



Характеристика длины теломер у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (обзор литературы)

Ю.А. Кондратьева, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Юлия Алексеевна Кондратьева jul.kondrateva44@yandex.ru

Теломеры представляют собой белковые структуры, которые регулируют процесс клеточного старения и играют роль защитного «колпачка» на концевых участках хромосом. Теломеры ядросодержащих клеток в течение жизни подвергаются постоянному укорочению в результате множественных циклов репликации ДНК. Фермент, обеспечивающий достраивание недостающих теломерных повторов на концах хромосом, носит название «теломеразы». Однако восстановление критически коротких теломер с помощью теломеразы или рекомбинации в соматических клетках ограничено в результате наличия большого скопления незакрытых теломер, вследствие чего запускается апоптоз. Гибель стволовых клеток из-за истощения теломер обеспечивает отбор аномальных клеток, в которых злокачественному прогрессированию способствует нестабильность генома. При канцерогенезе клетки приобретают механизмы поддержания теломер, для того чтобы избежать запрограммированной смерти. Кроме этого, опухолевые клетки способны поддерживать ДНК теломеры, противодействуя ее укорочению и преждевременной гибели. Активация механизмов поддержания длины теломер является отличительной чертой большинства онкологических заболеваний. В современном мире повышается интерес к изучению биологических характеристик теломер. Разработка новых методов измерения длины теломер обеспечила выполнение многочисленных исследований, позволяющих понять наличие взаимосвязи между длиной теломер ядросодержащих клеток человека и онкологическими заболеваниями. Возможно, поддержание длины теломер окажется важным шагом, определяющим течение и прогноз заболевания. Цель обзора – представить анализ опубликованных сведений о роли и значении длины теломер у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Ключевые слова: теломеры, длина теломер, теломеразы, онкогематология, прогностический параметр, выживаемость

Для цитирования: Кондратьева Ю.А., Менделеева Л.П. Характеристика длины теломер у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (обзор литературы). Онкогематология 2021;16(1):23–30.

Characteristics of telomere length in patients with hematological diseases (literature review)

Yu. A. Kondratieva, L. P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Yuliya Alekseevna Kondratieva jul.kondrateva44@yandex.ru

Telomeres are protein structures that regulate the process of cellular aging and play the role of a protective “cap” on the end sections of chromosomes. The telomeres of nucleated cells undergo permanent shortening during their lifetime as a result of multiple cycles of DNA replication. The enzyme that provides completion of the missing telomeric repeats at the ends of chromosomes is called “telomerase”. However, recovery of critically short telomeres by telomerase or recombination in somatic cells is limited due to the presence of a large accumulation of unclosed telomeres, which triggers apoptosis. The death of stem cells due to telomere depletion ensures the selection of abnormal cells in which the genome instability contributes to malignant progression. During carcinogenesis, cells acquire mechanisms for maintaining telomeres in order to avoid programmed death. In addition, tumor cells are able to support the telomere’s DNA, counteracting its shortening and premature death. Activation of telomere length maintenance mechanisms is a hallmark of most types of cancers. In the modern world, there is an increasing interest in studying the biological characteristics of telomeres. The development of new methods for measuring telomere length has provided numerous studies to understand the relationship between telomere length of human nucleated cells and cancer. Perhaps maintaining telomere length will be an important step, determining the course and prognosis of the disease. The purpose of this review is to provide an analysis of published data of the role and significance of telomere length in patients with hematological malignancies.

Key words: telomeres, telomere length, telomerase, oncohematology, prognostic parameter, survival

For citation: Kondratieva Yu.A., Mendeleva L.P. Characteristics of telomere length in patients with hematological diseases (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(1):23–30. (In Russ.).

Введение

Теломеры — специализированные белковые структуры, располагающиеся на обоих концах каждой хромосомы и защищающие геном от нуклеолитической деградации, патологической рекомбинации, репарации и межхромосомного слияния [1]. Теломеры ядродержащих клеток состоят из одинаково повторяющихся нуклеотидных последовательностей (TTAGGG) и имеют длину от 5 до 15 килобаз (кб) [2]. При нормальном клеточном цикле небольшая часть теломерной ДНК с каждым делением клетки теряется. Когда длина теломер (ДТ) достигает своего критического предела, клетка подвергается старению и апоптозу. Восстановление теломер осуществляется ферментом теломеразой, которая путем синтеза новой теломерной ДНК компенсирует короткие теломеры. Теломераза состоит из 2 компонентов: обратной транскриптазы теломеразы (TERT) и теломеразной РНК (TERC). Белки шелтеринового комплекса предотвращают слияние концов хромосом, регулируют доступ теломеразы к теломерам, а также способствуют добавлению нуклеотидных повторов к теломерам [3]. У человека ежегодная потеря ДТ составляет от 20 до 60 кб. Даже самые незначительные факторы (пол, физическая активность, курение, индекс массы тела, потребление алкоголя, заместительная гормональная терапия, питание, хроническое воспаление, стресс) [4–6] могут влиять на содержание и функцию теломеразы, а следовательно, на ДТ, что, в свою очередь, повышает риск возникновения того или иного заболевания. Таким образом, ДТ может служить «биологическими часами» для определения продолжительности жизни клетки.

В многочисленных публикациях представлены сведения о существующей взаимосвязи между возникновением различных заболеваний и наличием либо очень коротких, либо длинных теломер. Тяжелые наследственные заболевания, протекающие с нарушением ДТ, носят название «теломерный синдром» и могут проявляться с младенчества и до старости. Тяжелые формы «короткого теломерного синдрома» у младенцев и детей поражают преимущественно активно пролиферирующие ткани (кровотворную ткань, иммунную систему, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта) [7, 8], а у взрослых практически в 90 % случаев проявляются как идиопатический легочный фиброз или другие заболевания легких [9]. Развитие онкологических заболеваний при наличии короткой ДТ встречается редко (приблизительно у 10–15 % пациентов). При этом онкогематологическая патология представлена в большинстве случаев миелодиспластическим синдромом (МДС).

В то же время в некоторых зарубежных исследованиях указывается на высокий риск развития онкологических заболеваний в случае значительного увеличения ДТ. Так, в исследовании L. Rode и соавт., включившем более 95 тыс. человек, было установлено, что выявление длинных теломер ассоциировано с повышенным риском развития рака, особенно меланомы и глиомы [10]. Аналогичные результаты были получены F.S. Hosnijeh и соавт. при обследовании пациентов с В-клеточной лимфомой [11].

В качестве одного из объяснений значения ДТ в развитии злокачественных онкологических заболеваний было представлено предположение, что значительное увеличение ДТ способствует активной клеточной пролиферации, задерживая клеточное старение и апоптоз, что, в свою очередь, позволяет накапливать многочисленные генетические аберрации. Кроме этого, первоначальное удлинение теломер, возможно, вызвано дефектной обрезкой теломер, во время эмбриогенеза, что приводит к несбалансированной активности теломеразы и чрезмерному удлинению теломер. Эта генетическая предрасположенность может способствовать поддержанию увеличенной ДТ и представлять собой преимущество выживания злокачественных клеток [12].

В современной биологической и медицинской практике ДТ в соматических клетках, рассматриваемая как показатель старения клетки, активности, пролиферации или апоптоза, представляется одним из важных функциональных показателей. По состоянию теломер пытаются определить риск развития злокачественных новообразований и эффективность проводимого лечения. Изучению влияния ДТ на частоту возникновения и характер течения онкогематологических заболеваний посвящены некоторые современные публикации.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — заболевание, представленное клоном клеток с фенотипом зрелых В-лимфоцитов, характеризуется накоплением популяции опухолевых лимфоцитов преимущественно в костном мозге, крови, лимфатических узлах, печени и селезенке [13]. Оценка ДТ в лейкоцитах, а также активность теломеразы были исследованы в качестве биомаркера у пациентов с ХЛЛ. В работе J. Ojha и соавт. продемонстрировано, что более короткая ДТ лейкоцитов была обнаружена у больных с более агрессивным течением ХЛЛ [14, 15]. В недавнем метаанализе R. Adam и соавт. изучали взаимосвязь общей выживаемости и ДТ у 2357 пациентов с ХЛЛ. В результате было показано, что лучший ответ на терапию и высокие

показатели выживаемости наблюдались у пациентов с более длинными теломерами [16].

Хромосомные aberrации являются важным прогностическим фактором течения и исхода заболевания у пациентов с ХЛЛ. Имеется взаимосвязь цитогенетических aberrаций и ДТ при ХЛЛ. Группа исследователей во главе с К. Thomaу провела сравнительную оценку параметров ДТ в зависимости от наличия хромосомных нарушений. Оказалось, что достоверных различий ДТ у пациентов с наличием или отсутствием сложных цитогенетических аномалий выявить не удалось. Однако у больных со сложным кариотипом средняя ДТ была значительно короче по сравнению с таковой в группе доноров ($p < 0,05$) [17]. В другом исследовании изучалась ДТ у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ХЛЛ, получавших лечение алемтузумабом ($n = 110$). В 84,4 % случаев была выявлена делеция 17p. При этом ДТ у больных с указанной хромосомной aberrацией оказалась значительно короче, чем у здоровых лиц [18].

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках. Особенностью ХМЛ является наличие специфического маркера в опухолевых клетках — транслокации $t(9;22)(q34;q11.2)$, так называемой филадельфийской (Ph) хромосомы. Эта транслокация генерирует химерный ген, кодирующий онкогенный гибридный белок BCR-ABL. Теломеры играют важную роль в течении ХМЛ. Во многих работах показано, что ДТ в опухолевых клетках у пациентов с ХМЛ короче, чем в лейкоцитах периферической крови здоровых лиц [19]. Кроме этого, дальнейшее укорочение ДТ выявляется при прогрессировании заболевания [20].

Предполагается, что высокая скорость пролиферации лейкозных клеток — главная движущая сила укорочения теломер. BCR-ABL также может влиять на укорочение теломер в соответствии с фазой ХМЛ. Высокоактивная тирозинкиназа может генерировать активные формы кислорода, которые приводят к окислительному повреждению и укорочению теломер [21]. Наконец, раскрытие теломер путем разрушения защитного белкового комплекса (шелтерина), который изменяется в процессе эволюции ХМЛ, может быть еще одной причиной укорочения теломер [22].

G. Саосси и соавт. провели исследование ДТ у 32 пациентов с хронической фазой ХМЛ, получавших терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Все больные достигли полного молекулярного ответа. Терапия ИТК у них была завершена. Однако у 41 % пациентов был констатирован рецидив заболевания. Повторное достижение полного молекулярного ответа в данной группе зафиксировано после возобновления лечения ИТК. ДТ у всех пациентов измеряли после прекраще-

ния лечения ИТК. В результате проведенного анализа ДТ больных ХМЛ была короче по сравнению с таковой в группе доноров. В то же время было отмечено, что ДТ больных ХМЛ, достигших 2-й ремиссии заболевания, была достоверно больше по сравнению с таковой у остальных пациентов ($p = 0,01$). Представленное авторами объяснение состояло в том, что покоящимся стволовым клеткам при ХМЛ, несущим более длинные теломеры, каким-то образом удалось избежать механизмов старения и поддержать пролиферативный потенциал даже после прекращения лечения ИТК. Это исследование явилось одним из первых, предполагавших, что пациенты с ХМЛ с заведомо большей ДТ чаще подвержены развитию рецидивов после завершения лечения ИТК. Несмотря на полученные результаты, данную гипотезу необходимо подтверждать дальнейшей оценкой ДТ на разных этапах лечения [19, 23].

Острый миелоидный лейкоз

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — гетерогенное злокачественное заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией и нарушенной дифференцировкой миелоидных клеток. Для более чем половины пациентов с ОМЛ характерен аномальный кариотип: приблизительно в 70 % случаев выявляется $t(8;21)$ и в 40 % — $inv(16)$ [24]. В опубликованных статьях встречаются сведения о том, что для ОМЛ со сложными цитогенетическими нарушениями характерна более короткая ДТ [25]. J. M. Watts и соавт. изучали влияние ДТ на клиническое течение ОМЛ у 67 пациентов. При обследовании пациентов через 6 мес после лечения лучшие показатели выживаемости были отмечены у больных ОМЛ с большей ДТ. Кроме этого, было обнаружено, что у пациентов с наличием мутаций генов *FLT3-ITD* в дебюте заболевания выявлялась более короткая ДТ, тогда как у больных с мутациями генов *IDH1* и *IDH2* — наоборот. Авторы указывают на значимую роль ДТ как прогностического биомаркера для ОМЛ, а также возможность определения генетически наиболее уязвимых групп пациентов [26]. В исследовании R. B. Gerbing и соавт. у 97 пациентов с ОМЛ на момент установки диагноза до начала лечения исследовали ДТ. У больных с выявленной укороченной ДТ в дебюте заболевания было отмечено более медленное восстановление нейтрофилов периферической крови после проведенной индукционной химиотерапии [27].

Немаловажная роль ДТ была обнаружена и при выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В работе R. P. de Latour и соавт. измеряли ДТ при диагностике у 178 пациентов с ОМЛ. Всем больным после предтрансплантационного кондиционирования в миелоаблативном режиме выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от HLA-совместимых доноров. Исследователями показано, что наименьшая летальность

после трансплантации отмечена в группе больных с большей ДТ в дебюте заболевания [28].

Длина теломер в мононуклеарных клетках костного мозга является непостоянной величиной и изменяется от момента установления диагноза до достижения ремиссии заболевания и/или развития рецидива. Отмечена закономерность изменения ДТ у пациентов с ОМЛ на разных этапах лечения. В исследование были включены 233 пациента с ОМЛ, которым на разных этапах лечения измеряли ДТ в мононуклеарных клетках костного мозга. У 112 больных после проведенной химиотерапии была достигнута ремиссия заболевания, у 58 пациентов зафиксировано развитие рецидива. При измерении ДТ в мононуклеарных клетках костного мозга на разных этапах лечения было обнаружено, что ДТ оказалась одинаковой в дебюте заболевания и при развитии рецидива, в то время как при достижении ремиссии заболевания ДТ увеличивалась [29].

Аналогичную закономерность отметили М. Baljevic и соавт., которые оценивали ДТ у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ). В исследование была включена когорта из 187 пациентов с ОПЛ. ДТ, измеренная в мононуклеарных клетках крови или костного мозга при установлении диагноза, была значительно короче у пациентов с ОПЛ по сравнению с таковой у доноров. При этом у пациентов с наименьшей величиной ДТ был выявлен более высокий риск развития рецидива. У пациентов, достигших полной ремиссии, было отмечено увеличение ДТ, причем показатели ДТ в период ремиссии превышали исходные в среднем на 2,0 кб. Таким образом, ДТ в какой-то степени может рассматриваться в качестве предиктора течения и исхода заболевания при ОПЛ [30].

Миелодиспластический синдром

Миелодиспластический синдром — клональное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неэффективным гемопоэзом, в основе которого лежит ускоренный апоптоз. Примерно у половины пациентов обнаруживаются клональные хромосомные aberrации, а в 14 % всех случаев МДС выявляется сложный кариотип [31]. Изменения в кариотипе, которые сопровождаются укорочением теломер, являются частью течения МДС и в основном связаны с прогрессированием заболевания и трансформацией в ОМЛ. Следовательно, проспективный мониторинг ДТ при течении МДС может иметь клиническое значение для раннего выявления признаков прогрессирования заболевания [32]. В исследовании К. Lange и соавт. у пациентов с МДС ДТ в дебюте заболевания была короче по сравнению с таковой у здоровых лиц. При этом ДТ у пациентов с МДС с изолированной моносомией 7 была больше, чем у пациентов с нормальным кариотипом [33].

Изменение ДТ приводит к геномным перестройкам, которые могут способствовать трансформации МДС. В работе J. Williams и соавт. провели сравнитель-

ную характеристику ДТ костного мозга у пациентов с МДС и ОМЛ в дебюте заболеваний. Несмотря на то что пациенты с МДС были старше (медиана возраста 68 (21–86) лет), чем пациенты с ОМЛ (медиана возраста 56 (17–80) лет), ДТ при МДС была значительно больше по сравнению с таковой при ОМЛ ($p < 0,0001$). Таким образом, наличие коротких дисфункциональных теломер может приводить к нестабильности генома и клональной эволюции, что, в свою очередь, влечет за собой прогностически неблагоприятный исход заболевания [34].

Неходжкинская лимфома

Неходжкинская лимфома (НХЛ) — гетерогенная группа злокачественных новообразований, которые возникают из 2 различных типов лимфоцитов (В- или Т-лимфоцитов) на разных этапах их дифференцировки и характеризуются различным клиническим течением от индолентной формы фолликулярной лимфомы (ФЛ) до более агрессивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДБККЛ) и лимфомы Беркитта [35].

В многочисленных публикациях, посвященных исследованию ДТ у больных НХЛ, представлены весьма противоречивые результаты.

В работе А. S. Н. Cottliar и соавт. была проанализирована ДТ в клетках костного мозга и лимфатических узлов 53 пациентов с НХЛ: 44 — с ФЛ, 9 — с ДБККЛ, трансформировавшейся из ФЛ. В качестве контроля использовали периферическую кровь 12 здоровых доноров. У пациентов с НХЛ было выявлено статистически достоверное укорочение теломер по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Кроме этого, авторы отметили, что у больных ДБККЛ ДТ была значимо короче по сравнению с таковой у больных с первичной ФЛ ($p = 0,047$). Таким образом, несмотря на небольшое число пациентов с ДБККЛ, включенных в исследование, удалось показать, что для данной категории больных характерна самая короткая ДТ. Это позволяет предположить, что укорочение ДТ отражает изменение, связанное с прогрессированием ФЛ и трансформацией в лимфому большей степени злокачественности [36].

В то же время в проведенном Q. Lan и соавт. проспективном исследовании, включившем 107 больных НХЛ и 107 доноров, было продемонстрировано, что ДТ у пациентов с НХЛ была значимо больше по сравнению с таковой у доноров ($p = 0,0017$) [37]. Еще в одном масштабном исследовании, проведенном Европейским проспективным исследованием рака и питания (EPIC), также предоставлены результаты, подтверждающие факт, что более длинные теломеры ассоциированы с более высоким риском развития В-клеточной лимфомы, особенно ДБККЛ и ФЛ. Исследование включило 464 донора и столько же пациентов с лимфопролиферативным заболеванием, среди которых у 414 пациентов была диагностирована В-клеточная лимфома. Среди них у 73 больных — ФЛ, у 60 — ДБККЛ. ДТ была значительно больше в случаях В-клеточной лимфомы

по сравнению с ДТ у доноров. При этом отмечено, что у пациентов с ФЛ и ДБКЛ ДТ была больше, чем у больных с другими подтипами В-клеточной лимфомы [11]. Следовательно, при генетической способности сохранять определенную длину теломер возможен рост и пролиферация клеток, которые могут увеличивать канцерогенный потенциал.

Немецкими исследователями во главе с В.М.С. Жебагај проанализирована ДТ у 73 пациентов с мантийно-клеточной лимфомой (МКЛ) в дебюте заболевания. При этом в 51 случае изучались клетки лимфатических узлов, в 22 — клетки периферической крови. Одновременно в исследование были включены 55 больных ХЛЛ. Образцы периферической крови от здоровых доноров (медиана возраста 56 (46–68) лет) были проанализированы в качестве контроля. Оказалось, что ДТ при МКЛ и ХЛЛ была значительно короче, чем у группы контроля. Кроме этого, не обнаружена связь ДТ с наличием или отсутствием мутации TP53 в случаях с МКЛ, тогда как при ХЛЛ наличие мутации TP53 четко ассоциировалось с более короткими теломерами. При МКЛ сравнение биологического материала, взятого из лимфатических узлов и периферической крови, не выявило достоверных различий в ДТ. Авторы пришли к заключению, что у пациентов с МКЛ ДТ была связана с биологическими характеристиками заболевания, патогенетическими механизмами и течением заболевания [38].

Лимфома Ходжкина

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — группа заболеваний лимфоидной ткани, включающая классическую ЛХ и нодулярный тип лимфоидного преобладания. Классическая ЛХ — моноклональная опухоль, субстратом которой являются клетки Березовского—Рида—Штернберга и Ходжкина, которые происходят из В-клеток герминального центра фолликула. Они составляют около 1 % от массы всей опухолевой ткани, состоящей из реактивных, неопухолевых Т- и В-лимфоцитов с примесью гранулоцитов и макрофагов [39]. Вероятно, из-за небольшого количества опухолевых клеток при ЛХ оценка ДТ проводится достаточно редко.

В исследовании R. M'kache и соавт. изучали ДТ больных ЛХ в 3 группах: в дебюте заболевания ($n = 73$), после проведенной химиотерапии и развития второй опухоли ($n = 28$), после лечения в длительно (более 5 лет) сохраняющейся ремиссии ($n = 18$). В качестве контроля выступали 30 здоровых доноров и 70 пациентов с недавно диагностированной солидной опухолью. ДТ у пациентов с ЛХ во всех представленных группах была более короткая по сравнению с таковой в группе контроля (8,3 кб против 11,7 кб). При этом в группе больных ЛХ со второй опухолью наблюдалась самая короткая ДТ [40].

Множественная миелома

Множественная миелома (ММ) — клональное В-клеточное новообразование, характеризующееся инфильт-

рацией костного мозга опухолевыми плазматическими клетками и наличием моноклонального белка в сыворотке и/или моче. ММ возникает в результате поэтапного процесса опухолевой трансформации с накоплением прогрессирующих генетических событий, которые способствуют пролиферативным преимуществам и расширению клона мутантных клеток [41]. В многочисленных молекулярно-цитологических исследованиях подтверждена важная роль генетических факторов в патогенезе ММ [42]. Наличие чувствительных биомаркеров раннего выявления опухолевого процесса, возможно, в будущем сможет предоставить ценную информацию при изучении ММ. На сегодняшний день к одному из таких параметров следует отнести анализ ДТ.

Впервые в литературе высокая значимость различной ДТ и ее влияние на течение заболевания у пациентов с ММ были описаны в 2003 г. K.D. Wu и соавт. изучали ДТ в плазматических клетках костного мозга у 115 больных ММ и 7 здоровых доноров. Результаты показали наличие более коротких теломер в плазматических клетках у большинства пациентов с ММ по сравнению с донорами, однако у 7 пациентов наблюдались необычно длинные теломеры (10,8–15,0 кб). В отличие от плазматических клеток больных ММ ДТ в плазматических клетках доноров находилась в диапазоне от 9,6 до 11,3 кб. Несмотря на то что средний возраст доноров был намного меньше больных миеломой, при повторном сравнении биологического материала пациентов с ММ и доноров сопоставимого возраста ДТ в плазматических клетках при ММ была короче ($p < 0,01$). Кроме этого, ДТ измеряли в сепарированных гранулоцитах и лимфоцитах периферической крови у 48 больных с ММ. Авторы отметили, что ДТ в плазматических клетках костного мозга была значительно короче, чем ДТ в гранулоцитах и лимфоцитах периферической крови одного и того же пациента с ММ ($p < 0,001$). При этом различий в ДТ гранулоцитов и лимфоцитов периферической крови пациентов с ММ и доноров не выявлено [43].

В том же 2003 г. A. Cottliar и соавт. оценили изменение ДТ пунктата костного мозга у 31 пациента с ММ на разных этапах течения заболевания: 12 — в дебюте, 11 — при рецидиве, 8 — при достижении полной и частичной ремиссии заболевания. Группу контроля составили 7 здоровых доноров. Измерение ДТ проводилось с помощью анализа концевых рестрикционных фрагментов (TRF). Отмечено, что ДТ у всех пациентов с миеломой была меньше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме этого, статистический анализ показал значительное укорочение ДТ в дебюте и при рецидиве ММ по сравнению с группой контроля. Также у больных в дебюте и при рецидиве заболевания зафиксирована более короткая ДТ по сравнению с группой пациентов, достигших ремиссии заболевания. При этом различий в ДТ у больных в ремиссии ММ и доноров не получено [44].

Эти два независимых исследования положили начало активному изучению ДТ на разных этапах течения ММ.

Длина теломер оценивалась у 34 больных ММ, у 33 пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения и у 30 доноров. По данным проведенного анализа, исследователи отметили, что у пациентов с миеломой и моноклональной гаммапатией неопределенного значения более короткая ДТ, чем у доноров ($p \leq 0,0005$). Средняя ДТ у доноров составила $8,16 \pm 0,17$ кб, у больных ММ — $6,38 \pm 0,40$ кб, у пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения — $6,84 \pm 0,35$ кб. При этом существенных различий в ДТ между обеими патологиями не обнаружено [45].

Несмотря на введение новых терапевтических методов, у пациентов с ММ наблюдается гетерогенное клиническое течение с выживаемостью от нескольких месяцев до 10 лет и более. Поиск улучшенных инструментов для прогнозирования ММ является областью современных исследований. В настоящее время в целях стратификации риска ММ и рационального принятия клинического решения в качестве прогностического фактора часто используют классификацию ISS, которая оценивает концентрацию $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина в сыворотке крови.

В масштабном исследовании изучались образцы костного мозга у 134 пациентов с ММ в период с 1990 по 2005 г. при диагностике до начала лечения. В результате проведенного анализа исследователями отмечено, что у пациентов с III стадией по классификации ISS ДТ была короче по сравнению с таковой у больных с I и II стадиями. Кроме этого, общая выживаемость у пациентов с III стадией составила 14 мес против 95 мес у пациентов с I и II стадиями по ISS ($p < 0,0001$). Таким образом, классификация ISS в сочетании с результатами определения ДТ у больных миеломой, возможно, позволит предопределить значимый прогноз заболевания [46].

S. Aref и соавт. проведено аналогичное исследование, в котором у 50 пациентов с ММ и у 50 доноров изучали относительную ДТ. Авторы отметили, что средняя относительная ДТ у больных миеломой была больше по сравнению с таковой в группе доноров ($p = 0,001$). Для упрощения статистического расчета полученные числовые значения относительной ДТ всех пациентов и доноров были разделены на 3 подгруппы: $<0,5$; $0,5-1$ и >1 кб. В заключительном анализе констатируется,

что значимое число пациентов с ММ ($n = 21$) находилось в подгруппе с большей относительной ДТ ($>1,0$ кб), в то время как большинство доноров ($n = 28$) оказались в подгруппе с более короткой ДТ ($<0,5$ кб) ($p = 0,013$). Кроме этого, для больных миеломой III стадии по классификации Durie–Salmon была характерна самая короткая ДТ по сравнению с пациентами I и II стадий [47].

Заключение

Первоначальные представления значимости ДТ при онкологических заболеваниях были основаны на фундаментальных исследованиях животных моделей и клеточных линий. ДТ — один из новых маркеров, позволяющих прогнозировать возникновение злокачественных новообразований и их исходов, что крайне важно. В 2018 г. в России зарегистрировано более 3,7 млн случаев онкологических заболеваний, что составило 2,6 % населения страны. С появлением современных высокотехнологических исследовательских методик в настоящее время получена возможность более глубокого изучения и понимания роли ДТ в онкогематологии. Исследование теломер также важно для ранней и своевременной диагностики некоторых наследственно обусловленных заболеваний (врожденный дискератоз, синдромы преждевременного старения), а также целого ряда других заболеваний, включая гематологические. В публикациях, посвященных исследованию ДТ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, отмечено, что короткие теломеры — отражение низкой способности организма к восстановлению теломер, что настораживает в плане повышенного риска развития рака. Укорочение ДТ является молекулярной дисфункцией, которая предшествует и предрасполагает к злокачественной трансформации в гемопоэтической системе человека, способствуя хромосомной нестабильности. Изучение ДТ и ее изменения, возможно, в будущем позволит предопределить данный параметр как важный прогностический фактор при гематологических заболеваниях. Анализ ДТ на разных этапах лечения заболевания поможет представлению клинически значимой информации о течении и прогнозе заболевания. Нельзя исключить, что ДТ окажется оптимальным биомаркером, помогающим определить эффективность проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shammas M.A. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(1):28. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834121b1.
2. Samassekou O., Gadji M., Drouin R., Yan J. Sizing the ends: normal length of human telomeres. *Ann Anat* 2010;192(5):284–91. DOI: 10.1016/j.aanat.2010.07.005.
3. Nandakumar J., Cech T.R. Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14(2):69–82. DOI: 10.1038/nrm3505.
4. Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest* 2013;123(3):996–1002. DOI: 10.1172/JCI66370.
5. Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J Nutr Biochem* 2011;22(10):895–901. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.001.
6. Pusceddu I., Herrmann M., Kirsch S.H. et al. Prospective study of telomere length and LINE-1 methylation in peripheral blood cells: the role of B vitamins supplementation. *Eur J Nutr*

- 2016;55(5):1863–73.
DOI: 10.1007/s00394-015-1003-1.
7. Jonassaint N.L., Guo N., Califano J.A. et al. The gastrointestinal manifestations of telomere-mediated disease. *Aging Cell* 2013;12(2):319–23. DOI: 10.1111/ace.12041.
 8. Glusker G., Touzot F., Revy P. et al. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal–Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. *Br J Haematol* 2015;170(4):457–71. DOI: 10.1111/bjh.13442.
 9. Stanley S.E., Merck S.J., Armanios M. Telomerase and the genetics of emphysema susceptibility. Implications for pathogenesis paradigms and patient care. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(Suppl 5):S447–51. DOI: 10.1513/AnnATS.201609-718AW.
 10. Rode L., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Long telomeres and cancer risk among 95 568 individuals from the general population. *Int J Epidemiol* 2016;45(5):1634–43. DOI: 10.1093/ije/dyw179.
 11. Hosnijeh F.S., Matullo G., Russo A. et al. Prediagnostic telomere length and risk of B-cell lymphoma – results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2014;135(12):2910–7. DOI: 10.1002/ijc.28934.
 12. McNally E.J., Luncsford P.J., Armanios M. Long telomeres and cancer risk: the price of cellular immortality. *J Clin Invest* 2019;129(9):3474–81. DOI: 10.1172/JCI120851.
 13. Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 2. М.: Практика, 2018. С. 1264. [Savchenko V.G. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Vol. 2. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1264. (In Russ.)].
 14. Ojha J., Codd V., Nelson C.P. et al. Genetic variation associated with longer telomere length increases risk of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(7):1043–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1329.
 15. Strati P., Shanafelt T.D. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood* 2015;126(4):454–62. DOI: 10.1182/blood-2015-02-585059.
 16. Adam R., Díez-González L., Ocaña A. et al. Prognostic role of telomere length in malignancies: a meta-analysis and meta-regression. *Exp Mol Pathol* 2017;102(3):455–74. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.05.010.
 17. Thomay K., Fedder C., Hofmann W. et al. Telomere shortening, TP53 mutations and deletions in chronic lymphocytic leukemia result in increased chromosomal instability and breakpoint clustering in heterochromatic regions. *Ann Hematol* 2017;96(9):1493–500. DOI: 10.1007/s00277-017-3055-1.
 18. Steinbrecher D., Jebaraj B.M.C., Schneider C. et al. Telomere length in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: associations with disease characteristics and outcome. *Leuk Lymphoma* 2018;59(7):1614–23. DOI: 10.1080/10428194.2017.1390236.
 19. Samassekou O., Ntwari A., Hébert J., Yan J. Individual telomere lengths in chronic myeloid leukemia. *Neoplasia* 2009;11(11):1146–54. DOI: 10.1593/neo.09836.
 20. Vasko T., Kaifia A., Stope M.B. et al. Telomeres and telomerase in hematopoietic dysfunction: prognostic implications and pharmacological interventions. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2267. DOI: 10.3390/ijms18112267.
 21. Keller G., Brassat U., Braig M. et al. Telomeres and telomerase in chronic myeloid leukaemia: impact for pathogenesis, disease progression and targeted therapy. *Hematol Oncol* 2009;27(3):123–9. DOI: 10.1002/hon.901.
 22. Samassekou O. Dynamic length changes of telomeres and their nuclear organization in chronic myeloid leukemia. *Cancers* 2013;5(3):1086–102. DOI: 10.3390/cancers5031086.
 23. Caocci G., Martino B., Greco M. et al. Killer immunoglobulin-like receptors can predict TKI treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients. *Exp Hematol* 2015;43(12):1015–8.e1. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.08.004.
 24. Kuykendall A., Duployez N., Boissel N. et al. Acute myeloid leukemia: the good, the bad, and the ugly. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:555–73. DOI: 10.1200/EDBK_199519.
 25. Hartmann U., Brummendorf T.H., Balabanov S. et al. Telomere length and hTERT expression in patients with acute myeloid leukemia correlates with chromosomal abnormalities. *Haematologica* 2005;90(3):307–16.
 26. Watts J.M., Dumitriu B., Hilden P. et al. Telomere length and associations with somatic mutations and clinical outcomes in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2016;49:62–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.07.013.
 27. Gerbing R.B., Alonzo T.A., Sung L. et al. Shorter remission telomere length predicts delayed neutrophil recovery after acute myeloid leukemia therapy: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3766–72. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9622.
 28. De Latour R.P., Calado R.T., Busson M. et al. Age-adjusted recipient pretransplantation telomere length and treatment-related mortality after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(16):3353–9. DOI: 10.1182/blood-2012-01-403337.
 29. Warny M., Helby J., Sengeløv H. et al. Bone marrow mononuclear cell telomere length in acute myeloid leukaemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol* 2019;102(3):218–26. DOI: 10.1111/ejh.13196.
 30. Baljevic M., Dumitriu B., Lee J.W. et al. Telomere length recovery: a strong predictor of overall survival in acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematol* 2016;136(4):210–8. DOI: 10.1159/000448160.
 31. Pedersen-Bjergaard J., Andersen M.K., Andersen M.T., Christiansen D.H. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2008;22(2):240–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2405078.
 32. Svenson U., Roos G. Telomere length as a biological marker in malignancy. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792(4):317–23. DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.01.017.
 33. Lange K., Holm L., Nielsen K.V. et al. Telomere shortening and chromosomal instability in myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(3):260–9. DOI: 10.1002/gcc.20737.
 34. Williams J., Heppel N.H., Britt-Compton B. et al. Telomere length is an independent prognostic marker in MDS but not in *de novo* AML. *Br J Haematol* 2017;178(2):240–9. DOI: 10.1111/bjh.14666.
 35. Chiu B.C.H., Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res* 2015;165:1–25. DOI: 10.1007/978-3-319-13150-4_1.
 36. Cottliar A.S.H., Noriega M.F., Narbaitz M. et al. Association between telomere length and *BCL2* gene rearrangements in low- and high-grade non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;171(1):1–8. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.05.016.
 37. Lan Q., Cawthon R., Shen M. et al. A prospective study of telomere length measured by monochrome multiplex quantitative PCR and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7429–33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0845.
 38. Jebaraj B.M.C., Kienle D., Lechel A. et al. Telomere length in mantle cell lymphoma. *Blood* 2013;121(7):1184–7. DOI: 10.1182/blood-2012-08-452649.
 39. Пивник А.В., Шаркунов Н.Н. Лимфома Ходжкина. Медицинский совет 2013;5–6:92–7. [Pivnik A.V., Sharkunov N.N. Hodgkin's lymphoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2013;5–6:92–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-5-6-92-97.
 40. M'kacher R., Bennaceur-Griscelli A., Girinsky T. et al. Telomere shortening and associated chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of patients with Hodgkin's lymphoma prior to any treatment are predictive of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):465–71. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.050.
 41. Bustoros M., Mouhieddine T.H., Detappe A., Ghobrial I.M. Established and novel prognostic biomarkers in multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:548–60. DOI: 10.1200/EDBK_175175.
 42. Amodio N., D'Aquila P., Passarino G. et al. Epigenetic modifications in multiple myeloma: recent advances on the role

- of DNA and histone methylation. *Expert Opin Ther Targets* 2017;21(1):91–101. DOI: 10.1080/14728222.2016.1266339.
43. Wu K.D., Orme L.M., Shaughnessy J. Jr et al. Telomerase and telomere length in multiple myeloma: correlations with disease heterogeneity, cytogenetic status, and overall survival. *Blood* 2003;101(12): 4982–9. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3451.
 44. Cottliar A., Pedrazzini E., Corrado C. et al. Telomere shortening in patients with plasma cell disorders. *Eur J Haematol* 2003;71(5):334–40. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00157.x.
 45. Panero J., Stella F., Schutz N. et al. Differential expression of non-shelterin genes associated with high telomerase levels and telomere shortening in plasma cell disorders. *PloS One* 2015;10(9):e0137972. DOI: 10.1371/journal.pone.0137972.
 46. Hyatt S., Jones R.E., Heppel N.H. et al. Telomere length is a critical determinant for survival in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2017;178(1):94–8. DOI: 10.1111/bjh.14643.
 47. Aref S., Al Saeed A., El Menshaw N. et al. Prognostic relevance of telomere length and telomerase reverse transcriptase variant(rs2242652) on the multiple myeloma patients. *J Clin Lab Anal* 2020;34(4):e23133. DOI: 10.1002/jcla.23133.

Вклад авторов

Ю.А. Кондратьева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Л.П. Менделеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

Yu.A. Kondratieva: reviewing of publications on the article's topic, article writing;
L.P. Mendeleeva: developing the research design, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.А. Кондратьева / Yu. A. Kondratieva: <https://orcid.org/0000-0002-9274-8029>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.