

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-79-89>

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ БОРТЕЗОМИБ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Назарова Е. Л.^{*}, Минаева Н. В., Зотина Е. Н., Докшина И. А., Сухорукова Э. Е., Шардаков В. И.

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», 610027, Киров, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Режимы терапии с использованием бортезомиба способствовали значительному улучшению выживаемости больных множественной миеломой (ММ), но могут осложняться периферической полинейропатией (ПП).

Цель работы — выявить группу риска развития бортезомиб-индуцированной ПП на основании анализа полиморфизма генов иммунного ответа у больных с впервые диагностированной ММ.

Материалы и методы. С использованием подхода выявления генов-кандидатов проведено исследование ассоциации 20 полиморфных локусов 14 генов иммунного ответа у 46 больных ММ, получавших терапию VCD, включающую в себя бортезомиб.

Результаты. Распределение однонуклеотидных полиморфизмов сравнили в группах больных ММ с наличием и отсутствием ПП. Среди больных с ПП чаще встречались гомозиготные носители аллеля «дикого» типа генов *TLR6* (Ser-249Pro) ($p = 0,006$), *IL1β* (G-1473C) ($p = 0,04$), *IL4* (C-589T) ($p = 0,04$), а также носители гаплотипов с мутантным аллелем гена *IL10* (G-1082A) ($p = 0,04$) и с аллелем «дикого» типа гена *IL2* (T-330G) ($p = 0,01$).

Заключение. Подтвержден вклад генетической компоненты в риск развития бортезомиб-индуцированной нейропатии, что может оказать помощь в персонализации терапии больных ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, бортезомиб-индуцированная периферическая нейропатия, гены иммунного ответа, полиморфизм генов

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Назарова Е.Л., Минаева Н.В., Зотина Е.Н., Докшина И.А., Сухорукова Э.Е., Шардаков В.И. Молекулярные маркеры бортезомиб-индуцированной полинейропатии у больных множественной миеломой. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(1): 79–89. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-79-89>

MOLECULAR FEATURES OF BORTEZOMIB-INDUCED NEUROPATHY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Nazarova E. L.^{*}, Minaeva N. V., Zotina E. N., Dokshina I. A., Suhorukova E. E., Shardakov V. I.

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biology Agency of Russia, 610027, Kirov, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The regimens of therapy with bortezomib have significantly improved the survival among patients with multiple myeloma (MM). However, the development of peripheral polyneuropathy (PP) resulting from treatment using proteasome inhibitors is still an undesirable event. Risk factors for PP in MM patients include old age, previous neuropathy and use of neurotoxic drugs. Recent studies have established the presence of a genetic component in the mechanism of developing bortezomib-induced neurotoxicity. However, there are conflicting opinions on the role of genetic characteristics in predicting the risk of treatment-induced neuropathy development.

Aim. To identify the risk group of bortezomib-induced PP based on the analysis of gene polymorphism of the immune response in patients with newly-diagnosed MM.

Materials and methods. A study of the association of 20 polymorphic loci of 14 immune response genes in 46 MM patients was conducted using a candidate gene identification approach. All the patients were receiving VCD therapy with bortezomib.

Results. The distribution of single nucleotide polymorphisms was compared in groups of patients with the presence and absence of PP. It is found that homozygous carriers of the wild type allele of the genes *TLR6* (Ser249Pro) ($p = 0.006$), *IL1 β* (G-1473C) ($p = 0.04$), *IL4* (C-589T) ($p = 0.04$), as well as haplotype carriers with the mutant allele of the gene *IL10* (G-1082A) ($p = 0.04$) and with the wild type allele gene *IL2* (T-330G) ($p = 0.01$) were significantly more frequent among PP patients.

Conclusion. Our results have confirmed the contribution of the genetic component to the risk of developing bortezomib-induced neuropathy. These findings can be used for individualization of therapeutic approaches to the treatment of MM patients.

Keywords: multiple myeloma, bortezomib-induced peripheral neuropathy, immune response genes, gene polymorphism

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Nazarova E.L., Minaeva N.V., Zotina E.N., Dokshina I.A., Suhorukova E.E., Shardakov V.I. Molecular features of bortezomib-induced neuropathy in patients with multiple myeloma. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2019; 64(1): 79–89 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-79-89>

Введение

Появившиеся в последнее десятилетие новые варианты лекарственной терапии множественной миеломы (ММ), в частности применение ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов, изменили парадигму лечения этого заболевания, улучшив ее эффективность в долгосрочной перспективе [1–3]. Бортезомиб — первый препарат из группы ингибиторов протеасом, одобренный для клинического применения в 2003 г. для лечения

ММ [2, 4]. Периферическая полинейропатия (ПП) является серьезным осложнением как самого заболевания, так и терапии бортезомибом [3, 5]. Она существенно влияет на качество жизни больных и зачастую требует снижения дозы препарата, изменения сроков или даже преждевременного прекращения потенциально успешного лечения [2, 6]. Частота развития ПП, индуцированной применением ингибиторов протеасом, колеблется

от 15 до 45 % [7, 8]. Она возникает на протяжении первых пяти циклов лечения, достигая плато к 8-му циклу бортезомиб-содержащей терапии [9]. Подкожное введение бортезомиба снижает вероятность возникновения ПП, но полностью не отменяет его нейротоксичность [7]. К причинам развития ПП при применении бортезомиба относят непосредственное повреждение ганглиев дорзальных корней спинного мозга, митохондриального и эндоплазматического ретикулума, нарушение регуляции гомеостаза Ca^{2+} [6], ингибирование транскрипции фактора роста нервов, стабилизацию микротрубочек, аутоиммунные или воспалительные процессы [2, 6, 10, 11]. Бортезомиб, взаимодействуя с ядерным фактором карра В (nuclear factor-кВ — NF-кВ), приводит к изменению внутриклеточной передачи сигнала, опосредуемого митоген-активируемыми протеинкиназами, регуляции клеточного цикла, препятствует восстановлению ДНК, развитию и функционированию нервной системы, блокирует транскрипцию и апоптоз нервных и опухолевых клеток [2, 9, 12–14].

NF-кВ относится к семейству факторов транскрипции, который обнаруживается при ММ в конститутивно активированной форме. Его присутствие является важным условием роста и прогрессии опухолей, включая гемобластозы [15]. Это связано с тем, что активированный NF-кВ транслоцируется из цитоплазмы в ядро и взаимодействует со специфическими сайтами в области промоторов и энхансеров генов иммунного ответа, ответственных за синтез белков и пептидов, вовлеченных в той или иной степени в реализацию иммунных реакций организма [16]. Белок NF-кВ является дистальным отделом путей сигнальной трансдукции, получающим стимулирующие сигналы через различные адаптеры от паттерн-распознающих рецепторов [15]. Паттерн-распознающие рецепторы — первое звено в сложном механизме распознавания «своего» и «чужого» генетического материала, где в качестве последнего могут выступать опухолевые клетки и молекулы, образующиеся в процессе их деградации [16]. Мутации в генах, кодирующих компоненты сигнального пути NF-кВ, участвующих в развитии иммунных реакций, повышают риск развития ММ, способствуют возникновению резистентности к проводимому лечению, прогрессированию опухолевого роста, появлению осложнений этого заболевания и терапии [15–17].

Цель исследования — выявить группу риска развития бортезомиб-индуцированной ПП на основании анализа полиморфизма генов иммунного ответа у больных с впервые диагностированной ММ.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической венозной крови 46 больных ММ (28 женщин и 18 мужчин) с медианой возраста 60 лет, ранее не получавших лечения лекарственными препаратами, обладающими нейро-

токсическим эффектом. Из них у 3 (6,5 %) больных заболевание находилось в I стадии, у 19 (41,3 %) — во II стадии, у 24 (52,2 %) — в III стадии (по Durie-Salmon [18]). Моноклональный тип секреции IgA наблюдался у 10 (21,7 %) человек, IgG — у 28 (60,9 %) обследованных. Преобладание свободных легких цепей к-типа выявлено у 22 (47,8 %) больных, у 11 (23,9 %) — λ-типа. У остальных тип продукции иммуноглобулинов и свободных легких цепей был неизвестен. Все больные получили лечение с использованием режима VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон). Бортезомиб вводили в дозе 1,3 мг/м² подкожно в 1, 4, 8 и 11-й дни каждого курса. До получения частичной и/или полной ремиссии в 1-й группе больным проведено от 2 до 12 курсов VCD (медиана — 6 курсов), во 2-й группе — от 2 до 17 (медиана — 5,5) курсов терапии. Информированное добровольное согласие на проведение исследований было получено у всех больных. Все случаи ПП оценены в соответствии с общими терминологическими критериями неблагоприятных событий Национального института рака (версия 3.0) после окончания индукционной терапии. Больных в зависимости от наличия ПП разделили на две группы. В 1-ю группу вошли 12 (26,1 %) больных ММ с ПП. Среди них наблюдались 9 женщин и 3 мужчин в возрасте от 34 до 72 лет (медиана возраста 59 лет). У 2 (16,7 %) больных характер выраженности симптомов был незначителен и отнесен к 1-й степени токсичности, у 8 (66,6 %) — ко 2-й степени, у 2 (16,7 %) — к 3-й степени, что потребовало редукции дозы бортезомиба. Во 2-ю группу включили 34 (73,9 %) больных ММ (19 женщин и 15 мужчин) без клинических признаков бортезомиб-индуцированной ПП в возрасте от 33 до 76 лет (медиана возраста 61 год) (табл. 1).

Генотипирование 20 полиморфных участков 14 генов иммунного ответа *TLR2* (rs5743708), *TLR5* (rs3775291), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs5743810), *TLR9* (rs5743836, rs352140), *IL1β* (rs2856841, rs1143623, rs1143634, rs16944), *IL2* (rs2069762), *IL4* (rs2243250), *IL6* (rs1800795), *IL10* (rs1800871, rs1800896), *IL17A* (rs2275913), *CD14* (rs34424920), *TNFα* (rs1800629), *FCGR2A* (rs1801274) осуществляли методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами и с электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле («Литех», Россия) в момент постановки диагноза.

Статистические методы. Распределение генотипов по каждому полиморфному локусу проверяли на соответствие равновесию Харди — Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Дополнительно оценивали показатель отношения шансов — odds ratio (OR) с вычислением границ 95 %-го доверительного интервала (95 % CI). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика больных ММ
Table 1. Characteristics of patients with multiple myeloma

Показатель Parameter	1-я группа 1 group	2-я группа 2 group
	(n = 12)	(n = 34)
Пол: Sex:		
- мужчины (%) - male (%)	3 (25)	15 (44,1)
- женщины (%) - female (%)	9 (75)	19 (55,9)
Медиана возраста (Q₁-Q₃) Age, median (Q ₁ -Q ₃)	59 (58-65)	61 (57-65)
Стадия ММ (Durie-Salmon) [18] Durie-Salmon Staging System [18]		
IA	0 (0%)	3 (8,8%)
IIA + IIB	5 (41,7%)	14 (41,2%)
IIIA + IIIB	7 (58,3%)	17 (50%)
Тип секреции Secretion		
- IgA	2 (16,7%)	8 (23,5%)
- IgG	6 (50%)	22 (64,7%)
- нет данных - no data	4 (33,3%)	4 (11,8%)
Свободные легкие цепи Free light chain production		
- κ-тип - kappa	5 (41,7%)	17 (50%)
- λ-тип - lambda	5 (41,7%)	6 (17,6%)
- нет данных - no data	2 (16,6%)	11 (32,4%)
Медиана числа курсов VCD (Q₁-Q₃) Number of VCD courses, Median VCD (Q ₁ -Q ₃)	6 (3-9)	5,5 (4-6)
Периферическая полинейропатия Peripheral neuropathy		
- I степени - I degree	2 (16,7%)	
- II степени - II degree	8 (66,6%)	
- III степени - III degree	2 (16,7%)	

Результаты

Генотипирование полиморфных локусов избранных генов иммунного ответа выявило различия в частоте обнаружения гаплотипов генов *TLR6* (Ser249Pro), *IL1β* (G-1473C), *IL2* (T-330G), *IL4* (C-589T) и *IL10* (G-1082A) у больных 1-й и 2-й групп (табл. 2). Исследование полиморфизма остальных генов: *TLR2* (Arg753Gln), *TLR5* (Phe421Leu), *TLR4* (Asp299Gln, Thr399Ile), *IL1β* (T-31C, T-511C, C-3953T), *IL6* (G-174C), *IL10* (C-819T), *IL17A* (G-197A), *CD14* (C-159T), *TNFα* (G-308A), *FCGR2A* (His166Arg) не обнаружило их участия в возникновении бортезомиб-индуцированной ПП.

При анализе полученных данных отмечено, что группу больных ММ с развитием ПП на фоне использования режима VCD отличало гомозиготное носительство

аллеля «дикого» типа гена *TLR6*-249, гена *IL1β*-1473, гена *IL4*-589, гомозиготное носительство мутантного аллеля гена *IL2*-330 и присутствие мутантного аллеля в гомо- и гетерозиготном состоянии в локусе G-1082 гена *IL10*. Найденные различия повышали риск возникновения бортезомиб-индуцированной ПП у больных ММ в 7, 3, 2, 7 и 4 раза соответственно.

Для поиска возможных гендерных различий проведено сравнение частот носительства аллелей и гаплотипов исследуемых генов среди мужчин и женщин в обеих группах. В группе больных ММ с наличием бортезомиб-индуцированной ПП не обнаружено достоверно значимых отклонений в частоте распределения аллелей во всех 20 полиморфных локусах генов иммунного ответа у мужчин и у женщин, также

Таблица 2. Различия частот носительства гаплотипов ряда генов иммунного ответа у больных ММ в зависимости от наличия бортезомиб-индуцированной ПП
Table 2. Differences in frequency of the carriers of haplotypes of immune response genes in multiple myeloma patients with the presence and absence of bortezomib-induced peripheral polyneuropathy

Ген, генотипы Gene, genotypes	1-я группа 1 group	2-я группа 2 group	χ^2	p	OR	
	(n = 12)	(n = 34)			значение value	95 % CI
TLR6 (Ser249Pro)						
Генотип CC Genotype CC	0,500	0,118	7,62	0,006	7,50	1,61–34,95
Генотипы CT + TT Genotypes CT + TT	0,500	0,882			0,13	0,03–0,62
IL1β (G-1473C)						
Генотип GG Genotype GG	0,500	0,206	4,31	0,04	3,86	0,95–15,71
Генотип GC Genotype GC	0,500	0,706			0,42	0,11–1,61
Генотип CC Genotype CC	0,000	0,088			0,36	0,02–7,49
IL2 (T-330G)						
Генотипы TT + TG Genotypes TT + TG	0,583	0,912	6,66	0,01	0,14	0,03–0,71
Генотип GG Genotype GG	0,417	0,088		7,38	1,42–38,42	
IL4 (C-589T)						
Генотип CC Genotype CC	0,417	0,206	4,13	0,04	2,76	0,67–11,37
Генотип CT Genotype CT	0,583	0,559			1,11	0,29–4,19
Генотип TT Genotype TT	0,000	0,235			0,12	0,01–2,34
IL10 (G-1082A)						
Генотип GG Genotype GG	0,333	0,676	4,31	0,04	0,24	0,06–0,97
Генотипы GA + AA Genotypes GA + AA	0,667	0,324			4,18	1,03–16,94

Примечание. Здесь и далее: результаты представлены в долях единицы; χ^2 — критерий Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность; p — уровень значимости различий; OR (odds ratio) — отношение шансов; 95 % CI — доверительный интервал, в котором статистическая значимость различий параметра, полученного на основе исследования, имеет вероятность 95 %.

Note. Hereinafter: the results are presented in fractions of a unit; χ^2 — Pearson’s Yates Correction Test for Continuity; p — the significance of differences; OR — odds ratio; 95 % CI — confidence interval, across which the statistical significance of differences in parameters obtained has a probability degree of 95 %.

как и у мужчин 1-й и 2-й групп. Однако среди женщин обеих групп (в зависимости от наличия и отсутствия клинических признаков ПП) выявлены отличия, затрагивающие полиморфные локусы генов *TLR6*, *IL10-819*, *IL2* (табл. 3).

Отмечено, что гомозиготное носительство аллеля «дикого» типа гена *TLR6* (Ser249Pro), мутантного аллеля гена *IL2* (T-330G) и присутствие гетерозигот *IL10* (G-1082A), повышало риск обнаружения бортезомиб-ассоциированной ПП у женщин с ММ более чем в 10 ($p = 0,01$), 14 ($p = 0,01$) и в 5 раз ($p = 0,04$) соответ-

ственно. Найденные гендерные различия среди больных ММ рекомендуется учитывать при проведении исследований дизайна «случай-контроль».

Обсуждение

Развитие токсичности лекарственных препаратов, применяемых при лечении онкогематологических заболеваний, в ряде случаев ограничивает достижение полного и устойчивого терапевтического эффекта. Многочисленные генетические исследования при ММ в основном касались выявления генов-кандидатов,

Таблица 3. Оценка риска развития ПП у женщин с ММ на фоне бортезомиб-содержащих режимов терапии
Table 3. Assessment of PP risk in MM women against the background of bortezomib treatment

Ген, генотипы Gene, genotype	1-я группа 1 group	2-я группа 2 group	χ^2	P	OR	
	(n = 9)	(n = 19)			значение value	95 % CI
TLR6 (Ser249Pro)						
Генотип CC Genotype CC	0,556	0,105	6,60	0,01	10,63	1,48–76,08
Генотипы CT + TT Genotypes CT + TT	0,444	0,895			0,09	0,01–0,67
IL10 (G-1082A)						
Генотип GG Genotype GG	0,333	0,737	4,17	0,04	0,18	0,03–1,00
Генотипы GA + AA Genotypes GA + AA	0,667	0,263			5,60	1,00–31,32
IL2 (T-330G)						
Генотипы TT + TG Genotypes TT + TG	0,556	0,947	6,39	0,01	0,07	0,01–0,77
Генотип GG Genotype GG	0,444	0,053			14,40	1,30–159,52

прогнозирующих характер течения заболевания, однако ни одной группе генетических маркеров не удалось завоевать первенство в качестве показателей эффективности и безопасности специфической терапии [9, 17, 19–21].

Лекарственно-индуцированной ПП, с точки зрения фармакогеномики, в последние годы также уделяется большое внимание. В связи с растущим интересом к персонализированной медицине считается, что этот подход позволит выявить больных, у которых имеются вариации отдельных генов, увеличивающих риск развития ПП, связанной с терапией, и при необходимости модифицировать лечение. Недавно опубликован краткий обзор генов и точечных мутаций в них, которые могут выступать в качестве прогностических маркеров развития ПП [3]. К сожалению, результаты таких исследований зачастую противоречивы. Тем не менее это направление исследований является весьма перспективным, хотя и требует анализа значительного числа наблюдений, поскольку в большинстве работ основное внимание уделяется генам, участвующим в развитии неопластических процессов, а не генам, которые непосредственно способствуют возникновению ПП с вовлечением иммунных механизмов [3, 6, 22, 23].

В представленном исследовании была проанализирована частота распределения гаплотипов 14 генов иммунного ответа в 20 полиморфных локусах у 46 больных ММ, получивших лечение по схеме VCD, и оценена связь мутационного статуса исследованных генов с развитием лекарственно-индуцированной ПП. Данный подход позволил идентифицировать пять гаплотипов в генах *TLR6*, *IL1 β* (G-1473C), *IL2*, *IL4* и *IL10*

(G-1082A), носительство которых увеличивает риск развития ПП, что подтверждается выявлением статистически значимых различий.

В проведенных ранее работах, в которых изучалась роль полиморфизма генов иммунного ответа в возникновении ПП при ММ, лишь С. Самро и соавт. [3] описали связь между возникновением этого осложнения и мутационным статусом генов двух цитокинов *IL10* и *IL17*. В целом мутации в этих генах влияют на конечный уровень их транскрипции и приводят к изменению продукции кодируемых ими белков [24]. При гемобластозах опухолевые клетки, с одной стороны, способны самостоятельно продуцировать цитокины, снижая эффективность лекарственных препаратов, способствуя выживанию и росту опухолевых клеток. С другой — рост опухолевого клона регулируется цитокинами, индуцирующими или ингибирующими пролиферацию трансформированных клеток [25].

Описано примерно 49 полиморфизмов гена *IL10* [26]. Один из них — *IL10-1082A>G* локализован в проксимальной области промотора [24], который может играть важную роль в развитии ММ [27], так как IL-10 является фактором роста, в том числе для трансформированных плазматических клеток, аутокринно индуцируя продукцию онкостатина М. К тому же найдено, что высокие сывороточные концентрации интерлейкина-10 у больных ММ сопровождают прогрессирование заболевания. М. Rudzianskiene и соавт. [28] установили, что больные ММ, несущие гетерозиготный гаплотип гена *IL10-1082*, имели более выраженный ответ на проводимую радиотерапию очагов миеломного поражения костной ткани, чем больные с другими

генотипами. Больные с гомозиготным гаплотипом гена *IL-1082* с присутствием аллеля «дикого» типа гена *IL10* были склонны к более быстрому облегчению болевого синдрома (в первые 4 недели проведения лучевой терапии). Нами ранее найдено, что присутствие генотипов с мутантным аллелем гена *IL10* (G-1082A) увеличивало риск возникновения ММ в 14 раз [29], чего, однако, не наблюдалось в исследованиях С. Zheng и соавт. и G. Mazur и соавт. [30, 31]. В представленном здесь исследовании тот же «прогностически неблагоприятный» мутантный статус гена *IL10-1082* ассоциировался с повышенной частотой обнаружения ПП (в 4 раза) у больных ММ при использовании бортезомиб-содержащего режима терапии VCD.

В группу повышенного риска развития ПП также вошли носители гомозиготного гаплотипа с аллелем «дикого» типа гена *IL4*. Интерлейкин-4 подавляет провоспалительную активность макрофагов и секрецию ими интерлейкинов -1, -6 и фактора некроза опухоли, то есть так же, как и интерлейкин-10, оказывает противовоспалительный эффект. С учетом того, что интерлейкин-4 поляризует иммунный ответ, патологический процесс может носить различный характер. При снижении выработки интерлейкина-4 моноцитами и макрофагами продукция провоспалительных цитокинов не блокируется и происходит переключение иммунного ответа на Th1-тип реагирования. Полиморфизм гена *IL4* в большинстве случаев ассоциирован с повышенной промоторной активностью гена и увеличением продукции интерлейкина-4. Это приводит к ингибированию функции макрофагов/моноцитов, к снижению экспрессии FcR всех трех типов, к угнетению антителозависимых цитотоксичности и фагоцитоза, к переключению иммунного ответа с Th1- на Th2-тип реагирования, для которого характерна стимуляция поликлональной активации В-лимфоцитов [2]. Вероятно, обнаруженное в настоящем исследовании гомозиготное носительство аллеля «дикого» типа гена *IL4* не способно блокировать реализацию провоспалительного иммунного ответа при развитии ПП у больных ММ.

Среди провоспалительных цитокинов у больных ММ с бортезомиб-индуцированной полинейропатией в настоящей работе выявлена высокая частота обнаружения «диких» гомозигот гена *IL1β* (G-1473C) ($p = 0,04$) и мутантных гомозигот гена *IL2* (T-330G) ($p = 0,01$). Показано, что опухолевые клетки при ММ высоко экспрессируют интерлейкин-1β [32], что может быть связано с наличием мутаций в гене. Однако в представленном здесь исследовании видно, что развитие ПП у больных ММ, леченных при помощи бортезомиба, напротив, наблюдалось чаще у носителей только аллеля «дикого» типа *IL1β* (G-1473C). Структура гена *IL1β* весьма сложна. Он содержит 22 экзона и 9 интронов, подавляющее число которых являются альтернативными. Для этого гена характерна высокая

степень гомологии интронных последовательностей, что, как предполагается, играет важную регуляторную роль в экспрессии этого гена [33].

Изменения в области промотора гена *IL2* приводят к модификации его транскрипционной активности. Результаты исследования Т. Watanabe и соавт. [34] продемонстрировали менее чем 3-кратное повышение уровня фитогемагглютинин индуцированной экспрессии мРНК *IL2* у больных с бортезомиб-индуцированной ПП. Тогда как у большинства больных без клинических симптомов данного осложнения уровень экспрессии мРНК *IL2* после введения бортезомиба превышал более чем в 3 раза исходные значения. Таким образом, исследователи подтвердили гипотезу о том, что развитие ПП при лечении бортезомибом может быть связано с участием генов, регулирующих течение воспалительных процессов.

Экспрессия TLRs, как и рецепторов к цитокинам, обнаруживается и на неизмененных, и на опухолевых клетках. TLRs могут быть причастны к злокачественной трансформации гемопоэтических клеток, прогрессии роста опухоли и к ее уклонению от иммунного надзора [35]. В представленном исследовании найдено, что у гомозиготных носителей аллеля «дикого» типа гена *TLR6* риск развития ПП на фоне применения бортезомиба был выше, чем в случаях выявления гаплотипов с мутантным аллелем ($p = 0,006$). Предполагается, что в данном случае аллель «дикого» типа выступал в качестве аллеля риска развития неблагоприятного осложнения лечения — ПП.

В результате поиска ассоциаций полиморфных замков в исследуемых генах с предполагаемым фенотипическим эффектом были найдены гендерные особенности, затрагивающие гены *TLR5* и *TLR4* (Asp299Gln) у больных обоего пола, получивших терапию VCD без признаков ПП. Среди мужчин с ММ, в отличие от женщин, достоверно чаще встречались гомозиготные носители аллеля «дикого» типа гена *TLR5* ($p = 0,007$) и мутантного аллеля гена *TLR4* (Asp299Gln). TLR3 располагается в эндосомах клеток и может связываться с такими экзогенными патоген-ассоциированными паттернами, как двуспиральная РНК вирусов, а также с эндогенными веществами, образующимися в процессе повреждения тканей: двуспиральной и матричной РНК. Активация TLR3 индуцирует запуск NF-κB и продукцию интерферонов I типа. Установлено, что неизмененные и трансформированные клетки при ММ или вовсе не несут TLR3, или его экспрессия выявляется на очень низком уровне, что, вероятно, может быть связано с особенностями мутационного статуса гена, кодирующего данный рецептор [36]. Известно, что при ММ активация TLR4 способна усиливать пролиферацию и формировать устойчивость опухолевых плазматических клеток к химиотерапии, а также увеличивать количество регуляторных Т-клеток [37]. Таким образом,

изучение особенностей формирования противоопухолевого иммунитета играет важную роль в попытках улучшить результаты лечения ММ.

В работе также установлено, что для женщин с ММ, получивших терапию VCD, характерными генетическими маркерами риска развития ПП являлись: гомозиготное носительство аллеля «дикого» типа гена *TLR6* ($p = 0,01$), мутантного аллеля гена *IL2* ($p = 0,01$) и гаплотипы с мутантным аллелем гена *IL10* в локусе -1082 ($p = 0,04$). Наряду с уже ранее описанными характеристиками полиморфного статуса генов *IL2* и *IL10*, участие гена *TLR6*, вероятно, тесно ассоциировано с его ролью не только в установлении глубины ответа при лечении ММ, но и развитием осложнений этой терапии.

Возникновение ПП у больных ММ весьма трудно предупредить, поскольку на основании только клинических симптомов невозможно спрогнозировать, какие больные подвергаются более высокому риску развития данного осложнения. Попытки определить генетические факторы высокого риска развития ПП основаны на анализе ограниченного числа генов. Плохая прогностическая ценность таких классификаторов связана с отсутствием простых, широко признанных методов их обнаружения, которые могут использоваться при риск-адаптированной терапии больных. В настоящем исследовании использовали ассоциативный подход для прогнозирования риска развития бор-

тезомиб-индуцированной ПП с мутационным статусом ряда генов иммунного ответа с целью обнаружить ключевые из них.

Полученные результаты согласуются с гипотезой о том, что риск развития ПП на фоне лечения бортезомибом может быть опосредован мутациями в генах, регулирующих механизмы развития иммунного ответа. Эти данные могут способствовать разработке будущих нейропротективных стратегий при терапии бортезомибом. Итоги цитогенетической/интерфазной флуоресцентной *in situ* гибридизации уже используются для принятия решений в аспекте выбора способа лечения ММ. Анализ профилей риска токсичности на основании оценки полиморфного статуса генов в перспективе будет включен в алгоритмы лечения. Идентификация рисков неблагоприятного воздействия бортезомиба приведет не только к более широкому применению нейропротективных препаратов и с профилактической целью — противовоспалительных средств, но и позволит индивидуализировать схемы и дозы применения бортезомиба. Однако осторожно необходимо подходить к переносу результатов генетического определения риска токсичности в клиническую практику, так как снижение дозы препарата уменьшит эффективность лечения, что окажет влияние на выживаемость и качество жизни больных при прогрессии заболевания.

Литература

1. García-Sanz R., Corchete L.A., Alcoceba M., et al. GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) cooperative study group. Prediction of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib and thalidomide: a genetic study based on a single nucleotide polymorphism array. *Hematol. Oncol.* 2016; 9: 1–6. DOI: 10.1002/hon.2337
2. Starobova H., Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front. Mol. Neurosci.* 2017; 10: 174. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00174
3. Campo C., Da Silva Filho M.I., Weinhold N., et al. Genetic susceptibility to bortezomib-induced peripheral neuropathy: replication of the reported candidate susceptibility loci. *Neurochem. Res.* 2017; 42(3): 925–31. DOI: 10.1007/s11064-016-2007-9
4. Adams J., Palombella V.J., Sausville E.A., et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res.* 1999; 59(11): 2615–22.
5. Becker P.S. Genetic predisposition for chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(7): 783–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.4771
6. Boyette-Davis J.A., Walters E.T., Dougherty P.M. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag.* 2015; 5(4): 285–96. DOI: 10.2217/pmt.15.19
7. Magrangeas F., Kuiper R., Avet-Loiseau H., et al. A genome-wide association study identifies a novel locus for bortezomib-induced peripheral neuropathy in European patients with multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22(17): 4350–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3163

References

1. García-Sanz R., Corchete L.A., Alcoceba M., et al. GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) cooperative study group. Prediction of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib and thalidomide: a genetic study based on a single nucleotide polymorphism array. *Hematol. Oncol.* 2016; 9: 1–6. DOI: 10.1002/hon.2337
2. Starobova H., Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front. Mol. Neurosci.* 2017; 10: 174. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00174
3. Campo C., Da Silva Filho M.I., Weinhold N., et al. Genetic susceptibility to bortezomib-induced peripheral neuropathy: replication of the reported candidate susceptibility loci. *Neurochem. Res.* 2017; 42(3): 925–31. DOI: 10.1007/s11064-016-2007-9
4. Adams J., Palombella V.J., Sausville E.A., et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res.* 1999; 59(11): 2615–22.
5. Becker P.S. Genetic predisposition for chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(7): 783–6. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.4771
6. Boyette-Davis J.A., Walters E.T., Dougherty P.M. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag.* 2015; 5(4): 285–96. DOI: 10.2217/pmt.15.19
7. Magrangeas F., Kuiper R., Avet-Loiseau H., et al. A genome-wide association study identifies a novel locus for bortezomib-induced peripheral neuropathy in European patients with multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22(17): 4350–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3163

8. Argyriou A.A., Cavaletti G., Bruna J., et al. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: an update. *Arch. Toxicol.* 2014; 88(9): 1669–79. DOI: 10.1007/s00204-014-1316-5
9. Meregalli C. An Overview of Bortezomib-Induced Neurotoxicity. *Toxics.* 2015; 3: 294–303. DOI: 10.3390/toxics3030294
10. Landowski T.H., Megli C.J., Nullmeyer K.D., et al. Mitochondrial-mediated dysregulation of Ca²⁺ is a critical determinant of Velcade (PS-341/bortezomib) cytotoxicity in myeloma cell lines. *Cancer Res.* 2005; 65(9): 3828–36.
11. Ghelardini C., Menicacci C., Cerretani D., Bianchi E. Spinal administration of mGluR5 antagonist prevents the onset of bortezomib induced neuropathic pain in rat. *Neuropharmacology.* 2014; 86: 294–300. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.08.004
12. Alé A., Bruna J., Calls A., et al. Inhibition of the neuronal NFκB pathway attenuates bortezomib-induced neuropathy in a mouse model. *Neurotoxicology.* 2016; 55: 58–64. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.05.004
13. Bilińska M., Usnarska-Zubkiewicz L., Pokryszko-Dragan A. Bortezomib-induced painful neuropathy in patients with multiple myeloma. *Contemp. Oncol. (Pozn).* 2013; 17(5): 421–6. DOI: 10.5114/wo.2013.37214
14. Morawska M., Grzasko N., Kostyra M., et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol. Oncol.* 2015; 33(4): 113–9. DOI: 10.1002/hon.2149
15. Назарова Е.Л., Шардаков В.И. Полиморфизм генов толл-подобных рецепторов при гемобластозах. *Цитокины и воспаление.* 2017; 16(4): 13–20.
16. Назарова Е.Л., Шардаков В.И. Роль полиморфизма генов сигнальных путей толл-подобных рецепторов в развитии гемобластозов. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.* 2017; 24(3): 7–21.
17. Favis R., Sun Y., van de Velde H., et al. Genetic variation associated with bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Pharmacogenet. Genomics.* 2011; 21(3): 121–9. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283436b45
18. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer.* 1975; 36(3): 842–54.
19. Mitra A.K., Harding T., Mukherjee U.K., et al. A gene expression signature distinguishes innate response and resistance to proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2017; 7(6): 581. DOI: 10.1038/bcj.2017.56
20. Corthals S.L., Kuiper R., Johnson D.C., et al. Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2011; 96(11): 1728–32. DOI: 10.3324/haematol.2011.041434
21. Campo C., da Silva Filho M.I., Weinhold N., et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: A genome-wide association study on multiple myeloma patients. *Hematol. Oncol.* 2017; 3: 1–6. DOI: 10.1002/hon.2391
22. Beutler A.S., Kulkarni A.A., Kanwar R., et al. Sequencing of Charcot – Marie – Tooth disease genes in a toxic polyneuropathy. *Ann. Neurol.* 2014; 76(5): 727–37. DOI: 10.1002/ana.24265
23. Weis J., Claeys K.G., Roos A., et al. Towards a functional pathology of hereditary neuropathies. *Acta Neuropathol.* 2017; 133(4): 493–515. DOI: 10.1007/s00401-016-1645-y
24. Domingo-Domènech E., Benavente Y., González-Barca E., et al. Impact of interleukin-10 polymorphisms (-1082 and -3575) on the survival of patients with lymphoid neoplasms. *Haematologica.* 2007; 92(11): 1475–81.
25. Mutlu P., Yalcin S., Elci P., et al. Association of -174G/C interleukin-6 gene polymorphism with the risk of chronic lymphocytic, chronic myelogenous and acute myelogenous leukemias in Turkish patients. *J. BUON.* 2014; 19(3): 787–91.
26. Moore E.E., Presnell S., Garrigues U., et al. Expression of IL-17B in neurons and evaluation of its possible role in the chromosome 5q-linked form of Charcot-
8. Argyriou A.A., Cavaletti G., Bruna J., et al. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: an update. *Arch. Toxicol.* 2014; 88(9): 1669–79. DOI: 10.1007/s00204-014-1316-5
9. Meregalli C. An Overview of Bortezomib-Induced Neurotoxicity. *Toxics.* 2015; 3: 294–303. DOI: 10.3390/toxics3030294
10. Landowski T.H., Megli C.J., Nullmeyer K.D., et al. Mitochondrial-mediated dysregulation of Ca²⁺ is a critical determinant of Velcade (PS-341/bortezomib) cytotoxicity in myeloma cell lines. *Cancer Res.* 2005; 65(9): 3828–36.
11. Ghelardini C., Menicacci C., Cerretani D., Bianchi E. Spinal administration of mGluR5 antagonist prevents the onset of bortezomib induced neuropathic pain in rat. *Neuropharmacology.* 2014; 86: 294–300. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.08.004
12. Alé A., Bruna J., Calls A., et al. Inhibition of the neuronal NFκB pathway attenuates bortezomib-induced neuropathy in a mouse model. *Neurotoxicology.* 2016; 55: 58–64. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.05.004
13. Bilińska M., Usnarska-Zubkiewicz L., Pokryszko-Dragan A. Bortezomib-induced painful neuropathy in patients with multiple myeloma. *Contemp. Oncol. (Pozn).* 2013; 17(5): 421–6. DOI: 10.5114/wo.2013.37214
14. Morawska M., Grzasko N., Kostyra M., et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol. Oncol.* 2015; 33(4): 113–9. DOI: 10.1002/hon.2149
15. Nazarova E.L., Shardakov V.I. Polymorphism of Toll-like receptor genes in hematological malignancies. *Citokiny i vospalenie.* 2017; 16(4): 13–20 (In Russian).
16. Nazarova E.L., Shardakov V.I. Role of polymorphisms of Toll-like receptors signaling pathway genes in the development of hematological malignancies. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova.* 2017. 24(3): 7–21 (In Russian).
17. Favis R., Sun Y., van de Velde H., et al. Genetic variation associated with bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Pharmacogenet. Genomics.* 2011; 21(3): 121–9. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283436b45
18. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer.* 1975; 36(3): 842–54.
19. Mitra A.K., Harding T., Mukherjee U.K., et al. A gene expression signature distinguishes innate response and resistance to proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2017; 7(6): 581. DOI: 10.1038/bcj.2017.56
20. Corthals S.L., Kuiper R., Johnson D.C., et al. Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2011; 96(11): 1728–32. DOI: 10.3324/haematol.2011.041434
21. Campo C., da Silva Filho M.I., Weinhold N., et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: A genome-wide association study on multiple myeloma patients. *Hematol. Oncol.* 2017; 3: 1–6. DOI: 10.1002/hon.2391
22. Beutler A.S., Kulkarni A.A., Kanwar R., et al. Sequencing of Charcot – Marie – Tooth disease genes in a toxic polyneuropathy. *Ann. Neurol.* 2014; 76(5): 727–37. DOI: 10.1002/ana.24265
23. Weis J., Claeys K.G., Roos A., et al. Towards a functional pathology of hereditary neuropathies. *Acta Neuropathol.* 2017; 133(4): 493–515. DOI: 10.1007/s00401-016-1645-y
24. Domingo-Domènech E., Benavente Y., González-Barca E., et al. Impact of interleukin-10 polymorphisms (-1082 and -3575) on the survival of patients with lymphoid neoplasms. *Haematologica.* 2007; 92(11): 1475–81.
25. Mutlu P., Yalcin S., Elci P., et al. Association of -174G/C interleukin-6 gene polymorphism with the risk of chronic lymphocytic, chronic myelogenous and acute myelogenous leukemias in Turkish patients. *J. BUON.* 2014; 19(3): 787–91.
26. Moore E.E., Presnell S., Garrigues U., et al. Expression of IL-17B in neurons and evaluation of its possible role in the chromosome 5q-linked form of Charcot-

Marie-Tooth disease. *Neuromuscul. Disord.* 2002; 12(2): 141–50.

27. Howell W.M., Rose-Zerilli M.J. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis. *J. Nutr.* 2007; 137(1): 194–9.

28. Rudzianskiene M., Inciura A., Juozaityte E., et al. The role of single nucleotide polymorphism of IL-6 and IL-10 cytokine on pain severity and pain relief after radiotherapy in multiple myeloma patients with painful bone destructions. *Genetika.* 2014; 46(2): 455–69.

29. Назарова Е.Л., Демьянова В.Т., Шардаков В.И. и др. Ассоциации полиморфизма ряда генов врожденного иммунитета с риском развития множественной миеломы и хронического лимфолейкоза. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61(4): 183–9.

30. Zheng C., Huang D., Liu L., et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in multiple myeloma. *Int. J. Cancer.* 2001; 95(3): 184–8.

31. Mazur G., Bogunia-Kubik K., Wróbel T., et al. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms do not associate with the susceptibility for multiple myeloma. *Immunol. Lett.* 2005; 96(2): 241–6.

32. Brown E.E., Lan Q., Zheng T., et al. Common variants in genes that mediate immunity and risk of multiple myeloma. *Int. J. Cancer.* 2007; 120: 2715–22. DOI: [org/10.1002/ijc.22618](http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22618)

33. Чурносов М.И., Сиротина С.С., Тикунова Т.С. и др. *Гены цитокинов и хронический лимфолейкоз.* М.: ПАМН; 2014: 132 с.

34. Watanabe T., Mitsuhashi M., Sagawa M., et al. Phytohemagglutinin-induced IL2 mRNA in whole blood can predict bortezomib-induced peripheral neuropathy for multiple myeloma patients. *Blood Cancer J.* 2013; 3: 150. DOI: [10.1038/bcj.2013.47](http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2013.47)

35. Isaza-Correa J.M., Liang Z., van den Berg A., et al. Toll-like receptors in the pathogenesis of human B cell malignancies. *J. Hematol. Oncol.* 2014; 7: 57–67. DOI: [10.1186/s13045-014-0057-5](http://dx.doi.org/10.1186/s13045-014-0057-5)

36. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

37. Ellyard J.I., Simson L., Parish C.R. Th2-mediated anti-tumour immunity: friend or foe? *Tissue Antigens.* 2007; 70(1): 1–11. DOI: [10.1111/j.1399-0039.2007.00869.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2007.00869.x)

Информация об авторах

Назарова Елена Львовна*, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,

e-mail: nazarova@niigpk.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9890-4264>

Минаева Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,

e-mail: minaeva@niigpk.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

Зотина Екатерина Николаевна, кандидат медицинских наук, руководитель научно-клинического отдела ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,

e-mail: zotina@niigpk.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

Marie-Tooth disease. *Neuromuscul. Disord.* 2002; 12(2): 141–50.

27. Howell W.M., Rose-Zerilli M.J. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis. *J. Nutr.* 2007; 137(1): 194–9.

28. Rudzianskiene M., Inciura A., Juozaityte E., et al. The role of single nucleotide polymorphism of IL-6 and IL-10 cytokine on pain severity and pain relief after radiotherapy in multiple myeloma patients with painful bone destructions. *Genetika.* 2014; 46(2): 455–69.

29. Nazarova E.L., Demyanova V.T., Shardaikov V.I., et al. The association a number of innate immunity genes polymorphism with the risk of developing multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016; 61(4): 183–9 (In Russian).

30. Zheng C., Huang D., Liu L., et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in multiple myeloma. *Int. J. Cancer.* 2001; 95(3): 184–8.

31. Mazur G., Bogunia-Kubik K., Wróbel T., et al. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms do not associate with the susceptibility for multiple myeloma. *Immunol. Lett.* 2005; 96(2): 241–6.

32. Brown E.E., Lan Q., Zheng T., et al. Common variants in genes that mediate immunity and risk of multiple myeloma. *Int. J. Cancer.* 2007; 120: 2715–22. DOI: [org/10.1002/ijc.22618](http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22618)

33. Churnosov M.I., Sirotnina S.S., Tikunova T.S., et al. Cytokine's genes and chronic lymphocytic leukemia. Moscow: RAMN; 2014: 132 (In Russian).

34. Watanabe T., Mitsuhashi M., Sagawa M., et al. Phytohemagglutinin-induced IL2 mRNA in whole blood can predict bortezomib-induced peripheral neuropathy for multiple myeloma patients. *Blood Cancer J.* 2013; 3: 150. DOI: [10.1038/bcj.2013.47](http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2013.47)

35. Isaza-Correa J.M., Liang Z., van den Berg A., et al. Toll-like receptors in the pathogenesis of human B cell malignancies. *J. Hematol. Oncol.* 2014; 7: 57–67. DOI: [10.1186/s13045-014-0057-5](http://dx.doi.org/10.1186/s13045-014-0057-5)

36. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

37. Ellyard J.I., Simson L., Parish C.R. Th2-mediated anti-tumour immunity: friend or foe? *Tissue Antigens.* 2007; 70(1): 1–11. DOI: [10.1111/j.1399-0039.2007.00869.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2007.00869.x)

Information about the authors

Elena L. Nazarova*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biology Agency of Russia,

e-mail: nazarova@niigpk.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9890-4264>

Natalia V. Minaeva, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biology Agency of Russia,

e-mail: minaeva@niigpk.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

Ekaterina N. Zotina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Department, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biology Agency of Russia,

e-mail: zotina@niigpk.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

Докшина Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: dokshina@niigpk.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1447-0199>

Сухорукова Эмилия Евгеньевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: suhorukova@niigpk.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

Шардаков Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: shardakov@niigpk.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6036-4250>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила 10.10.17

Принята к печати 24.12.2018

Irina A. Dokshina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific and Clinical Department, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biology Agency of Russia,
e-mail: dokshina@niigpk.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1447-0199>

Emilia E. Sukhorukova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biology Agency of Russia,
e-mail: suhorukova@niigpk.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

Viktor I. Shardakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biology Agency of Russia,
e-mail: shardakov@niigpk.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6036-4250>

*** Corresponding author**

Received 10 Oct 2017

Accepted 24 Dec 2018