

¹ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

²ДУ «Національний Науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ

ЕКСПРЕСІЯ ГЛІКОПРОТЕЇНУ Pgp-170 ГЕМОПОЕТИЧНИМИ КЛІТИНАМИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ З РІЗНОЮ ВІДПОВІДДЮ НА ТЕРАПІЮ ІНГІБІТОРАМИ ТИРОЗИНКІНАЗИ



Т.П. Перехрестенко¹,
А.І. Гордієнко¹, Н.М. Третяк¹,
І.С. Дягіль², Є.В. Шороп¹

Адреса:

Тетяна Петрівна Перехрестенко
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
04060, Київ, вул. М.Берлінського, 12
Тел. моб.: (068) 201 76 39
Тел. дом.: 294 44 04
E-mail: tat2007@bigmir.net

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, інгібітори тирозинкінази, медикаментозна резистентність, глікопротеїн Pgp-170, CD33⁺, CD34⁺-гемопоетичні клітини.

Мета дослідження: визначити особливості експресії мембранного глікопротеїну Pgp-170 на CD33⁺-мієлоїдних клітинах та CD34⁺-гемопоетичних клітинах-попередниках периферичної крові та кісткового мозку у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) з різною відповіддю на терапію інгібіторами тирозинкінази (ТКІ). Обстежено 37 хворих на ХМЛ, які отримують лікування препаратами таргетної дії. У статті наведено результати досліджень, які свідчать, що у хворих на ХМЛ з резистентністю до терапії ТКІ в периферичній крові підвищувалася кількість CD33⁺-гемопоетичних клітин, які коекспресували білок Pgp-170 у порівнянні з пацієнтами з оптимальною відповіддю. Порівняльний аналіз у групах показав, що у хворих на ХМЛ з резистентністю до терапії в кістковому мозку та периферичній крові підвищувався вміст CD34⁺Pgp-170⁺-гемопоетичних клітин. Висновки роботи: у пацієнтів з резистентністю до лікування ТКІ встановлено достовірне збільшення кількості CD33⁺, CD34⁺-клітин, що експресують трансмембранний глікопротеїн Pgp-170; у хворих на ХМЛ з резистентністю до терапії відзначено прямий кореляційний зв'язок між кількістю CD33⁺Pgp-170⁺ та Ph⁺-клітин кісткового мозку.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є поширеним видом гемобластозів, його частка серед всіх злоякісних захворювань крові становить близько 15–20%. ХМЛ за розповсюдженістю посідає 3-тє місце після гострих лейкемій та хронічної лімфоїдної лейкемії у країнах Європи та Північної Америки. Щорічна захворюваність на ХМЛ становить 1–1,5 на 100 000 населення у всіх країнах. Виникнення ХМЛ пов'язано з утворенням філадельфійської хромосоми (Ph-хромосоми) внаслідок реципрокної транслокації між хромосомами 9 та 22. Результатом такої аберації є утворення химерного гена *BCR-ABL*, який продукує білок з вираженою тирозинкіназною активністю, що обумовлює послідовність подій у клітинах, які призводять до збільшення клітинної проліферації та, як наслідок, розвитку ХМЛ.

Поява якісно нового класу препаратів — інгібіторів *BCR-ABL*-тирозинкінази відкрило новий етап у лікуванні ХМЛ. Іматиніб мезилат став першим препаратом, застосування якого дозволило відновити нормальний гемопоєз та отримати повну цитогенетичну ремісію у 65–85% хворих [1, 2]. Більш того, у частини з них отримано

велику та повну молекулярну відповідь, що дало можливість підвищити показники виживаності без прогресії до 93%. Однак, незважаючи на успіхи при лікуванні іматинібом хворих на ХМЛ, частина пацієнтів відповідає на терапію незадовільно. У дослідженнях the International Randomized Study of Interferon vs ST1571 (IRIS) показано, що приблизно 30% пацієнтів у хронічній фазі захворювання, котрі отримували іматиніб в якості 1-ї лінії терапії, не досягли повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ) протягом 1 року лікування. Крім того, приблизно у 10% хворих виникає рецидив у 5-річний період спостереження, включаючи 10% пацієнтів з ПЦВ [3, 4]. Поява інгібіторів тирозинкінази (ТКІ) 2-го покоління — нілотинібу та дазатинібу, які перевищують за ефективністю іматиніб та мають більш виражену активність проти мутантних форм *BCR-ABL*-кінази, — до кінця не вирішує проблеми резистентності до ТКІ. На сьогоднішній день провідними фахівцями усього світу проводяться дослідження з вивчення механізмів первинної та вторинної резистентності до іматинібу. Наразі вони до кінця не з'ясовані. Однією із значущих причин розвитку стійкості

до терапії вважається мутація гена *BCR-ABL*, що призводить до неможливості здійснення повноцінних міжмолекулярних взаємодій імаїнібу та *ABL*-кінази 1, як наслідок, до втрати чутливості клітин, що експресують мутантні гени *BCR-ABL*, до препарату [5, 6]. Іншою причиною резистентності є клональна еволюція з активацією додаткових онкогенних механізмів. Треба звернути увагу на те, що лише 50% випадків ХМЛ з резистентністю пов'язані з цими порушеннями. Решта залежить від інших механізмів. У теперішній час приділяють велику увагу вивченню феномена множинної медикаментозної стійкості (ММС). У розвитку ММС особливу роль відіграють білки, що входять у родину *ABC*-транспорттерів (*ATP Binding Cassette transporters*), функція яких полягає у зв'язуванні АТФ для транспортування різних молекул через клітинні мембрани. У цьому плані заслуговує уваги один із трансмембранних білків-транспорттерів, а саме *Pgp-170*, гіперекспресія якого супроводжується активним зниженням внутрішньоклітинного накопичення лікарських препаратів [7]. *Pgp-170* кодується геном *MDR-1*, що розташований на довгому плечі хромосоми 7 (7q21). Його функцією є енергозалежний транспорт (еффлюкс) за межі клітини та зменшення внутрішньоклітинної концентрації багатьох лікарських засобів. Даний білок вважається маркером ММС ряду солідних пухлин людини, його експресія в пухлинних клітинах корелює з поганим прогнозом та низькою чутливістю до хіміотерапії. *Pgp-170* демонструє широку специфічність до речовин з різною структурою та відповідно визначає стійкість клітин до значної кількості лікарських засобів. Досліджувалась участь даного білка у виникненні стійкості до лікування при ряді злоякісних захворювань крові. Було показано, що пацієнти з ХМЛ в стадії бластної кризи, чії клітини експресували *Pgp-170*, мали гірший прогноз у порівнянні з *Pgp*-негативними випадками. При дослідженні крові хворих у хронічній фазі, фазах акселерації та бластної кризи було продемонстровано, що перехід хронічної фази у прогресуючі супроводжується розвитком ММС, яка пов'язана з високим синтезом у клітинах білка *Pgp-170* [8, 9]. Підвищена експресія *Pgp* на лейкоцитних лімфоцитах при хронічному лімфолейкозі співпадає з медикаментозною стійкістю клітин до дексаметазону, вінкрістину [10]. При гострій мієлоїдній лейкемії гіперекспресія *Pgp-170*, за даними різних авторів, спостерігається у 20–50% первинних хворих. Деякі дослідники вважають *Pgp-170* незалежним фактором прогнозу у хворих з нормальним каріотипом, оскільки існуючі дані переконливо показують необхідність віднесення хворих з гіперекспресією *Pgp-170* та нормальним каріотипом до групи несприятливого прогнозу [11, 12]. Таким чином, при пошуку специфічних засобів лікування та застосуванні їх для лікування пацієнтів із системною патологією крові,

важливо відслідковувати концентрацію у клітинах білка *Pgp-170* [13, 14].

Оскільки зниження концентрації лікарської речовини в малігнізованих клітинах є однією з головних причин резистентності до терапії, вивчення ролі *Pgp-170* як транспортного білка, що безпосередньо відповідає за нейтралізацію й виведення препарату з пухлинних клітин, в механізмах формування резистентності до терапії ТКІ становить значний інтерес.

У зв'язку з вищезазначеним, метою дослідження було визначення особливостей експресії мембранного глікопротеїну *Pgp-170* на *CD33⁺*-мієлоїдних клітинах та *CD34⁺*-гемопоетичних клітинах попередниках периферичної крові (ПК) та кісткового мозку (КМ) у хворих на ХМЛ з різною відповіддю на терапію ТКІ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 37 хворих на ХМЛ, які отримували лікування ТКІ. Серед обстежених було 24 жінки та 13 чоловіків (рис. 1) віком від 19 до 71 року, середній вік становив 45,6±3,8 року.

Співвідношення жінок та чоловіків становило 1,85 : 1. Кількість хворих, молодших 60 років, становила 32 (86,5%), хворих літнього віку (старших 60 років) — 5 осіб (13,5%). Демографічні дані пацієнтів наведено в табл. 1.

Більшість пацієнтів перебували у хронічній фазі захворювання (7 — у ранній хронічній фазі, решта — у пізній хронічній фазі), 2 — у фазі акселерації.

На терапії імаїнібом (ТКІ 1-го покоління) перебували 27 пацієнтів, нілотинібом (ТКІ 2-го покоління) — 10. Двоє пацієнтів приймали ТКІ 2-го покоління в якості 1-ї лінії терапії, інші — після невдач лікування імаїнібом.

Пацієнти з субоптимальною відповіддю впродовж 12 міс лікування та неефективністю терапії ТКІ були віднесені до групи резистентних хворих.

Для встановлення та підтвердження діагнозу хворих на ХМЛ застосовувалися загальноклінічні методи: оцінювання розмірів селезінки, печінки; дослідження ПК із визначенням кількості лейкоцитів, тромбоцитів, еритроцитів, рівня гемоглобіну та підрахунком лейкоцитарної формули; дослідження КМ з визначенням каріотипу, процентного вмісту Ph⁺-клітин,

за необхідністю проведення FISH-аналізу; цитохімічні дослідження при підвищеному вмісті недиференційованих клітин; молекулярно-генетичний метод (якісний та кількісний) полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для визначення типів *BCR-ABL* транскриптів та їх рівнів.

Кожні 6 міс хворі на ХМЛ проходили цитогенетичні та молекулярно-генетичні обстеження для проведення оцінки ефективності лікування препаратами ТКІ.

Критерієм цитогенетичної відповіді (ЦВ) була кількість залишкових Ph-позитивних клітин (згідно з рекомендаціями ELN — the European LeukemiaNet, 2010): ПЦВ — 0%, часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ) — 1–35%, велика ЦВ (повна+часткова) — 0–34%, мала ЦВ — 36–65%, мінімальна цитогенетична відповідь (МЦВ) — 66–95%, відсутність ЦВ — більше 95%.

Використовували критерії відповіді на терапію згідно з рекомендаціями ELN, 2010 (табл. 2).

Досягнення повної гематологічної відповіді підтверджували наступні критерії: лейкоцити нижче 10×10⁹/л, тромбоцити нижче 450×10⁹/л, відсутність незрілих гранулоцитів, менше ніж 5% базофілів у ПК, нормальні розміри селезінки.

У зразках КМ та ПК вивчали коекспресію білка *Pgp-170* на *CD33⁺*, *CD34⁺*-гемопоетичних клітинах. Для цього клітини фарбували моноклональними антитілами (Becton Dickinson, USA) за методикою фірми-виробника. Цитофлуориметричні дослідження проводили на проточному лазерному цитометрі FACScan (Becton Dickinson, USA) з аргоновим лазером з довжиною хвилі 488 нм. Даний прилад дозволяє вважувати 5 параметрів для кожної клітини: 2 параметри світлорозсіювання — пряме світлорозсіювання (FSC), що відображає розмір клітини, і бічне світлорозсіювання (SSC), що характеризує внутрішньоклітинну структуру клітини, а також 3 параметри флуоресценції (у залежності від застосовуваних флуорохромів) [15].

Збір даних проточної цитометрії проводили за допомогою програмного забезпечення LYSYS-II Ver. 1.1 (Becton Dickinson). Для аналізу результатів використовували програму WinMDI 2.8 (Joseph Trotter, Scripps Institute, La Jolla, CA).

Таблиця 1 Розподіл хворих на ХМЛ за статтю та віком

Вік, роки	До 19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	>70	Всього n (%)
Чоловіки, n	1	1	7	2	0	1	1	13 (35)
Жінки, n	0	5	3	4	9	3	0	24 (65)
Всього, n (%)	1 (2,7)	6 (16,2)	10 (27,0)	6 (16,2)	9 (24,3)	4 (10,8)	1 (2,7)	37 (100)

Таблиця 2 Визначення рівня відповіді на терапію ТКІ

Тривалість терапії ТКІ	Оптимальна відповідь	Субоптимальна відповідь	Відсутність відповіді
3 місяці	Повна гематологічна відповідь, мінімум мала ЦВ	Немає ЦВ	Менше ніж повна гематологічна відповідь
6 місяців	Мінімум ЧЦВ	Менше ніж ЧЦВ	Немає ЦВ
12 місяців	ПЦВ	ЧЦВ	Менше ніж ЧЦВ
18 місяців	Повна молекулярна відповідь	Менше ніж ПмолВ	Менше ніж ПЦВ

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel 2003 з пакету Microsoft Office 2003 та Statistica v. 6.0. Для кожного досліджуваного показника було визначено: його середнє значення, стандартне відхилення від середнього значення в межах однієї групи. Достовірність відмінностей значення даного показника визначали за t-критерієм Стьюдента для малих вибірок. Найвність кореляції між досліджуваними показниками оцінювали за допомогою непараметричного критерію Спірмана.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідь на терапію пацієнтів з ХМЛ оцінювали після 12 міс прийому ТКІ (табл. 3).

Таблиця 3 Характеристика пацієнтів за рівнем відповіді після 12 міс прийому ТКІ

Загальна кількість хворих	Хворі, що лікуються ТКІ	
	Оптимальна відповідь	Резистентні до терапії
n=37	n=18	n=19

Як видно з табл. 3, 51,5% хворих віднесено до групи резистентних хворих, 48,5% — до групи пацієнтів з оптимальною відповіддю на лікування.

Проблема резистентності до патогенетичної терапії ТКІ у хворих на ХМЛ являє особливий інтерес. Це пов'язано з тим, що такий вид терапії безпосередньо впливає на зниження експресії транскрипту гена *BCR-Abl*, сприяючи у хворих на ХМЛ досягненню повної молекулярної відповіді. Однак, незважаючи на очікувану ефективність, у пацієнтів з ХМЛ не завжди вдається досягнути повної цитогенетичної та молекулярно-генетичної відповіді, у зв'язку з чим продовжується пошук причин, що призводять до неефективності терапії ТКІ. Зокрема, відомо, що ефективність протипухлинної терапії залежить від внутрішньоклітинної концентрації в пухлинних клітинах лікувальних препаратів. Так, їх зменшення може бути однією з причин резистентності до терапії.

Одним із перспективних підходів до вирішення даної проблеми є вивчення особливостей експресії пухлинними клітинами Pgp-170, який є продуктом *ABCBI (MDR1)* гена. Гіперекспресія Pgp-170-пухлинними клітинами асоційована з резистентністю до терапії ТКІ за рахунок активного внутрішньоклітинного зниження концентрації медикаментозних препаратів.

У хворих на ХМЛ з оптимальною відповіддю і резистентністю до терапії ТКІ вивчали особливості експресії мембранного білка-транспортера Pgp-170 на CD33⁺-мієлоїдних клітинах та CD34⁺-гемопоетичних клітинах-попередників КМ і ПК. Результати проведених досліджень узагальнено в табл. 4 у вигляді усереднених значень, отриманих на підставі визначення відсотка позитивних клітин, що експресували досліджувані маркери.

Порівняльний аналіз між групами показав, що в ПК кількість CD33-позитивних

клітин, які не експресували антиген Pgp-170, була статистично вірогідно вища у хворих на ХМЛ з оптимальною відповіддю (у 1,3 раза, $p < 0,05$). У цій самій групі в КМ кількість CD33⁺Pgp-170-гемопоетичних клітин також була вірогідно вища (у 1,8 раза, $p < 0,05$) порівняно з резистентними до терапії хворими. Як видно з результатів, представлених у таблиці, у хворих з оптимальною відповіддю в ПК кількість CD33⁺ Pgp-170-гемопоетичних клітин імовірно перевищує аналогічне значення в КМ (у 1,3 раза, $p < 0,05$). Дані свідчать, що у хворих на ХМЛ з резистентністю до терапії вміст у ПК CD33⁺ Pgp-170-гемопоетичних клітин перевищує аналогічне значення в КМ (у 1,8 раза, $p < 0,05$).

Водночас аналіз результатів по групах показав достовірне зростання в ПК хворих на ХМЛ з резистентністю до терапії ТКІ кількості CD33⁺-мієлоїдних клітин, які коекспресують білок Pgp-170 (у 7,6 раза, $p < 0,001$). У КМ також спостерігалася підвищення кількості CD33⁺Pgp-170-гемопоетичних клітин, однак показники не досягли статистичної значущості. Зотриманих даних випливає, що в ПК хворих на ХМЛ із резистентністю до терапії спостерігається статистично достовірне (у 5,3 раза, $p < 0,05$) збільшення кількості CD33⁺Pgp-170-клітин у порівнянні з КМ на відміну від хворих з оптимальною відповіддю, в яких не виявлено достовірних розбіжностей за кількістю CD33⁺-клітин, які коекспресують Pgp-170 у КМ і ПК.

Слід зазначити, що в ПК хворих на ХМЛ із резистентністю до терапії кількість CD34⁺-гемопоетичних клітин-попередників з високим ступенем вірогідності перевищувала аналогічне значення у пацієнтів з оптимальною відповіддю (у 12,8 раза, $p < 0,001$). Отримані результати свідчать, що у хворих з оптимальною відповіддю кількість CD34-позитивних клітин була достовірно вищою в КМ (у 4,6 раза, $p < 0,05$), ніж у ПК. Навпаки, у хворих на ХМЛ із резистентністю до терапії кількість CD34⁺-клітин ПК вірогідно перевищувала аналогічне значення в КМ (у 1,7 раза, $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз між групами показав, що кількість у ПК CD34⁺-клітин-попередників, коекспресуючих білок Pgp-170, у хворих на ХМЛ із резистентністю до терапії є статистично вірогідно вищою (у 3,6 раза, $p < 0,05$). У цих же пацієнтів у КМ кількість CD34⁺Pgp-170-клітин була також вірогідно вищою (у 2,6 рази, $p < 0,05$). Як видно з результатів, кількість CD34-позитивних клітин, які коекспресують

білок Pgp-170, у ПК хворих з оптимальною відповіддю вірогідно не відрізняється від такого ж показника в КМ. Також у хворих на ХМЛ із резистентністю до терапії не виявлено достовірних відмінностей між кількістю CD34⁺Pgp-170-гемопоетичних клітин у ПК і КМ.

Отже, результати досліджень свідчать, що у хворих на ХМЛ із резистентністю до терапії ТКІ в ПК збільшувалася кількість CD33⁺-мієлоїдних клітин, які коекспресують білок Pgp-170, у порівнянні з пацієнтами з оптимальною відповіддю.

Проведений кореляційний аналіз (рис. 2) показав, що збільшення кількості гемопоетичних клітин в КМ, які експресують Pgp-170, пов'язане зі зростанням Ph-позитивних клітин ($r = 0,893$, $p < 0,0001$). Це підтверджує той факт, що у механізмах виникнення резистентності до терапії ТКІ неабияку роль відіграє Pgp-170.

Таким чином, у групі хворих на ХМЛ, які були резистентними до терапії ТКІ, в ПК та КМ спостерігалася збільшення кількості CD33⁺ та CD34⁺-клітин, що коекспресують білок Pgp-170, у порівнянні з пацієнтами, у яких визначалася оптимальна відповідь. Порівняння одержаних результатів з клініко-гематологічними та цитогенетичними даними підтверджує участь Pgp-170 в формуванні резистентності до терапії ТКІ. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників відносно значення Pgp-170 в розвитку резистентності до протипухлинної терапії у хворих на злоякісні захворювання крові, у тому числі ХМЛ [7, 9, 11, 12].

ВИСНОВКИ

1) У групі хворих на ХМЛ, у яких відзначалася резистентність до терапії ТКІ, встановлено достовірне збільшення кількості CD33⁺-мієлоїдних клітин та CD34⁺-гемопоетичних клітин-попередників, що експресують трансмембранний глікопротеїн Pgp-170.



Таблиця 4 Коекспресія білка Pgp-170 на CD33⁺, CD34⁺-гемопоетичних клітинах ПК і КМ хворих на ХМЛ з оптимальною відповіддю і резистентністю до терапії ТКІ (відсоток позитивних клітин, $M \pm m$)

Імунофенотипові маркери	Хворі на ХМЛ з оптимальною відповіддю		Хворі на ХМЛ з резистентністю до терапії	
	ПК	КМ	ПК	КМ
CD33 ⁺	65,0±5,5	49,0±5,7	48,7±6,2	27,7±5,3
CD33 ⁺ Pgp-170 ⁺	2,7±0,5	2,9±0,6	20,6±4,9	3,9±1,5
CD34 ⁺	0,46±0,17	2,1±0,6	5,9±3,6	3,5±1,1
CD34 ⁺ Pgp-170 ⁺	0,55±0,20	0,69±0,20	2,0±0,8	1,8±0,7

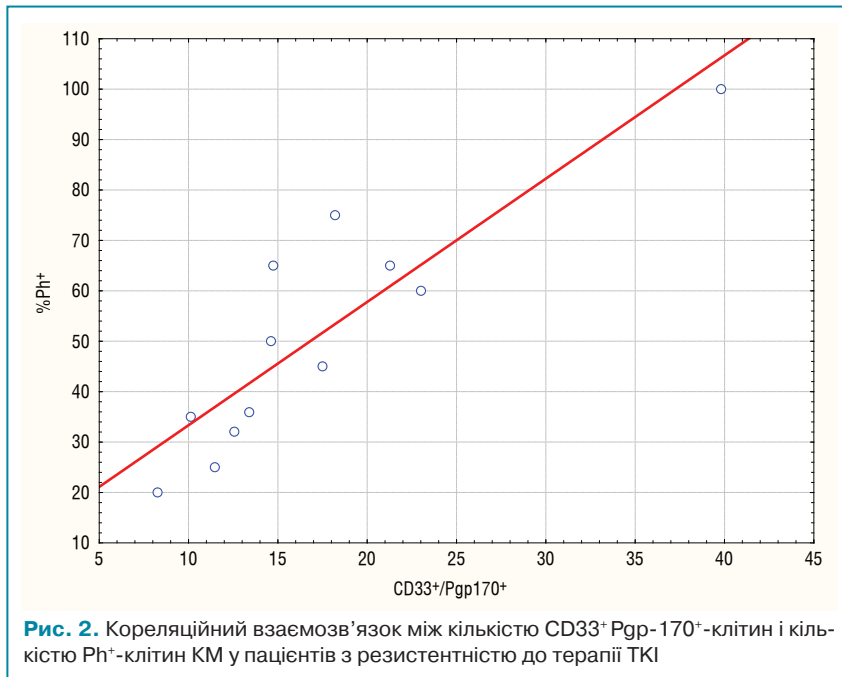


Рис. 2. Кореляційний взаємозв'язок між кількістю CD33⁺Pgp-170⁺-клітин і кількістю Ph⁺-клітин КМ у пацієнтів з резистентністю до терапії ТКІ

2) Відзначався прямий кореляційний взаємозв'язок між кількістю CD33⁺Pgp-170⁺ та Ph⁺-клітин КМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. (2006) Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.*, 355(11): 2408–2417.

2. Kantarjian H.M., Cortes J., Guilhot F. et al. (2007) Diagnosis and management of chronic myeloid leukemia: a survey of American and European practice patterns. *Cancer*, 109(7): 1365–1375.
 3. Zhang W.W., Cortes J.E., Yao H. et al. (2009) Predictors of primary imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia are distinct from those in secondary imatinib resistance. *J Clin Oncol*, 27(22): 3642–3649.
 4. Jabbour E., Cortes J.E., Kantarjian H.M. et al. (2009) Suboptimal response to or failure of imatinib treat-

ment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo Clin Proc*, 84(2): 161–169.

5. Дягиль И.С. (2009) Субоптимальный ответ при лечении иматинибом ХМЛ как критерий риска развития резистентности. *Укр. журнал гематології та трансфузіології*, 4(9): 27–29.

6. Hughes T., Hochhaus A. (2009) Clinical strategies to achieve an early and successful response to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Semin Hematol.*, 46(2 Suppl 3): 111–115.

7. Legrand O., Zompi S., Perrot J.Y. et al. (2004) P-glycoprotein and multidrug resistance associated protein-1 activity in 132 acute myeloid leukemias according to FAB subtypes and cytogenetics risk groups. *Haematologica*, 89(1): 34–41.

8. Schinkel A.H., Arcenci R.J., Smit J.J. et al. (1993) Binding properties of monoclonal antibodies recognizing external epitopes of the human MDR1 P-glycoprotein. *Int. J. Cancer*, 55: 478–484.

9. Schrenk D., Baus P.R., Ermel N. et al. (2001) Up-regulation of transporters of the MRP family by drugs and toxins. *Toxicol Lett*, 120(1–3): 51–57.

10. Свирновский А.И., Сергиенко Т.Ф., Шман Т.В. и др. (2009) Влияние экспрессии и функции транспортных белков множественной лекарственной устойчивости Р-гликопротеина и BCRP на лекарственную чувствительность *in vitro* при хроническом лимфоцитарном лейкозе. *Гематология и трансфузиология*, 1(54): 10–14

11. Damiani D., Tiribelli M., Calistri E. et al. (2006) The prognostic value of P-glycoprotein (ABCB) and breast cancer resistance protein (ABCG2) in adults with de novo acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Haematologica*, 825(91): 8.

12. Захаров О.Д., Рыбалкина Е.Ю., Волкова М.А. и др. (2006) Маркеры множественной лекарственной устойчивости при острых лейкозах. *Онкогематология*, 1(1–2): 9–15.

13. Beck W.T., Grogan T.M., Willman C.L. et al. (1996) Methods to detect P-glycoprotein-associated multidrug resistance in patients' tumors: consensus recommendations. *Cancer Research*, 56: 3010–3020.

14. Borst P., Evers R., Koel M. et al. (2000) A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst.*, 92(16): 1295–1302.

15. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. (2000) Значение иммунологических методов для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. *Арх. Патологии*, (5): 3–11.

Експресія глікопротеїна Pgp-170 гемопоетическими клітками периферическої крові і костного мозгу у больних хроніческої м'єлоїдної лейкемією з різним відповім на терапію інгібіторами тирозинкінази

Т.П. Перехрестенко¹, А.І. Гордієнко¹, Н.Н. Третьак¹, І.С. Дягиль², Е.В. Шороп¹

¹ГУ «Інститут гематології і трансфузіології НАМН України», Київ
²ГУ «Національний Научний центр радіаційної медицини НАМН України», Київ

Резюме. Цель исследования — определить особенности экспрессии мембранного гликопротеина Pgp-170 на CD33⁺-миелоидных клетках и CD34⁺-гемопоэтических клетках-предшественниках периферической крови и костного мозга у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с различным ответом на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ). Обследовано 37 пациентов, лечившихся препаратами таргетного действия. В статье приведены результаты исследований, свидетельствующие, что у больных ХМЛ с резистентностью к терапии ТКІ в периферической крови повышалось количество CD33⁺-гемопоэтических клеток, коэкспрессирующих белок Pgp-170, по сравнению с пациентами с оптимальным ответом. Сравнительный анализ в группах показал, что у больных ХМЛ с резистентностью к терапии в костном мозге и периферической крови повышалось содержание CD34⁺Pgp-170⁺-гемопоэтических клеток. **Выводы работы:** у пациентов с резистентностью к лечению ТКІ установлено достоверное увеличение количества CD33⁺, CD34⁺-клеток, несущих трансмембранный гликопротеин Pgp-170; у больных ХМЛ с устойчивостью к терапии отмечалась прямая корреляционная связь между количеством CD33⁺Pgp-170⁺ и Ph⁺-клеток костного мозга.

Ключевые слова: хроническая миелоидная лейкемия, ингибиторы тирозинкиназы, медикаментозная резистентность, гликопротеин Pgp-170, CD33⁺, CD34⁺-гемопоэтические клетки.

Expression of glycoprotein Pgp-170 by the hemopoietic peripheral blood and bone marrow cells in the CML patients with different response to tyrosine kinase inhibitors therapy

T.P. Perekhrestenko¹, A.I. Gordienko¹, N.N. Tretyak¹, I.S. Dyagil², Y.V. Shorop¹

¹Institute of Hematology and transfusiology of NAMS of Ukraine, Kyiv
²National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine, Kyiv

Summary. The aim of this study was to evaluate an expression of Pgp-170 on the CD33⁺ myeloid cells and CD34⁺ hemopoietic cells-progenitor in peripheral blood and bone marrow in the chronic myeloid leukemia (CML) patients with different response to therapy. We observed 37 CML patients who received tyrosine kinase inhibitors (TKI). Results of the study suggested that the number of CD33⁺ hemopoietic cells with co-expression of transmembrane glycoprotein Pgp-170 was increased in CML patients who had resistance to TKI comparing with patients with optimal response on therapy. Comparing analysis has shown that in CML patients with resistance to therapy the number of CD34⁺Pgp-170⁺ hemopoietic cells in bone marrow and peripheral blood was increased also. The direct correlation between the number of CD33⁺ Pgp-170⁺ and Ph⁺ bone marrow cells have been determined.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, drug resistance, glycoprotein Pgp-170, CD33⁺, CD34⁺ hemopoietic cells.