

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-75-81



# Ассоциация pSTAT3, pSyk с экспрессией белков c-Мус, p53, BCL2 и выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

В.А. Росин, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов, С.В. Самарина, И.В. Парамонов

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 6100027 Киров, Красноармейская ул., 72

**Контакты:** Елена Викторовна Ванеева [vaneeva.elena.vic@mail.ru](mailto:vaneeva.elena.vic@mail.ru)

**Введение.** Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – одна из самых частых неходжкинских лимфом. Эффективность терапии R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, гидроксидоанурубицин, онковин, преднизолон) отмечена примерно у 60 % пациентов, в 20–30 % случаев ДВККЛ характеризуется резистентным/рефрактерным течением. Клинические прогностические критерии не позволяют точно определить прогноз заболевания. В связи с этим на сегодняшний день проблема разработки дополнительных предикторов течения ДВККЛ остается актуальной и непосредственно связана с патогенезом заболевания.

**Цель исследования** – определить связь pSTAT3, pSyk с экспрессией белков c-Мус, p53, BCL2 и выживаемостью больных ДВККЛ.

**Материалы и методы.** Для исследования использовали биоптаты лимфатических узлов и других органов и тканей, полученные от 100 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ. Все больные получали стандартную иммунохимиотерапию по схеме R-CHOP. Определение относительного количества экспрессирующих pSTAT3, pSyk опухолевых клеток проводили с помощью иммуногистохимического и морфометрического методов. Пороговое значение экспрессии белков вычисляли с применением ROC-анализа: для pSTAT3 оно составило 68 % положительных опухолевых клеток, для pSyk – 28 %. Взаимосвязь pSTAT3, pSyk с экспрессией c-Мус, p53, BCL2 определяли с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Общую (ОВ) и беспрогрессивную (БПВ) выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера (log-rank-тест).

**Результаты.** Установлена ассоциация гиперэкспрессии pSTAT3 с высоким содержанием в опухолевых клетках транскрипционных факторов c-Мус и p53 ( $p = 0,015$  и  $p = 0,010$  соответственно). В группе обследованных с высокой экспрессией pSTAT3 показатели 5-летней ОВ и БПВ были ниже, а риск возникновения летального исхода и прогрессирования заболевания почти в 1,5 раза выше, чем у больных с низкой экспрессией белка ( $p = 0,015$  и  $p = 0,011$  соответственно). При анализе коэкспрессии pSTAT3 и pSyk низкая ОВ и БПВ зарегистрирована у пациентов с одновременно высокой экспрессией указанных белков. При таком сочетании маркеров вероятность наступления неблагоприятного события у больных при расчете ОВ увеличивалась в 2,9 раза ( $p = 0,003$ ; отношение рисков 2,9; 95 % доверительный интервал 1,43–5,85), при анализе БПВ – в 2,3 раза ( $p = 0,021$ ; отношение рисков 2,3; 95 % доверительный интервал 1,14–4,87) по сравнению с другими вариантами их совместной экспрессии.

**Заключение.** Гиперэкспрессия pSTAT3 ассоциируется с неблагоприятными биологическими характеристиками ДВККЛ и низкой выживаемостью пациентов. Сочетанная надпороговая экспрессия pSTAT3 и pSyk связана с более низкими показателями ОВ и БПВ по сравнению с их изолированной экспрессией.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, экспрессия pSTAT3, экспрессия pSyk, выживаемость

**Для цитирования:** Росин В.А., Ванеева Е.В., Дьяконов Д.А. и др. Ассоциация pSTAT3, pSyk с экспрессией белков c-Мус, p53, BCL2 и выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Онкогематология 2022;17(2): 75–81. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-75-81.

## Association of pSTAT3, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 proteins expression and survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma

V.A. Rosin, E.V. Vaneeva, D.A. Dyakonov, S.V. Samarina, I.V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 6100027, Russia

**Contacts:** Elena Viktorovna Vaneeva [vaneeva.elena.vic@mail.ru](mailto:vaneeva.elena.vic@mail.ru)

**Background.** Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is one of the most common non-Hodgkin's lymphomas. The effectiveness of R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisone) therapy was observed in about 60 % of patients, in 20–30 % of cases DLBCL is characterized by a refractory course. Standard clinical prognostic criteria do not accurately determine the prognosis of the disease. In this regard, the problem of developing additional predictors of DLBCL course remains relevant today and is directly related to the molecular pathogenesis of the disease.

**The objective:** to determine the relationship of pSTAT3, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 oncoproteins expression and survival of DLBCL patients.

**Materials and methods.** Biopsy specimens of lymph nodes and other organs and tissues obtained from 100 patients with newly diagnosed DLBCL were used for the study. All patients received standard first-line immunochemotherapy according to the R-CHOP regimen. Determination of the relative amount of tumor cells expressing pSTAT3, pSyk was carried out using immunohistochemical and morphometric methods. The threshold value of proteins expression was calculated using the ROC analysis: for pSTAT3 it was 68 % of positive tumor cells, for pSyk – 28 %. The relationship of pSTAT3, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 expression was determined using the Pearson  $\chi^2$  test. Overall (OS) and progression-free (PFS) survival were calculated using the Kaplan–Meier method (*log-rank* test).

**Results.** The suprathreshold pSTAT3 expression was found to be associated with a high content of c-Myc and p53 transcription factors in tumor cells ( $p = 0.015$  and  $p = 0.010$ , respectively). In the group of patients with isolated overexpression of pSTAT3, the 5-year OS and PFS were lower, and the risk of death and disease progression was almost 1.5 times higher than in patients with low protein expression ( $p = 0.015$  and  $p = 0.011$ , respectively). When studying the co-expression of pSTAT3 and pSyk, the lowest OS and PFS were recorded in the subjects with a simultaneous high expression of these proteins. With this combination of markers, the probability of an adverse event in patients when calculating OS increased by 2.9 times ( $p = 0.003$ ; hazard ratio 2.9; 95 % confidence interval 1.43–5.85), and when analyzing PFS – by 2.3 times ( $p = 0.021$ ; hazard ratio 2.3; 95 % confidence interval 1.14–4.87) compared with other variants of their simultaneous expression.

**Conclusion.** Overexpression of pSTAT3 is associated with unfavorable biological tumor characteristics and poor patient survival. The combined suprathreshold expression of the pSTAT3 and pSyk proteins is associated with lower OS and PFS values compared to their isolated expression.

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma, pSTAT3 expression, pSyk expression, survival

**For citation:** Rosin V.A., Vaneeva E.V., Dyakonov D.A. et al. Association of pSTAT3, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 proteins expression and survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022; 17(2):75–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-75-81.

## Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — частое лимфопролиферативное заболевание. Благодаря лечению по протоколу R-CHOP около 60 % пациентов достигают длительной ремиссии. Однако примерно у 40 % больных развивается рецидив или заболевание исходно является рефрактерным к терапии [1–3]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2017) ДВККЛ представляет собой совокупность заболеваний, различных по биологическим свойствам и клиническому течению [4]. Лечение рефрактерных/рецидивных опухолей является одной из сложнейших задач онкогематологии, поскольку стандартные схемы оказываются неэффективны и требуются модифицированные или новые подходы [5].

В настоящее время при определении прогноза у пациентов с ДВККЛ при первичной диагностике делается акцент на изучение генетических признаков и их совокупностей. Многие из них могут быть оценены на уровне протеинов с помощью иммуногистохимического метода. В течение последних 10 лет проводятся исследования прогностической роли мутаций ряда генов (*MYC*, *T53*, *BCL2*, *STAT*, *PI3K*, *BTk*, *SYK* и др.) и/или экспрессии их белковых продуктов [5–7]. Установлено, что сигнальные пути (BCR, JAK/STAT3), ключевыми элементами которых являются молекулы STAT3 и Syk, активно вовлечены в патогенез ДВККЛ [8, 9].

В-клеточный рецептор представляет собой транс-мембранный комплекс, функционирующий как сигнальная единица и состоящий из мембранного иммуноглобулина и гетеродимера белков CD79A и CD79B. Связывание иммуноглобулина с антигеном генерирует внутриклеточный сигнал, распространяющийся по сложной сети киназ, фосфатаз, адапторных белков и факторов транскрипции [8]. Одним из ключевых компонентов, расположенных в начале распространения сигнала в В-клетке, является тирозинкиназа Syk. Белок участвует в регуляции иммунного ответа, ангиогенезе, а также в дифференцировке лимфоцитов от стадии пре-В-клеток до плазмочитов. Активированная форма Syk (pSyk) способна эффективно участвовать в передаче сигнала от мембраны к ядру клетки, обеспечивая запуск ключевых программ выживания и пролиферации [10–12].

pSTAT3 является продуктом стимулированных JAK (JAK1, JAK2/TYK2 при non-GCB подтипе ДВККЛ (non germinal center B-cell-like, активированные В-клетки негерминативного происхождения), а JAK2 преимущественно при GCB (germinal center B-cell-like, В-клетки герминального центра)) [13]. Аутокринная петля интерлейкинов 6 и 10 стимулирует рецептор-ассоциированные JAK1 и JAK2, что приводит к фосфорилированию STAT3 [14]. В случаях дисрегуляции сигнального пути JAK/STAT3 активная форма белка

(pSTAT3) усиливает экспрессию ингибиторов апоптоза сурвивина и BCL2, способствуя неопластической трансформации клеток и повышению их выживаемости [15].

Изучение новых предикторов течения ДВККЛ важно с точки зрения возможности стратификации пациентов для выбора оптимальной тактики лечения с учетом всей полноты клинических, молекулярно-биологических данных. Несмотря на то что в последние годы активно проводятся исследования препаратов, подавляющих активность перечисленных молекул или составляющих сигнальных путей, прогностическое значение pSyk и pSTAT3 при ДВККЛ исследуется мало, а полученные результаты противоречивы [13, 16, 17]. Недостаточно информации о связи указанных маркеров с биологическими характеристиками опухоли и течением заболевания.

**Цель исследования** — определить связь pSTAT3, pSyk с экспрессией белков c-Мус, p53, BCL2 и выживаемостью больных ДВККЛ.

### Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 100 пациентов с впервые диагностированной ДВККЛ. Все больные получали полихимиотерапию по схеме R-СНОР в клинике Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА России с 2012 по 2018 г. (отделение гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, заведующая С.В. Самарина). Характеристика больных ДВККЛ представлена в табл. 1.

Медиана возраста больных составила 59 (24–83) лет. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 31 от 27.10.2021).

Для исследования использовали архивные образцы (парафиновые блоки) лимфатических узлов или других органов, вовлеченных в патологический процесс, а также материал интраоперационных биопсий. Морфологические и иммуногистохимические исследования выполняли в лаборатории патоморфологии Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА России (заведующий лабораторией к.м.н. Д.А. Дьяконов). Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли непрямым пероксидазным методом по стандартной методике в соответствии с протоколом для систем визуализации EnVISION (DAB+, Dako) с использованием широкой диагностической панели антител. Для детекции pSTAT3 (GeneTex, phosphoTyr705) и pSyk (GeneTex, phosphoTyr348) в опухолевых клетках гистологические срезы инкубировали с соответствующими моноклональными антителами. Морфометрическую оценку относительного содержания опухолевых клеток выполняли визуально способом двойного «слепого» анализа на световом микроскопе AxioScope.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) со встроенной фото-/видеокамерой и программным обеспечением анализа изображений. Оценивали 10 полей зрения каждого образца

**Таблица 1.** Характеристика больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Table 1. Characteristics of patients with diffuse large B-cell lymphoma

Характеристика Characteristic	Число пациентов, % Number of patients, %
Пол: Gender:	
мужской male	49
женский female	51
Возраст, лет: Age, years:	
≥60	60
<60	40
В-симптомы: B-symptoms:	
нет	51
по есть yes	49
Стадия диффузной В-крупноклеточной лимфомы (по классификации Ann Arbor): Ann Arbor stage of diffuse large B-cell lymphoma:	
I–II	40
III–IV	60
Экстранодальное поражение: Extranodal lesion:	
нет	64
по есть yes	36
Концентрация лактатдегидрогеназы: Lactate dehydrogenase levels:	
норма normal	50
выше нормы above normal	50
Иммуногистохимический подтип: Immunohistochemical subtype:	
GCB	35
non-GCB	65
Международный прогностический индекс, группа риска: International Prognostic Index, risk group, points:	
≤2	45
>2	55
Ответ на терапию: Response to therapy:	
полный ответ complete response	62
частичный ответ/рецидив/рефрактерность partial response/relapse/refractory	38
Статус пациента на момент исследования: Patient status at the time of the study:	
летальный исход lethal outcome	35
продолжает наблюдение continues to be monitored	65

**Примечание.** GCB — с фенотипом В-клеток герминального центра.  
Note. GCB — germinal center B-cell-like.

с применением окуляров  $\times 10$  и объектива  $\times 100$ . С учетом полученных результатов вычисляли среднее относительное содержание антигенположительных опухолевых клеток в исследуемом материале.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 26. Пороговый уровень экспрессии белков в опухолевых клетках вычисляли с помощью ROC-анализа. Для pSTAT3 он составил 68 % положительных опухолевых клеток, для pSyk – 28 %. Согласно установленным порогам все образцы разделили на группы с высокой (гиперэкспрессия) ( $\geq 68$  % (+) для pSTAT3;  $\geq 28$  % (+) для pSyk) и низкой ( $< 68$  % (–) для pSTAT3;  $< 28$  % (–) для pSyk) экспрессией белков. У всех больных количественно оценивали экспрессию антигенов c-Myc, p53 и BCL2 в опухолевых клетках. Для указанных белков использовали пороговые значения экспрессии, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (2017), применяемые в международных исследованиях и показывающие воспроизводимые результаты (40, 30 и 50 % положительных опухолевых клеток соответственно) [4]. Взаимосвязь маркеров pSTAT3, pSyk и белков c-Myc, p53, BCL2 оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ -критерия Пирсона с расчетом отношения шансов (ОШ). Проанализировали связь изолированной и сочетанной экспрессии pSTAT3, pSyk с прогнозом течения ДВККЛ. Пятилетнюю общую (ОВ) и беспрогрессивную (БПВ) выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера с графическим построением соответствующих кривых (log-rank-тест). Показатели считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Изучена связь pSTAT3 и pSyk с характером экспрессии белков c-Myc, p53 и BCL2 (табл. 2). Установлено, что надпороговая экспрессия маркера pSTAT3 почти в 2 раза чаще определялась у пациентов с уровнем c-Myc  $\geq 40$  %, чем у больных с низкой экспрессией транскрипционного фактора ( $p = 0,015$ ; ОШ 3,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,33–11,8).

Частота встречаемости высокой экспрессии pSTAT3 была значительно выше у больных с p53-положительным статусом, чем у обследуемых с низкой экспрессией p53 ( $p = 0,010$ ; ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,1–2,4). При исследовании связи маркера pSyk с экспрессией онкобелков c-Myc, p53 и BCL2 статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено.

Однако отмечена тенденция к преобладанию частоты встречаемости низкой экспрессии pSyk у больных с экспрессией c-Myc  $< 40$  % по сравнению с пациентами, имевшими надпороговый уровень экспрессии онкобелка. Высокая экспрессия pSyk несколько чаще отмечалась у обследованных с гиперэкспрессией p53 и BCL2, чем у лиц с низкой экспрессией данных онкобелков ( $p > 0,05$ ).

Проанализирована связь экспрессии белка pSTAT3 с выживаемостью больных ДВККЛ, получавших лечение по протоколу R-CHOP (рис. 1). Установлено, что 5-летняя ОВ в группе пациентов с гиперэкспрессией pSTAT3 соответствовала 54,7 % (медиана 50 мес) против 76,6 % (медиана не достигнута) у пациентов с низкой экспрессией белка. У обследованных с высокой экспрессией маркера риск летального исхода был в 2,4 раза выше, чем у пациентов с подпороговым уровнем pSTAT3 ( $p = 0,015$ ; отношение рисков (ОР) 2,4; 95 % ДИ 1,15–4,87).

**Таблица 2.** Взаимосвязь pSTAT3, pSyk с экспрессией онкобелков c-Myc, p53, BCL2

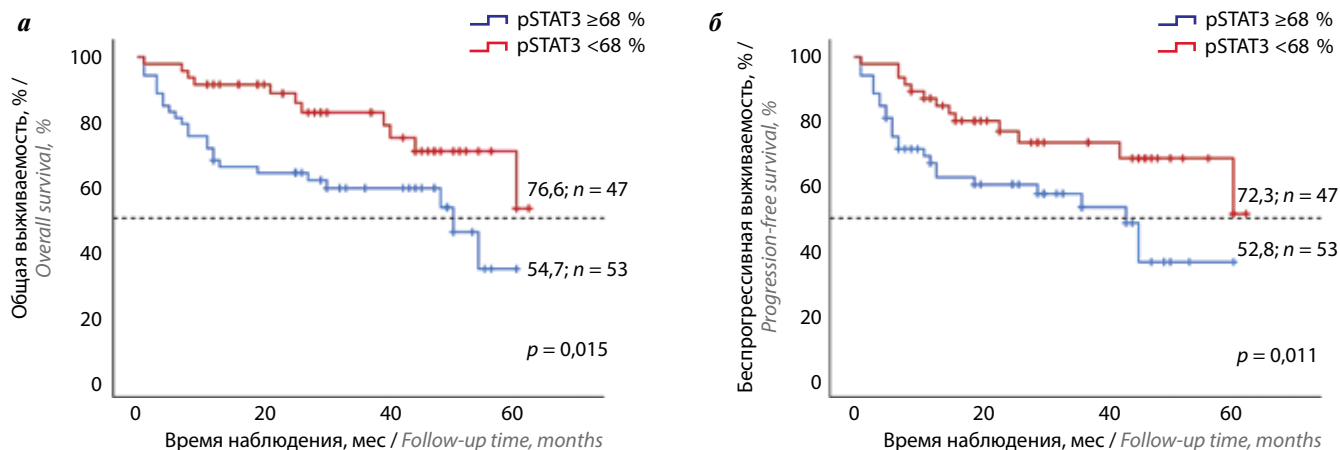
**Table 2.** Relationship of pSTAT3, pSyk with c-Myc, p53, BCL2 oncoproteins expression

Онкомаркер Oncomarker	Экспрессия онкомаркера, % Oncomarker expression, %	Экспрессия pSTAT3 pSTAT3 expression		p	Экспрессия pSyk pSyk expression		p
		высокая (n = 53), n (%) high (n = 53), n (%)	низкая (n = 47), n (%) low (n = 47), n (%)		высокая (n = 32), n (%) high (n = 32), n (%)	низкая (n = 68), n (%) low (n = 68), n (%)	
c-Myc	$\geq 40$	17 (77,3)	5 (22,7)	0,015*	11 (50,0)	11 (50,0)	0,068
	$< 40$	36 (46,2)	42 (53,8)		21 (26,9)	57 (73,1)	
p53	$\geq 30$	34 (65,4)	18 (34,6)	0,010*	18 (34,6)	34 (65,4)	0,560
	$< 30$	19 (39,6)	29 (60,4)		14 (29,2)	34 (70,8)	
BCL2	$\geq 50$	32 (52,5)	29 (47,5)	0,892	23 (37,7)	38 (62,3)	0,187
	$< 50$	21 (53,8)	18 (46,2)		9 (23,1)	30 (76,9)	

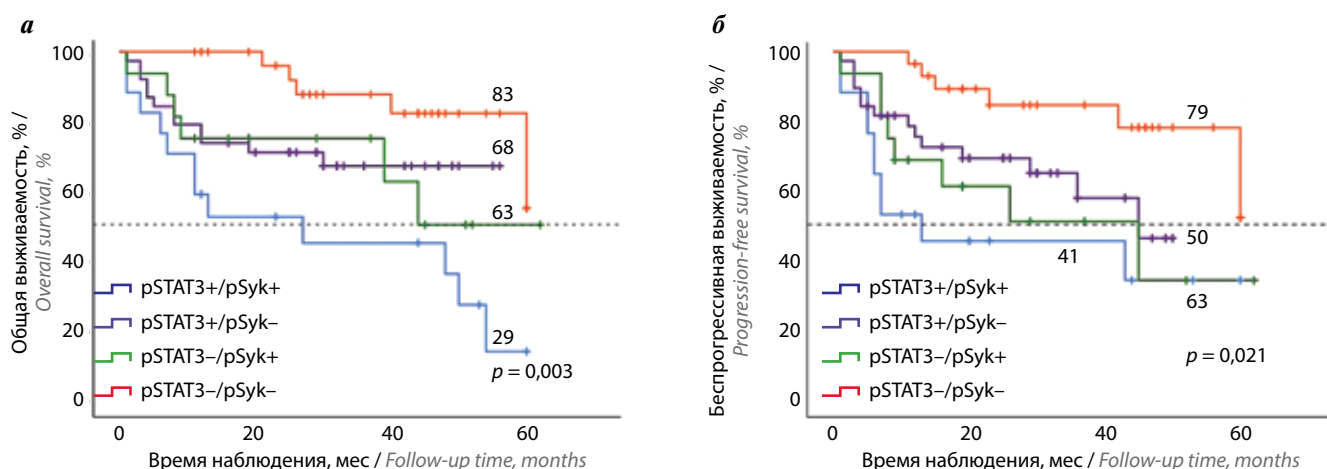
\*Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*Differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).





**Рис. 1.** Общая (а) и беспрогрессивная (б) выживаемость больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от экспрессии pSTAT3  
**Fig. 1.** Overall (a) and progression-free (b) survival of diffuse large B cell lymphoma patients depending on pSTAT3 protein expression



**Рис. 2.** Общая (а) и беспрогрессивная (б) выживаемость больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от экспрессии pSTAT3/pSyk  
**Fig. 2.** Overall (a) and progression-free (b) survival of diffuse large B cell lymphoma patients with different pSTAT3/pSyk co-expression

При расчете БПВ доля выживших пациентов с гиперэкспрессией pSTAT3 соответствовала 52,8 % (медиана 42 мес) против 72,3 % (медиана не достигнута) больных с низким количеством pSTAT3-положительных опухолевых клеток. При этом риск рецидива и/или рефрактерности к терапии в случаях высокой экспрессии pSTAT3 был в 2,2 раза выше по отношению к обследованным с подпороговым уровнем его экспрессии ( $p = 0,011$ ; ОР 2,2; 95 % ДИ 1,14–4,41).

Установлено, что 5-летняя ОВ больных с гиперэкспрессией pSyk составила 53,1 % (медиана 47 мес) против 70,6 % (медиана не достигнута) у обследованных с низкой экспрессией маркера. Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе БПВ. У пациентов с гиперэкспрессией pSyk данный показатель был в 1,2 раза ниже по сравнению с данными больных, имевших низкую выраженность этого биомаркера в опухолевой ткани: 53,1 и 66,2 % соответственно ( $p > 0,05$ ).

Проанализирована связь сочетанной экспрессии изучаемых маркеров с характером течения ДВКЛ (рис. 2). Вариант pSTAT3+/pSyk+ выявлен у 17 % па-

циентов, одновременно низкая экспрессия обоих белков (pSTAT3-/pSyk-) – у 29 %. Комбинации экспрессии pSTAT3+/pSyk- и pSTAT3-/pSyk+ зарегистрированы в 38 и 16 % наблюдениях соответственно.

В группе обследованных с одновременной гиперэкспрессией белков pSTAT3 и pSyk установлены минимальные показатели ОВ по сравнению с больными, имевшими одновременно низкую экспрессию маркеров: 29,4 % (медиана 28 мес) и 82,8 % (медиана не достигнута) соответственно ( $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с наличием сочетанной гиперэкспрессии маркеров риск наступления летального исхода в 2,9 раза выше, чем у лиц с другими вариантами их коэкспрессии ( $p = 0,003$ ; ОР 2,9; 95 % ДИ 1,43–5,85).

Показатели БПВ у пациентов с одновременно высоким уровнем экспрессии белков pSTAT3 и pSyk были значительно ниже, а риск возникновения прогрессирования заболевания в 2,3 раза выше, чем у лиц с другими комбинациями совместной экспрессии

названных маркеров ( $p = 0,021$ ; ОР 2,3; 95 % ДИ 1,14–4,87). Наиболее выраженные различия установлены между больными с pSTAT3+/pSyk+ и обследуемыми, имевшими одновременно низкую экспрессию протеинов ( $p = 0,001$ ).

### Обсуждение

В исследовании установлена связь гиперэкспрессии биомаркера pSTAT3 с высоким содержанием в опухолевых клетках транскрипционных факторов с-Мус и p53. Белок с-Мус контролирует экспрессию генов, кодирующих факторы индукции клеточного цикла, а также блокировку апоптоза, опосредованного белком p53. Выявленная ассоциация, возможно, обусловлена конститутивной активацией pSTAT3, которая способствует бесконтрольной транскрипции онкогена с-Мус и подавлению экспрессии факторов, индуцирующих апоптоз. Высокий уровень p53 в опухолевых клетках ДВККЛ можно объяснить выходом белка из-под контроля естественного ингибитора MDM2, в результате чего происходят замедление его деградации и накопление в субстрате опухоли.

В некоторых исследованиях установлена связь высокой экспрессии pSTAT3 с низкой выживаемостью больных ДВККЛ [13]. Результаты нашей работы подтверждают эти данные. В группе пациентов с надпороговым уровнем экспрессии pSTAT3 показатели 5-летней ОВ (54,7 %) и БПВ (52,8 %) были значительно ниже, а риск возникновения летального исхода и прогрессирования заболевания более чем в 2 раза выше по отношению к больным с низкой степенью экспрессии белка. Предположительно снижение продолжительности жизни больных ДВККЛ связано с тем, что pSTAT3 участвует в хронической активации целого спектра генов-мишеней (BCL2, BAX, CED9, MCL1, с-Мус, циклины и др.), способствующих устойчивости неопластических клеток к стандартной полихимиотерапии.

Тем не менее в исследовании С.И. Ок и соавт. ( $n = 876$ ) ассоциации надпорогового уровня pSTAT3 с выживаемостью пациентов не установлено [17]. Возможно, расхождение данных связано с использованием другого порогового уровня экспрессии отмеченного белка и метода его расчета, а также иного клона антитела к pSTAT3. Информация об этих показателях авторами указанной работы не представлена.

Выявлено, что сочетанная гиперэкспрессия изучаемых маркеров связана с неблагоприятным течением заболевания. При этом у пациентов с вариантом коэкспрессии pSTAT3+/pSyk+ зарегистрирована наиболее низкая ОВ (29 %) и БПВ (41 %). При данном сочетании маркеров вероятность наступления неблагоприятного события у больных при анализе ОВ увеличивалась в 2,9 раза, при анализе БПВ – в 2,3 раза по сравнению с другими комбинациями их совместной экспрессии. Полученные результаты указывают на то, что наличие неконтролируемой активации нескольких сигнальных путей способствует генерации более сильного пролиферирующего стимула в опухолевых клетках, а также повышенной устойчивости патологического процесса к проводимому лечению. Исследования коэкспрессии маркеров pSTAT3, pSyk при ДВККЛ не проводились. Таким образом, анализ дифференцированной экспрессии биомаркеров pSTAT3, pSyk на этапе первичной диагностики может способствовать выделению пациентов с заведомо неблагоприятным ответом на стандартную терапию ДВККЛ.

### Заключение

Гиперэкспрессия pSTAT3 ассоциируется с неблагоприятными биологическими характеристиками опухоли и низкой выживаемостью пациентов. Сочетанная надпороговая экспрессия белков pSTAT3 и pSyk связана с более низкими показателями ОВ и БПВ по сравнению с их изолированной экспрессией.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bahar T., Chowdhury Z.Z., Rahman Sh. et al. Clinicopathological correlation with outcome of diffuse large B cell lymphoma: experience in a specialized cancer care centre in Bangladesh. *J Medicine* 2021;22(1):3–6. DOI: 10.3329/jom.v22i1.51383.
2. Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А. и др. Оценка прогностического значения экспрессии pSTAT3 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме на российской выборке пациентов. *Сибирский научный медицинский журнал* 2019;39(5):125–33. [Vaneeva E.V., Rosin V.A., Dyakonov D.A. et al. Assessment of the prognostic value of pSTAT3 expression in diffuse large B-cell lymphoma in a Russian sample of patients. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2019;39(5):125–33. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SMMJ20190515.
3. Mondello P., Mian M. Frontline treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Beyond R-CHOP. *Hematol Oncol* 2019;37(4):333–44. DOI: 10.1002/hon.2613.
4. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. Lyon, France: IARC, 2017.
5. Roschewski M., Staudt L.M., Wilson W.H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(1):12–23. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.197.
6. Мисюрин А.Е., Кравченко С.К., Обухова Т.Н. и др. Экспрессия белков MYC и BCL2 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Клиническая онкогематология* 2015;1(8):44–53. [Misyurina A.E., Kravchenko S.K., Obukhova T.N. et al. Expression of MYC and BCL2 proteins in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2015;1(8):44–53. (In Russ.)].
7. Расторгуев С.М., Королева Д.А., Булыгина Е.С. и др. Клиническое и прогностическое значение молекулярных маркеров диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Клиническая*

- онкогематология 2019;12(1):95–100.  
[Rastorguev S.M., Koroleva D.A., Boulygina E.S. et al. Clinical and prognostic value of molecular markers of diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(1): 95–100. (In Russ.)].  
DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-95-100.
8. Miao Y., Medeiros L., Xu-Monette Z.Y. et al. Dysregulation of cell survival in diffuse large B cell lymphoma: mechanisms and therapeutic targets. *Front Oncol* 2019;9:1–17.  
DOI: 10.3389/fonc.2019.00107.
9. Brachet-Botineau M., Polomski M., Neubauer A. et al. Pharmacological inhibition of oncogenic STAT3 and STAT5 signaling in hematopoietic cancers. *Cancers* 2020;12:240.  
DOI: 10.3390/cancers12010240.
10. Seda V., Mraz M. Eur B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *J Haematol* 2014;94(3):193–205.  
DOI: 10.1111/ejh.12427.
11. Никитин Е.А. Передача сигнала через В-клеточный рецептор: механизмы и ингибиторы. *Клиническая онкогематология* 2014;7(3):251–63.  
[Nikitin E.A. B-cell receptor signaling pathway: mechanisms and inhibitors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2014;7(3): 251–63. (In Russ.)].
12. Wossning T., Herzog S., Köhler F. et al. Deregulated Syk inhibits differentiation and induces growth factor-independent proliferation of pre-B cells. *J Exp Med* 2006;203:2829–40.  
DOI: 10.1084/jem.20060967.
13. Liu H., Zhu L., Sun C. et al. Clinical significance and prognostic value of STAT3 expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP therapy. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(6):9356–64.
14. Ковригина А.М., Байков В.В. Патоморфологическая дифференциальная диагностика первичного миелофиброза. Учебное пособие. М., СПб.: Новартис Фарма, 2014. 11 с. [Kovrigina A.M., Baykov V.V. *Pathological differential diagnosis of primary myelofibrosis. Study guide.* Moscow, Saint-Petersburg: Novartis Pharma, 2014. 11 p. (In Russ.)].
15. Kolosenko I., Yu Y., Busker S. et al. Identification of novel small molecules that inhibit STAT3-dependent transcription and function. *PLoS One* 2017;12(6): e0178844. DOI: 10.1371/journal.pone.0178844.
16. Fei Y., Yu J., Li Y. et al. Plasma soluble PD-L1 and STAT3 predict the prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients. *J Cancer* 2020;11(23):7001–8.  
DOI: 10.7150/jca.47816.
17. Ok C.J., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. STAT3 expression and clinical implications in *de novo* diffuse large B cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP consortium program. *Blood* 2013;122:365.  
DOI: 10.1182/blood.V122.21.365.365.

#### Вклад авторов

В.А. Росин, Е.В. Ванеева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

Д.А. Дьяконов: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи;

С.В. Самарина: предоставление клинических данных;

И.В. Парамонов: административная поддержка, обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

V.A. Rosin, E.V. Vaneeva: concept and design development, data collection, data analysis and interpretation, article writing;

D.A. Dyakonov: concept and design development, article writing;

S.V. Samarina: provision of clinical data;

I.V. Paramonov: administrative support, review of publications on the article's topic.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Росин / V.A. Rosin: <https://orcid.org/0000-0003-2054-2870>

Д.А. Дьяконов / D.A. Dyakonov: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>

С.В. Самарина / S.V. Samarina: <https://orcid.org/0000-0001-8639-719X>

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

**Financing.** The study was performed with the support of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства». Протокол № 31 от 27.10.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency. Protocol No. 31 dated 27.10.2021.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 06.12.2021. **Принята к публикации:** 28.02.2022.

**Article submitted:** 06.12.2021. **Accepted for publication:** 28.02.2022.