

5. Sun X.F., Zhen Z.J., Xia Y., Lin S.X., Zhu J., Wang J., et al. Outcome of children and adolescents with Burkitt lymphoma and diffuse large B cell lymphoma treated with a modified NHL-BFM-90 protocol. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013; 34(12): 1032–7. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.12.008.
6. Samochatova E.V., Maschan A.A., Shelikhova L.N., Myakova N.V., Belogurova M.B., Khlebnikova O.P. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL-2004M Protocol): the results of a multicenter study. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014; 36(5): 395–401. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829d4900.
7. Sahni V., Choudhury D., Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5(8): 450–62. doi: 10.1038/nrne-ph.2009.97.
8. Perazella M.A., Moeckel G.W. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin. Nephrol.* 2010; 30(6): 570–81. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.005.
9. Kintzel P.E. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug. Saf.* 2001; 24(1): 19–38.
10. Choi M., Sun C.L., Kurian S., Carter A., Francisco L., Forman S.J., Bhatia S. Incidence and predictors of delayed chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008; 113(7): 1580–7. doi: 10.1002/encr.23773.
11. Elyasi S., Khalili H., Dashti-Khavidaki S., Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68(9): 1243–55. doi: 10.1007/s00228-012-1259-9.
12. Ellis M.J., Parikh C.R., Inrig J.K., Kanbay M., Patel U.D. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am. J. Transplant.* 2008; 8(11): 2378–90. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02408.x.
13. Hingorani S., Guthrie K.A., Schoch G., Weiss N.S., McDonald G.B. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39(4): 223–9.
14. Karimzadeh I., Farsaei S., Khalili H., Dashti-Khavidaki S. Are salt loading and prolonging infusion period effective in prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity? *Expert Opin. Drug Saf.* 2012; 11(6): 969–83. doi: 10.1517/14740338.2012.721775.
15. Strizhevskaya A.M., Golovnya E.G., Dzampaev A.Z., Baykova V.N. Biochemical criteria of toxicity of therapy with high doses of methotrexate in children with osteosarcoma. *Advances in Molecular Oncology. Russian Journal (Uspekhi Molekulyarnoy Onkologii)*. 2015; 2(1): 082–9. doi: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.082-089. (in Russian)
16. Ulrich C.M., Yasui Y., Storb R., Schubert M.M., Wagner J.L., Bigler J. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*. 2001; 98(1): 231–4.
17. Ongaro A., De Mattei M., Della Porta M.G., Rigolin G.M., Ambrosio C., Di Raimondo F. Gene polymorphisms in folate metabolizing enzymes in adult acute lymphoblastic leukemia: effects on methotrexate-related toxicity and survival. *Haematologica*. 2009; 94(10): 1391–8. doi: 10.3324/haematol.2009.008326.
18. Pimenova M.A., Sokolov A.N., Biryukova L.S., Ustinova E.N., Shaforostova I.I., Donskova I.A., et al. Extremely high concentration of methotrexate in the blood serum, followed by acute renal failure in a patient with acute lymphoblastic leukemia after high-dose consolidation. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2011; 7: 58–61. (in Russian)
19. Naughton C.A. Drug-induced nephrotoxicity. *Am. Fam. Physician*. 2008; 78(6): 743–50.
20. Kolygin B.A., Kuleva S.A. *The effects of anticancer therapy in children*. St. Petersburg: Gippokrat; 2011. (in Russian)
21. Sarzhevskiy V.O., Melnichenko V.Ya., Tyurin V.L. Renal toxicity of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation (peripheral stem cells) in hemoblastoses. *Bulletin of Pirogov's National Medico-Surgical Center. Russian Journal (Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova)*. 2013; 2: 66–71. (in Russian)
22. Kaya Z., Gursel T., Bakkaloglu S.A., Kocak U., Atasever T., Oktar S.O. Evaluation of renal function in Turkish children receiving BFM-95 therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007; 24(4): 257–67.
23. Grönroos M.H., Jahnukainen T., Möttönen M., Perkkio M., Irjala K., Salmi T.T. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 51(4): 535–9. doi: 10.1002/pbc.21650.
24. Oberlin O., Fawaz O., Rey A., Naudet P., Ridola V., Orbach D., et al. Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(32): 5350–5. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5257.
25. Dekkers I.A., Blijdorp K., Cransberg K., Pluijm S.M., Pieters R., Neggers S.J., van den Heuvel-Eibrink M.M. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8(6): 922–9. doi: 10.2215/CJN.09980912.
26. Lukina A.E., Baryakh E.A., Kravchenko S.K., Biryukova L.S., Gemdzhyan E.G., Magomedova A.U., et al. Features of renal damage in Burkitt's lymphoma. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2012; 7: 31–4. (in Russian)
27. Smirnov A.V. National guidelines. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology. Russian Journal (Nefrologiya)*. 2012; 1: 89–115. (in Russian)
28. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0*. Publish Date: May 28, 2009. Available at: [http://www.evs.nci.nih.gov/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14](http://www.evs.nci.nih.gov/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14)

Поступила 11.12.15  
Принята к печати 08.09.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.392.2+616-006.448]-092:612.017.1]-078.33

Назарова Е.Л., Демьянова В.Т., Шардаков В.И., Зотина Е.Н., Докшина И.А.

## АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА РЯДА ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, Киров, Россия

Комплексное взаимодействие между факторами внешней среды и генами организма человека вносит заметный вклад в развитие хронических лимфолифферативных заболеваний (ХЛПЗ) у лиц с различными мутациями генов, в том числе врожденного иммунного ответа. Обследовали 51 больного хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и 70 больных множественной миеломой (ММ). Контрольную группу составили 47 здоровых лиц, не имеющих онкогематологических заболеваний, сопоставимых по гендерным и возрастным характеристикам с больными ХЛПЗ. У обследуемых определяли распространенность 20 генетических полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism – SNP) в 14 генах врожденного иммунного ответа. Обнаружено, что у больных ХЛЛ статистически значимо чаще встречался гаплотип AA гена Toll-подобного рецептора (Toll-like receptor – TLR) 3 в позиции –421, чем в контрольной группе (OR 18,56;  $p = 0,005$ ). При ММ отмечена связь риска развития заболевания с полиморфизмом генов *IL-10-1082*, *TLR2-753* и *TLR3-421*. Кроме того, найдены генетические маркеры быстро прогрессирующих форм ХЛЛ и ММ (гаплотипы CG + GG гена *IL-6* и гаплотипы GG + GA гена *IL-17A* соответственно). Можно предположить возможную связь полиморфизма генов *IL-6*, *IL-10*, *IL-17A*, *TLR2* и *TLR3* с развитием ХЛПЗ и рекомендовать использовать данные маркеры в качестве ранних дополнительных диагностических и прогностических критериев.

**Ключевые слова:** лимфолифферативные заболевания; хронический лимфолейкоз; множественная миелома; полиморфизм генов; цитокины; toll-подобные рецепторы.

**Для цитирования:** Назарова Е.Л., Демьянова В.Т., Шардаков В.И., Зотина Е.Н., Докшина И.А. Ассоциации полиморфизма ряда генов врожденного иммунитета с риском развития хронических лимфолифферативных заболеваний. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(4): 183–189. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-183-189>

Nazarova E.L., Demiyanova V.T., Shardakov V.I., Zotina E.N., Dokshina I.A.

## ASSOCIATIONS OF POLYMORPHISM IN SEVERAL INNATE IMMUNITY GENES WITH THE RISK OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

S.M. Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russian Federation

The complex interaction between environmental factors and human genes makes a significant contribution to the development of chronic lymphoproliferative diseases (CLPD) in individuals with mutations in various genes, including the innate immune response genes. We examined 51 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and 70 multiple myeloma (MM) patients. The control group consisted of 47 healthy persons without hematological malignancies. The patients from control group were matched for gender and age characteristics of CLPD patients. In observed persons there was determined the prevalence of genetic polymorphisms (single-nucleotide polymorphism – SNP) in the innate immune response genes including 20 genetic polymorphisms (single-nucleotide polymorphism – SNP) in 14 genes of the innate immune response. In patients with CLL haplotype AA for the TLR3 gene in –421 position was revealed to occur significantly more often than in the control group (OR: 18.56;  $p = 0.005$ ). In MM patients there was noted the relation between the risk of the development of the disease and gene polymorphism for IL-10-1082, TLR2-753 and TLR3-421. There were found genetic markers for rapidly progressing forms of CLL and MM (CG + GG haplotype of the gene IL-6 and haplotypes GG + GA gene IL-17A, respectively). It is possible to assume a probable link of gene polymorphisms for IL-6, IL-10, IL-17A, TLR2 and TLR3 with the development of the CLPD and recommend these markers as early additional diagnostic and prognostic criteria.

**Key words:** lymphoproliferative diseases; chronic lymphocytic leukemia; multiple myeloma; gene polymorphism; cytokines; toll-like receptors.

**For citation:** Nazarova E.L., Demiyanova V.T., Shardakov V.I., Zotina E.N., Dokshina I.A. Associations of polymorphism in several innate immunity genes with the risk of the development of chronic lymphoproliferative diseases. *Hematology and Transfusion. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016; 61(4): 183-189. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-183-189>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 06 June 2016

Accepted 22 November 2016

Хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) относят к группе патологических состояний так называемого мультифакториального генеза, в развитии которых играют роль как факторы внешней среды, так и генетические факторы [1, 2]. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и множественная миелома (ММ) – два наиболее распространенных опухолевых заболевания лимфатической системы.

Проведенные в предыдущие годы исследования показали, что ХЛЛ не является статичным заболеванием, а имеет чрезвычайно динамичный и сложный субклональный мутационный пейзаж, где у одного пациента сосуществуют несколько опухолевых субклонов. Они могут поддерживаться количественно по отношению друг к другу в равной степени в течение многих лет («клональное равновесие»), однако в ряде случаев отдельные субклоны могут становиться доминирующими [3]. Много наблюдений подтверждают важность структурной организации и особенностей функционирования В-клеточного рецептора (В-cell receptor – BCR) в развитии и эволюции ХЛЛ [4]. Примерно у 30% больных ХЛЛ наблюдается экспрессия похожих, «стереотипных» BCR, которые «отбираются» опухолевыми клетками для связывания ограниченного набора антигенных эпитопов, что поддерживает конкуренцию антигенуправляемой экспансии клеток при ХЛЛ.

### Для корреспонденции:

Назарова Елена Львовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии лейкозов ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России». 610027, г. Киров, Россия. E-mail: [nazarova.yelena@mail.ru](mailto:nazarova.yelena@mail.ru).

### For correspondence:

Nazarova Elena L., MD, PhD, leading researcher of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russian Federation. E-mail: [nazarova.yelena@mail.ru](mailto:nazarova.yelena@mail.ru).

### Information about authors:

Nazarova E.L., <http://orcid.org/0000-0002-9890-4264> Researcher ID: G-6806-2015; Demiyanova V.T., <http://orcid.org/0000-0003-1527-3055>; Shardakov V.I., <http://orcid.org/0000-0001-6036-4250>; Zotina E.N., <http://orcid.org/0000-0001-9692-2541>; Dokshina I.A., <http://orcid.org/0000-0002-1447-0199>.

Исследования *in vitro* определили несколько сигнальных путей и клеточных факторов, которые способны увеличивать выживаемость опухолевых клеток при ХЛЛ и поддерживать их ограниченную пролиферацию. К ним относятся не только BCR, но и Toll-подобные рецепторы (TLRs), CD40, CD49d, цитокины, хемокины и компоненты внеклеточного матрикса [4–6]. Многие из этих сигналов передаются через SYK и/или PI3Kδ и/или тирозинкиназу Брутона (Bruton's tyrosine kinase – BTK) и активируют аналогичные внутриклеточные пути: PI3K/АКТ/mTOR, NF-κB и MAPK. Поэтому трудно оценить, в какой степени один фактор или сигнальный путь может быть необходимым или достаточным для инициации и прогрессирования ХЛЛ [4, 6].

ММ также является злокачественной опухолью из В-клеток, которые в конечном итоге дифференцируются в долгоживущие, продуцирующие антитела плазматические клетки, прошедшие обычные стадии своего развития [7]. Как и другие виды опухолей, ММ характеризуется многочисленными геномными абберациями. Последние крупномасштабные исследования с применением метода секвенирования показали обширную внутри- и межопухолевую геномную гетерогенность, эволюцию и замещение клонов в процессе прогрессирования ММ [8, 9].

Помимо указанных изменений, к генетическим факторам риска развития ХЛЛ и ММ также относят наличие в геноме человека аллельных вариантов генов иммунного ответа [1, 2]. Гены врожденного иммунного ответа обладают высокой степенью полиморфизма и рассматриваются как важные факторы развития заболеваний у человека с определенным набором генетических вариантов. Их распределение среди населения соответствует популяционным законам и имеет свои этнографические особенности. К настоящему времени известно о связи развития отдельных форм неходжкинских лимфом (НХЛ) и ММ с однонуклеотидными заменами (single-nucleotide polymorphism – SNPs) в промоторном регионе генов ряда TLRs: *TLR1*, *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR6*, *TLR10*; цитокинов (интерлейкинов – *IL-1β*, *IL-10*, *IL-6*), фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor – *TNF*); маннозосвязывающего лектина 2 (*MBL2*); фактора, ингибирующего миграцию

макрофагов (*MIF*); доменсодержащего белка 15, вовлекающего каспазу (*CARD15*), антигена 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (*CTLA-4*) и др. [1, 2, 10, 11].

SNPs в генах врожденного иммунного ответа, локализованные в кодирующих и регуляторных областях, влияют на конечный уровень секреции или экспрессии белка, кодируемого этим геном, а также на его функциональную активность и ассоциированы с риском развития ХЛПЗ [10]. Кроме того, гетерогенность клинической картины опухолей лимфатической системы является отражением существующих генетических и эпигенетических нарушений [11]. Накопленные к настоящему времени данные весьма противоречивы ввиду этнически неоднородных выборок, особенностей климато-географических и социально-экономических условий проживания пациентов. Поэтому исследователи отмечают необходимость проведения дальнейших изысканий по данной проблеме [1, 10].

Цель настоящего исследования – определение роли однонуклеотидных замен в генах врожденного иммунного ответа в риске развития ХЛЛ и ММ.

### Материал и методы

Обследованы две группы пациентов: 51 больной ХЛЛ и 70 – ММ, а также 47 здоровых лиц, схожих с больными по полу и возрасту (табл. 1).

Больных ХЛЛ и ММ обследовали с 2012 по 2015 г. на базе клиники ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России». Стадирование патологических процессов базировалось на основании критериев J. Binet [12] и B. Durie, S. Salmon [13]. Все пациенты и лица контрольной группы дали свое письменное информированное согласие на участие в этом исследовании. Материалом для генетических исследований послужила ДНК, выделенная из лейкоцитов венозной периферической крови стандартным способом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных участков генов иммунного ответа проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами (НПФ «Литех», Москва) и электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле.

Протестировано 20 полиморфных участков 14 генов иммунного ответа: *IL-1β* (T-31C, G-1473C, C-3953T, T-511C); *IL-2* (T-330G), *IL-4* (C-589T), *IL-6* (C-174G), *IL-10* (C-819, G-1082A), *IL-17A* (G-197A), *TNF* (G-308A), *CD14* (C-159T), *FCGR2A* (His166Arg), *TLR2* (Arg753Gln), *TLR3* (Phe421Leu), *TLR4* (Asp299Gln, Thr399Ile), *TLR6* (Ser249Pro), *TLR9* (T-1237C, A2848G). Все указанные SNP являются ранее подтвержденными и имеют частоту минорного аллеля 1% и более (NCBI dbSNP database, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/index.html>) (табл. 2).

Распределение генотипов в исследуемых полиморфных локусах было изучено с использованием логистического регрессионного анализа и с проверкой на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью точного теста Фишера ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)). Учитывали соответствие больных и лиц контрольной группы по полу и возрасту. Для расчета результатов использовали пакет программ Statistica V.12 и MS Office Excel 2003. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Распределение частот генотипов генов иммунного ответа у больных ХЛПЗ и в контрольной группе представлено в табл. 3. Здесь и далее результаты выражены в долях единицы.

Анализ полученных данных показал, что риск развития ХЛЛ был связан

Таблица 1

#### Характеристика обследованных групп больных ХЛПЗ и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля		Больные ХЛЛ		Больные ММ	
	n	%	n	%	n	%
Возраст, годы:						
до 60	37	78,7	29	56,9	35	50
старше 60	10	21,3	22	43,1	35	50
Медиана возраста, (25–75%)	49 (44–58)		62 (57–67)		60 (52–65)	
Пол:						
мужской	25	53,2	34	66,7	27	38,6
женский	22	46,8	17	33,3	43	61,4
Стадия ХЛЛ по Binet [12]:						
A		–	1	2		
B			37	72,5		
C			13	25,5		
Стадия ММ по Durie-Salmon PLUS [13]:						
IA		–	–		3	4,3
IIA					36	51,4
IIIB					4	5,7
IIIA					20	28,6
IIIB					7	10

Таблица 2

#### Изученные полиморфные локусы генов иммунного ответа

Ген	Полиморфный локус	Цитогенетическая локализация	RS number	Локализация в гене	Тип мутации
<i>IL-1β</i>	T-31C	2q13-2q14	rs2856841	Интрон	Транзиция
	G-1473C		rs1143623	Промотор	Трансверсия
	C-3953T		rs1143634	Экзон 5	Транзиция/silens
<i>IL-2</i>	T-511C		rs16944	Интрон	Транзиция
	T-330G	4q26-4q27	rs2069762	Интрон	Трансверсия
<i>IL-4</i>	C-589T	5q23-5q31	rs2243250	Интрон	Транзиция
<i>IL-6</i>	C-174G	7p15-7p21	rs1800795	Интрон	Трансверсия
<i>IL-10</i>	C-819	1q31-1q32	rs1800871	Интрон	Транзиция
	G-1082A		rs1800896	Промотор	Intergen
<i>IL-17A</i>	G-197A	6p12.2	rs2275913	Интрон	Транзиция
<i>TNF</i>	G-308A	6p21.33	rs1800629	Интрон	Транзиция
<i>CD14</i>	C-159T	5q31.1	rs34424920	Интрон, 5'-UTR	Транзиция
<i>FCGR2A</i>	His166Arg	1q23.3	rs1801274	Экзон 4	Транзиция/mis-sense
<i>TLR2</i>	Arg753Gln	4q31.3-4q32	rs5743708	Экзон 3	Транзиция/mis-sense
<i>TLR3</i>	Phe421Leu	4q35.1	rs3775291	Экзон 4	Транзиция/mis-sense
<i>TLR4</i>	Asp299Gln	9q33.1	rs4986790	Экзон 3	Транзиция/mis-sense
	Thr399Ile	9q32-9q33	rs4986791	Экзон 3	Транзиция/mis-sense
<i>TLR6</i>	Ser249Pro	4p14	rs5743810	Экзон 1	Транзиция/mis-sense
<i>TLR9</i>	T-1237C	3p21.2	rs5743836	Интрон	Транзиция
	A2848G		rs352140	Экзон 2	Транзиция/silens

Примечание. RS number – идентификационный номер однонуклеотидной замены согласно The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) (National Center for Biotechnology Information (NCBI) [14]; National Human Genome Research Institute (NHGRI) [15]); silens – сеймсенс-мутация; intergen – межгенный регион; 5'-UTR – 5'-фланкирующая область гена; mis-sense – миссенс-мутация.

Таблица 3

Частота наблюдаемых генотипов больных ХЛЛ, ММ и у лиц контрольной группы

Генотип	Контрольная группа	Больные ХЛЛ	Больные ММ	Генотип	Контрольная группа	Больные ХЛЛ	Больные ММ
<i>IL-1β</i> (T-31C):				<i>TNF</i> (G-308A):			
CC	0,426	0,314	0,371	GG	0,766	0,696	0,729
CT	0,510	0,510	0,514	GA	0,234	0,283	0,271
TT	0,064	0,176	0,115	AA	0,000	0,021	0,000
<i>IL-1β</i> (G-1473C):				<i>CD14</i> (C-159T):			
GG	0,426	0,372	0,377	CC	0,468	0,412	0,486
GC	0,468	0,535	0,475	CT	0,404	0,431	0,300
CC	0,106	0,093	0,148	TT	0,128	0,157	0,214
<i>IL-1β</i> (C-3953T):				<i>FCGR2A</i> (His166Arg):			
CC	0,532	0,587	0,500	GG	0,532	0,456	0,426
CT	0,383	0,370	0,348	GA	0,298	0,370	0,412
TT	0,085	0,043	0,152	AA	0,170	0,174	0,162
<i>IL-1β</i> (T-511C):				<i>TLR2</i> (Arg753Gln):			
CC	0,128	0,238	0,226	GG	0,660	0,686	0,829
CT	0,532	0,500	0,436	GA	0,340	0,314	0,171
TT	0,340	0,262	0,344	AA	0,000	0,000	0,000
<i>IL-2</i> (T-330G):				<i>TLR3</i> (Phe421Leu):			
TT	0,489	0,490	0,343	GG	0,468	0,451	0,529
TG	0,468	0,471	0,571	GA	0,532	0,392	0,343
GG	0,043	0,039	0,086	AA	0,000	0,157	0,128
<i>IL-4</i> (C-589T):				<i>TLR4</i> (Asp299Gln):			
CC	0,383	0,529	0,400	GG	0,588	0,714	0,675
CT	0,553	0,412	0,500	GA	0,353	0,238	0,325
TT	0,064	0,059	0,100	AA	0,059	0,048	0,000
<i>IL-6</i> (C-174G):				<i>TLR4</i> (Thr399Ile):			
CC	0,255	0,235	0,200	CC	0,638	0,651	0,770
CG	0,468	0,510	0,529	CT	0,362	0,326	0,230
GG	0,277	0,255	0,271	TT	0,000	0,023	0,000
<i>IL-10</i> (C-819T):				<i>TLR6</i> (Ser249Pro):			
CC	0,553	0,608	0,657	CC	0,404	0,314	0,414
CT	0,426	0,373	0,257	CT	0,447	0,588	0,386
TT	0,021	0,019	0,086	TT	0,149	0,098	0,200
<i>IL-10</i> (G-1082A):				<i>TLR9</i> (T-1237C):			
GG	0,319	0,326	0,250	TT	0,723	0,745	0,714
GA	0,638	0,522	0,500	TC	0,255	0,216	0,243
AA	0,043	0,152	0,250	CC	0,022	0,039	0,043
<i>IL-17A</i> (G-197A):				<i>TLR9</i> (A2848G):			
GG	0,404	0,370	0,414	AA	0,362	0,465	0,339
GA	0,426	0,522	0,414	AG	0,383	0,209	0,371
AA	0,170	0,108	0,172	GG	0,255	0,326	0,290

с полиморфизмом гена *TLR3* (Phe421Leu), а ММ – с полиморфизмом генов *IL-10* (G-1082A), *TLR2* (Arg753Gln) и *TLR3* (Phe421Leu).

*Полиморфизм генов врожденного иммунного ответа и риск развития ХЛЛ*

Генотип гена *TLR3*, содержащий мутантный аллель А в позиции -421 в гомозиготном состоянии, встречался у больных ХЛЛ статистически значимо чаще, чем у лиц, не имеющих ХЛЛ (OR 18,56; 95%CI 1,04–331,26;  $\chi^2 = 8,03$ ;  $p = 0,005$ ) (табл. 4).

При анализе распределения вариантных генотипов изучаемых генов у 37 больных ХЛЛ, в стадии В и у 13 в стадии С, установленными на момент постановки диагноза заболевания, обнаружено, что присутствие гаплотипов гена *IL-6*, содержащих мутантный аллель G (CG + GG), снижало риск выявления процесса в терминальной стадии почти в 4,5 раза (табл. 5).

Следовательно, аллель «дикого» типа С гена *IL-6* выступал в качестве протективного маркера риска развития ХЛЛ с более агрессивным типом течения заболевания.

*Полиморфизм генов врожденного иммунного ответа и риск развития ММ*

У больных ММ в отличие от лиц контрольной группы (табл. 6) отмечена ассоциация риска развития заболевания с полиморфизмом генов *IL-10* (G-1082A), *TLR2* (Arg753Gln) и *TLR3* (Phe421Leu).

При наличии генотипов с мутантным аллелем в гомозиготном состоянии: AA генов *IL-10* (G-1082A) и *TLR3* (Phe421Leu) риск возникновения ММ возрастал в 7,5 и 14,67 раза соответственно. Напротив, при носительстве генотипов с мутантным аллелем А (GA + AA) гена *TLR2* (Arg753Gln) риск развития заболевания уменьшался в 2,49 раза.

При исследовании различий в частоте выявляемых полиморфных маркеров у 40 больных ММ в II стадии и у 27 в III стадии на момент диагностики обнаружено, что на более быстрый характер прогрессирования процесса может влиять мутационный статус гена *IL-17A* (G-197A) (табл. 7).

Обнаружено, что наличие мутантного аллеля А гена *IL-17A* в гомозиготном состоянии в 4 раза снижало риск быстрого прогрессирования ММ. Следовательно, аллель «дикого» типа G выступал в качестве аллеля риска неблагоприятного течения заболевания.

**Обсуждение**

Механизмы, которые управляют нормальной дифференцировкой и активацией В-клеток, при ХЛЛ часто нарушаются, приводя к неограниченному росту и длительному выживанию трансформированных клеток. В-лимфоциты особенно склонны к злокачественному перерождению, поскольку механизмы, используемые для создания всего многообразия синтезируемых ими антител, могут привести к хромосомным транслокациям и онкогенным мутациям [16].

Таблица 4

Ассоциация между гаплотипами *TLR3* и риском развития ХЛЛ

Генотип	Группа контроля	Больные ХЛЛ	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
					значение	95% CI
TLR3:						
GG+GA	1,000	0,843	8,03	0,005	18,56	1,04–331,26
AA	0,000	0,157			0,05	0,00–0,96

Примечание. Здесь и в табл. 5–7: *p* – значимость различий; OR (odds ratio) – отношение шансов; 95% CI – доверительный интервал (confidence interval), в котором статистическая значимость различий параметра, полученного на основе исследования, имеет степень вероятности 95%.

ММ и ХЛЛ – весьма схожие гемопоэтические опухоли, субстрат которых представлен клетками В-ряда. У них присутствуют как общие черты, так и весьма значительные различия. К общности заболеваний можно отнести то, что ММ и ХЛЛ стратифицируются в зависимости от наличия анемии и иммунной недостаточности. Кроме того, злокачественные элементы при обоих заболеваниях реагируют на алкилирующие агенты, но заметно различаются по своей чувствительности к флударабину (клетки ХЛЛ более чувствительны, чем клетки ММ) и глюкокортикоидам (злокачественные элементы при ММ более чувствительны, чем клетки больных ХЛЛ). Различия заключаются в том, что ММ является результатом как увеличения скорости пролиферации, так и накопления опухолевых клеток, в то время как ХЛЛ характеризуется только аккумуляцией злокачественных клеточных элементов. Кроме того, при ММ наблюдается экспрессия нескольких гемопоэтических дифференцировочных антигенов, которые предполагают трансформацию плюрипотентных стволовых клеток. При ХЛЛ в процесс трансформации, более вероятно, вовлекаются коммитированные В-клетки-предшественники. Различия между ММ и ХЛЛ также связаны с важной ролью дисбаланса цитокинов, что особенно заметно при ММ. Например, остеокластактивирующие свойства некоторых цитокинов составляют основу поражения костной ткани при ММ, чего не наблюдается при ХЛЛ. Различия между этими заболеваниями также заключаются в продолжительности безрецидивной и общей выживаемости [17]. Эти общности и гетерогенность между ММ и ХЛЛ могут быть связаны в том числе с генетическими особенностями компонентов врожденного иммунитета.

TLRs играют важную роль в активации В-лимфоцитов, созревании и формировании клеток-памяти и могут быть вовлечены в патогенез ХЛЛ, так как экспрессия этих рецепторов обнаруживается не только на неизмененных, но и на опухолевых клетках. По имеющимся данным, TLRs могут быть причастны к злокачественной трансформации клеток, прогрессированию опухоли и уклонению опухоли от иммунного надзора [18]. TLR3 располагается в эндосомах клеток и может связываться с такими экзогенными патоген-ассоциированными паттернами как двуспиральная РНК вирусов, а также с эндогенными веществами, образуемыми в процессе повреждения тканей: двуспиральной и матричной РНК. Активация TLR3 индуцирует запуск ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) и продукцию интерферонов I типа. Ранее было установлено, что неизмененные В-клетки, а также опухолевые элементы при ХЛЛ и ММ или вовсе не экспресси-

Таблица 5

Различия в частоте распределения гаплотипов гена *IL-6* у больных с В и С стадиями ХЛЛ

Генотип	В стадия ХЛЛ	С стадия ХЛЛ	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
					значение	95% CI
IL-6:						
CC	0,162	0,462	4,73	0,03	0,23	0,06–0,91
CG+GG	0,838	0,538			4,43	1,09–17,92

Таблица 6

## Генотипы, ассоциируемые с риском развития ММ

Генотип	Группа контроля	Больные ММ	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
					значение	95% CI
<i>IL-10</i> -1082:						
GG+GA	0,953	0,75	8,67	0,003	7,5	1,64–34,26
AA	0,043	0,25			0,13	0,03–0,61
TLR2:						
GG	0,66	0,829	4,41	0,04	0,40	0,17–0,95
GA + AA	0,34	0,171			2,49	1,05–5,92
TLR3:						
GG + GA	1,000	0,871	6,55	0,01	14,67	0,83–258,55
AA	0,000	0,129			0,07	0,00–1,20

руют TLR3, или его экспрессия выявляется на очень низком уровне, что, вероятно, может быть связано с особенностями мутационного статуса гена, кодирующего данный рецептор. Ген *TLR3* локализован на хромосоме 4. Мутация в 4-м экзоне гена *TLR3* в позиции 421 связана с заменой в эктодомене фенилаланина на глицин [14]. Данный полиморфизм может влиять на транскрипцию и экспрессию TLR3 на клеточной поверхности, снижать способность рецептора распознавать лиганды, что приводит к подавлению активации NF- $\kappa$ B [19]. В доступной литературе не было найдено сведений, касающихся участия полиморфизма гена *TLR3* в развитии ХЛЛ. Нами обнаружено, что мутантный гомозиготный гаплотип гена *TLR3* встречался у больных ХЛЛ и ММ статистически значимо чаще, чем у лиц, не имевших ХЛЛ, повышая риск развития данных заболеваний. Таким образом, аллель «дикого» типа гена *TLR3* выступал в качестве протективного фактора, препятствующего возникновению ХЛЛ. Передача сигнала TLRs играет важную роль в биологии В-клеток. Стимуляция TLRs требуется в качестве третьего сигнала активации наивных В-клеток, которые экспрессируют эти рецепторы на низком уровне. Данная экспрессия некоторых TLRs может быть индуцирована одновременным запуском BCR с последующей экспрессией некоторых TLRs на В-клетках памяти на конститутивно высоком уровне [11].

Цитокины представляют собой разнородную группу белков или гликопротеинов, которые действуют в качестве гормональных регуляторов или сигнальных молекул, контролирующей активность различных клеток в основном системы гемопоза. Цитокины действуют на клетки-мишени путем связывания со специфическими цитокиновыми рецепторами, что может приводить к апоптозу, росту, делению и дифференцировке клеток. Нарушения функционирования иммунной системы играют важную роль в процессе созревания и дифференцировки опухолевого клона при развитии ХЛЛ. В частности, в патогенезе этих заболеваний важное значение отводится дисбалансу цитокинов. С одной стороны, опухолевые клетки способны самостоятельно продуцировать цитокины. С другой, рост опухолевого клона регулируется цитокинами, которые условно можно разделить на индуцирующие и ингибирующие пролиферацию опухолевых клеток. Кроме того, злокачественные клетки, взаимодействуя со стромальными клетками костного мозга, стимулируют секрецию цитокинов, которые снижают эффективность лекарственных препаратов и способствуют

Таблица 7

Частоты распределения гаплотипов гена *IL-17A* у больных ММ на разных стадиях заболевания

Генотип	II стадия ММ	III стадия ММ	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
					значение	95% CI
IL-17A:						
GG	0,275	0,593	7,59	0,02	0,26	0,09–0,73
GA	0,250	0,074			4,17	0,83–20,81
AA	0,475	0,333			1,81	0,66–4,98

выживанию и росту опухолевых клеток. Одним из таких медиаторов является IL-6 – плейотропный провоспалительный цитокин, участвующий в различных биологических процессах, таких как кроветворение, воспаление и канцерогенез. Функция IL-6 реализуется через его связывание с мембраносвязанной или растворимой  $\alpha$ -субъединицей рецептора IL-6, приводя к индукции сигнальных каскадов, включая JAK/STAT-3, фосфоинозитидин-3-киназный (PI3K), протеинкиназный B/Akt (PKB/Akt) и *gas/gaf*/митогенактивируемый протеинкиназой путь (MAPK). Ген *IL-6* локализован на хромосоме 7 и является полиморфным в обоих 5'-и 3'-фланкирующих областях. Полиморфизм в этих регуляторных последовательностях может оказывать существенное влияние на транскрипцию гена путем изменения сайтов связывания транскрипционных факторов [20]. Наиболее изученным полиморфизмом гена *IL-6* является трансверсия в виде замены цитозина на гуанин в позиции -174 интрона гена. Исследования *in vitro* обнаружили аллельспецифичное влияние -174G/C-варианта на активность промотора гена *IL-6*, приводящее к изменению скорости синтеза и деградации IL-6. Указывается, что полиморфизм -174G/C связан с концентрацией IL-6 в сыворотке крови, однако данные литературы не всегда имеют сходные результаты. С одной стороны, найдено, что присутствие -174C-аллеля сопровождалось снижением экспрессии гена, более высоким содержанием циркулирующего IL-6 и медленно прогрессирующим течением ХЛЛ. Выявление аллеля G было связано не только с плохим прогнозом при различных В-ХЛЛЗ, но и являлось маркером агрессивного характера течения процесса [21, 22]. Ранее была описана роль полиморфизма 174G/C в развитии ХЛЛ и ММ [23]. В исследованиях турецких авторов [20] найдено, что по сравнению с 30 здоровыми добровольцами у 23 больных ХЛЛ отмечалось преобладание аллеля «дикого» типа, и его присутствие в генотипе статистически значимо ассоциировалось с риском развития ХЛЛ. Тогда как в нашем исследовании выявлено, что аллель «дикого» типа С гена *IL-6* (С-174G) выступал в качестве маркера риска развития заболевания с более агрессивным типом течения ХЛЛ (стадия С) в отличие от более благоприятного, длительно существующего процесса на стадии В. Наряду с генотипом гена *TLR3* в проведенном исследовании выявлена связь определенных гаплотипов генов *TLR2* и *IL-10* с риском развития ММ. *TLR2* в отличие от *TLR3* экспрессируется на клеточной мембране, формируя функциональные гетеродимеры с *TLR1* и/или *TLR6* [18]. Кроме того, установлено, что экспрессия *TLR2* колеблется во время нормальных биологических процессов созревания В-клеток: от слабо экспрессирующих наивных В-клеток до сильно экспрессирующих В-клеток зародышевого центра и обратно к слабо экспрессирующим данным рецептор В-клеткам памяти [24]. При ХЛЛ и ММ опухолевые элементы экспрессируют *TLR2* на достаточно высоком уровне [18], что, вероятно, также может быть связано с особенностями мутационного статуса гена, кодирующего данный рецептор. Ген *TLR2* локализован на длинном плече 4-й хромосомы и входит в одну группу сцепления с такими генами, как *TLR3* и *NFKB* (p50) [14]. SNP *TLR2* Arg753Gln – наиболее изученный полиморфизм, который находится в пределах внутриклеточного TIR-домена. Его присутствие приводит к снижению стимуляции *TLR2* бактериальными липопептидами и к повышенному риску развития некоторых инфекционных заболеваний [24]. Исследования, проведенные нами ранее, выявили, что частота генотипа GA гена *TLR2* (20% против 0%;  $p = 0,05$ ; OR 10,36; 95%CI 0,49–218,61) у пациентов с индолентными НХЛ в целом и при агрессивном их течении в частности (25% против 0%;  $p = 0,03$ ; OR 1,36; 95%CI 0,64–292,12) статистически значимо превышала таковую у больных ММ [25]. В данном исследовании найдено, что при носительстве генотипов с мутантным аллелем А (GA + AA) гена *TLR2* (Arg753Gln) риск развития ММ уменьшался. Также установлена роль отдельных гаплотипов гена *IL-10*-1082 в риске развития ММ, но не ХЛЛ.

IL-10 представляет собой цитокин, вырабатываемый многими типами клеток, включая В-лимфоциты [26]. Он стимулирует антиген- или митогенактивируемую дифференцировку В-клеток и действует на них как фактор роста и выживания. Ранее проведенные исследования показали возможное участие IL-10 в патогенезе лимфоидных злокачественных новообразований и его связь с прогнозом и резистентностью к проводимой терапии [26, 27], так как данный цитокин регулирует экспрессию BCL-2 на неизмененных гемопоэтических клетках, а также на трансформированных клетках у больных лимфомами. Нарушение продукции IL-10 связывают с полиморфизмом в промоторе гена *IL-10*, который ассоциирован с повышением секреции IL-10, что чаще наблюдается у больных ХЛЛЗ, чем у здоровых людей. Приводятся данные, что больные ХЛЛЗ с высоким содержанием IL-10 имеют худший прогноз [27]. Ген *IL-10* состоит из 5 экзонов, охватывает 5,2 kb и расположен на хромосоме 1. Описано около 49 полиморфизмов гена *IL-10* [28]. Один из них, *IL-10*-1082A>G, локализован в проксимальной области промотора гена *IL-10* между -4 kb и -1,1 kb [27]. Он может влиять на конечный уровень транскрипции гена и концентрацию продуцируемого цитокина, поэтому исследован и в нашей работе. Найдено, что при наличии генотипа с мутантным аллелем в гомозиготном состоянии AA гена *IL-10* (G-1082A) риск возникновения ММ возрастал в 7,5 раза, чего не наблюдалось в исследованиях С. Zheng и соавт. [29] и G. Mazur и соавт. [30]. В то же время ранее описано [28], что IL-10 может играть важную роль в развитии ММ, так как является фактором роста, в том числе для трансформированных плазматических клеток через аутокринную индукцию онкостатина М. Более того, повышенная концентрация IL-10 в сыворотке крови больных ММ также наблюдалась и при прогрессировании заболевания. M. Rudzianskiene и соавт. [31] установили, что больные ММ, несущие гетерозиготный гаплотип гена *IL-10*-1082 A/G, имели более выраженный ответ на проводимую радиотерапию очагов миеломного поражения костной ткани, чем больные с другими генотипами. У больных с гаплотипом -1082 A/A в промоторе гена *IL-10* наблюдалось более быстрое облегчение болевого синдрома (на первые 4 нед проведения лучевой терапии). Ранее проведенные исследования показали [32], что полиморфизм гена *IL-10* (G-1082A) коррелирует с развитием и прогрессированием и других ХЛЛЗ, в том числе ХЛЛ. Так, носительство *IL-10*-1082G-аллеля чаще выявлялось у больных с более продвинутыми стадиями ХЛЛ (III или IV по Rai), а также более высоким содержанием ЛДГ. Кроме того, этот аллель выступал в качестве маркера плохого прогноза ХЛЛ, в частности быстрого прогрессирования заболевания и более короткого периода выживаемости без назначения лечения. Интересно, что поверхностный антиген CD54, который экспрессируется на высоком уровне при ХЛЛ, регулирует концентрацию IL-10, постоянно поддерживая активацию факторов транскрипции STAT3 и NFAT2 [32].

У больных ММ в нашем исследовании также найдены различия в частоте распределения гаплотипов гена *IL-17A* в зависимости от стадии заболевания в момент диагностики (II или III стадии). IL-17A – цитокин, продуцируемый в основном Т-хелперами 17-го типа (Th17), который может образовывать либо гомодимеры или гетеродимеры с IL-17F. IL-17A вырабатывается не только Th17-клетками, но и цитотоксическими CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами,  $\gamma\delta$  Т-клетками, инвариантными естественными Т-киллерными клетками, клетками-индукторами лимфоидной ткани, а также другими гемопоэтическими и негемопоэтическими клеточными элементами. IL-17A играет важную роль в реализации защитных сил организма против бактериальных и грибковых инфекций. Кроме того, экспрессия IL-17A и связанные с ним факторы, а также инфильтрация IL-17A-продуцирующими клетками микроокружения опухоли вовлечены в реализацию противоопухолевых или обеспечивающих опухолевый рост эффектов при различных видах злокачественных опухолей. Ген, кодирующий IL-17A, расположен на хромосоме 6. Ранее

была продемонстрирована связь между низким уровнем продуцируемого IL-17A и присутствием мутантного гаплотипа AA гена *IL-17A* в точке мутации -197 [33].

Таким образом, можно отметить не только вклад высокополиморфных антигенов главного комплекса гистосовместимости, генетического статуса BCR и цитогенетических нарушений в формировании риска развития ХЛПЗ, но и участие других генов врожденного иммунитета. Проведенные исследования показали, что становление ХЛПЗ, в частности ХЛЛ и ММ, может быть сопряжено с полиморфизмом генов иммунного ответа. В этой связи можно высказать предположение о возможной роли мутаций в кодирующих и регуляторных областях генов образосознающих рецепторов (*TLRs*) и провоспалительных цитокинов в возникновении и прогрессировании опухолей лимфатической системы.

### Выводы

- маркером повышенного риска развития ХЛЛ является гаплотип AA гена *TLR3* (Phe421Leu);
- наличие генотипов гена *IL-6*, содержащих мутантный аллель G, снижало риск раннего выявления ХЛЛ в терминальной С-стадии заболевания;
- развитие ММ ассоциировано с носительством гаплотипов AA в полиморфных локусах -1082 гена *IL-10* и -421 гена *TLR3*;
- снижение риска развития ММ связано с присутствием генотипов GA+AA гена *TLR2* в точке мутации -753;
- присутствие мутантного аллеля A в гомозиготном состоянии в полиморфном локусе -197 гена *IL-17A* снижало риск быстрого прогрессирования ММ на более продвинутых стадиях (III стадия) опухолевого процесса;
- найденная вероятная связь полиморфизма генов *IL-6*, *IL-10*, *IL-17A*, *TLR2* и *TLR3* с развитием ХЛПЗ позволяет использовать данные маркеры в качестве ранних факторов прогноза скорости прогрессии ХЛПЗ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

25. Назарова Е.Л., Шардаков В.И., Демьянова В.Т., Загоскина Т.П., Зотина Е.Н. Диагностика дефектов врожденного иммунитета при В-клеточных опухолях лимфатической системы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(11): 39–42.

Остальные источники литературы см. в References

### REFERENCES

1. Purdie M.P., Lan Q., Wang S.S., Krickler A., Menashe I., Zheng T.Z., et al. A pooled investigation of Toll-like receptor gene variants and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Carcinogenesis*. 2009; 30(2): 275–81.
2. Forrest M.S., Skibola C.F., Lightfoot T.J., Bracci P.M., Willett E.V., Smith M.T., et al. Polymorphisms in innate immunity genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2006; 134(2): 180–3.
3. Apollonio B., Ramsay A.G. Subclonal heterogeneity in chronic lymphocytic leukaemia: revealing the importance of the lymphoid tumor micro-environment. *Br. J. Haematol.* 2016; 172(1): 7–8.
4. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2015; 100(12): 1495–507.
5. Koehrer S., Burger J.A. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia and other B-cell malignancies. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2016; 14(1): 55–64.
6. Spina V., Martuscelli L., Rossi D. Molecular deregulation of signaling in lymphoid tumors. *Eur. J. Haematol.* 2015; 95(4): 257–69.
7. Verma R., Kumar L. Molecular biology of multiple myeloma. *J. Hematol. Transfus.* 2015; 3(1): 1035–44.
8. Gupta A., Place M., Goldstein S., Sarkar D., Zhou S., Potamouis K., et al. Single-molecule analysis reveals widespread structural variation in multiple myeloma. *PNAS*. 2015; 112(25): 7689–94.
9. Boyd K.D., Pawlyn C., Morgan G.J., Davies F.E. Understanding the molecular biology of myeloma and its therapeutic implications. *Expert Rev. Hematol.* 2012; 5(6): 603–17.
10. Vangsted A., Klausen T.W., Vogel U. Genetic mutations in multiple myeloma I: effect on risk of multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2012; 88(1): 8–30.

11. Rozkova D., Novotna L., Pytlík R., Hochova I., Kozak T., Bartunkova J., Spisek R. Toll-like receptors on B-CLL cells: expression and functional consequences of their stimulation. *Int. J. Cancer*. 2010; 126(5): 1132–43. doi: 10.1002/ijc.24832.
12. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguet H., Goasguen J., et al. A new Prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48(1): 198–206.
13. 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.
14. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
15. National Human Genome Research Institute. Available at: <https://www.genome.gov/>
16. Shaffer III A.L., Young R.M., Staudt L.M. Pathogenesis of human B cell lymphomas. *Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30: 565–610.
17. Barlogie B., Gale R.P. Multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia: parallels and contrasts. *Am. J. Med.* 1992; 93(4): 443–50.
18. Isaza-Correa J.M., Liang Z., van den Berg A., Diepstra A., Visser L. 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.
19. Sá K.S., Pires-Neto Ode S., Santana B.B., Gomes S.T., Amoras Eda S., Conde S.R., et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms are not associated with the risk of hepatitis B and hepatitis C virus infection. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2015; 48(2): 136–42. doi: 10.1590/0037-8682-0008-2015.
20. Mutlu P., Yalcin S., Elci P., Yildirim M., Cetin A.T., Avcu F. 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.
21. Tian G., Mi J., Wei X., Zhao D., Qiao L., Yang C., et al. Circulating interleukin-6 and cancer: A meta-analysis using Mendelian randomization. *Sci. Rep.* 2015; 5: 11394. doi: 10.1038/srep11394.
22. Yakupova E.V., Grinchuk O.V., Kalimullina D.Kh., Bakirov B.A., Galimova R.R., Makarova O.V., et al. Molecular genetic analysis of the interleukin 6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  gene polymorphisms in multiple myeloma. *Mol. Biol.* 2003; 37(3): 358–61.
23. Ennas M.G., Moore P.S., Zucca M., Angelucci E., Cabras M.G., Melis M., et al. Interleukin-1B (IL-1B) and interleukin-6 (IL-6) gene polymorphisms are associated with risk of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. Oncol.* 2008; 26(2): 98–103.
24. Heiden L., ed. Toll-like receptors. Novus Biologicals and Innate Immunity: the story of Toll'd. Handbook and Overview. Updated edition. USA: Novus Biologicals; 2014. <http://images.novusbio.com/design/TLRHandbookNovus011514.pdf>
25. Nazarova E.L., Shardaikov V.I., Demyanova V.T., Zagorskina T.P., Zotina E.N. The diagnostic of defects of inborn immunity under B-cell tumors of lymphatic system. *Clinical laboratory diagnostics. Russian Journal (Klinicheskaya laboratornaya diagnostika)*. 2014; 59(11): 39–42. (in Russian)
26. Pehlivan M., Sahin H.H., Pehlivan S., Ozdilli K., Kaynar L., Oguz F.S., et al. Prognostic importance of single-nucleotide polymorphisms in IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$ , and TNF- $\alpha$  genes in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2014; 18(6): 403–9.
27. Domingo-Domènech E., Benavente Y., González-Barca E., Montalbán C., Gumà J., Bosch R., et al. Impact of interleukin-10 polymorphisms (-1082 and -3575) on the survival of patients with lymphoid neoplasms. *Haematologica*. 2007; 92(11): 1475–81.
28. Howell W.M., Rose-Zerilli M.J. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis. *J. Nutr.* 2007; 137(1, Suppl.): S194–9.
29. Zheng C., Huang D., Liu L., Wu R., Bergenbrant Glas S., Osterborg A., et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in multiple myeloma. *Int. J. Cancer*. 2001; 95(3): 184–8.
30. Mazur G., Bogunia-Kubik K., Wróbel T., Karabon L., Polak M., Kuliczowski K., 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.
31. Rudzianskiene M., Inciura A., Juozaityte E., Gerbutavicius R., Siomoliuniene R., Ugenskiene R., 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.
32. Lech-Maranda E., Mlynarski W., Grzybowska-Izydorczyk O., Borowiec M., Pastoreczak A., Cebula-Obrzut B., et al. Polymorphisms of TNF and IL-10 genes and clinical outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013; 52(3): 287–96.
33. Resende P.G., Correia-Silva Jde F., Silva T.A., Salomão U.E., Marques-Silva L., Vieira E.L., et al. IL-17 genetic and immunophenotypic evaluation in chronic graft-versus-host disease. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 571231. doi: 10.1155/2014/571231.

Поступила 06.06.16  
Принята к печати 22.11.16