С.К. Кравченко¹, Е.А. Барях⁴, А.У. Магомедова¹, Е.Н. Пушкова², Ю.П. Финашутина^{2,3}

МУТАЦИЯ ГЕНА *TP53* — ПРЕДИКТОР ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАГРЕССИВНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

¹ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «ГеноТехнология», Москва, Россия;

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГКБ № 52, Москва, Россия

Введение. Мутации в гене *TP53* (MUT-TP53) приводят к блокированию апоптоза в клетках и возникновению в них дополнительных онкогенных событий, способствующих опухолевой прогрессии. Неясна корреляция MUT-TP53 с противоопухолевым ответом у пациентов с высокоагрессивной В-клеточной лимфомой (high grade B-cell lymphoma, HGBCL).

Цель исследования — оценить влияние мутаций в гене *TP53* у пациентов с HGBCL на результативность терапии и сопоставить с другими известными прогностическими критериями.

Материалы и методы. За период наблюдения [медиана наблюдения 10,8 мес (0,6–160,9)] в ФГБУ ГНЦ Минздрава России получали лечение 32 пациента с установленным диагнозом HGBCL (11 — double-hit (DH), 21 — неспецифицированная, NOS). *MYC-R* выявлена у 7 пациентов HGBCL, NOS. Все пациенты получали интенсивную им-