

## Прогностическое значение экспрессии протеина p14ARF при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

М.В. Сарпова, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов, В.А. Росин, С.В. Самарина

*Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России  
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72*

### Резюме

Сигнальный путь p14ARF-Hdm2-p53, направленный на супрессию опухолевого роста, сдерживание клональной пролиферации и поддержание стабильности генома, инактивируется при большинстве злокачественных новообразований человека. Одним из основных участников каскада является протеин p14ARF. Цель исследования – определить прогностическое значение количества p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток в биоптатах больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). **Материал и методы.** Исследованы биопсийные образцы опухолевой ткани (парафиновые блоки) 104 пациентов с ДВКЛ. Относительное количество клеток, экспрессирующих p14ARF, определяли иммуногистохимическим и морфометрическим методами. Различия по содержанию p14ARF-положительных опухолевых клеток между группами пациентов, разделенных по клинико-лабораторным показателям, определяли с использованием U-критерия Манна – Уитни. Прогнозирование неблагоприятного ответа на терапию осуществляли методом бинарной логистической регрессии с расчетом отношения шансов и 95%-го доверительного интервала, отбор переменных – методом обратного исключения Вальда. Риск наступления события вычисляли регрессионным анализом Кокса. **Результаты.** В опухолевых биоптатах пациентов с высоким и высоким промежуточным риском согласно международному прогностическому индексу содержание p14ARF-положительных клеток больше, чем у больных с низким и низким промежуточным риском. Установлена взаимосвязь увеличения количества p14ARF-позитивных опухолевых клеток с отсутствием полного ответа на терапию первой линии по программе R-СНОР и с повышением риска летального исхода пациентов с ДВКЛ. **Заключение.** Исследованный маркер p14ARF можно использовать в качестве дополнительного морфологического предиктора неблагоприятного течения ДВКЛ.

**Ключевые слова:** p14ARF, иммуногистохимия, диффузная В-крупноклеточная лимфома, выживаемость, международный прогностический индекс.

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

**Автор для переписки:** Сарпова М.В., e-mail: marisarpova@mail.ru

**Для цитирования:** Сарпова М.В., Ванеева Е.В., Дьяконов Д.А., Росин В.А., Самарина С.В. Прогностическое значение экспрессии протеина p14ARF при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(2):123–129. doi: 10.18699/SSMJ20240215

## Prognostic value of p14ARF expression in diffuse large B cell lymphoma

M.V. Sarpova, E.V. Vaneeva, D.A. Diakonov, V.A. Rosin, S.V. Samarina

*Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia  
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya st., 72*

### Abstract

The p14ARF-Hdm2-p53 signaling pathway targets tumor growth suppression, inhibits clonal proliferation, and maintains genome stability. It is inactivated in most human malignancies. The p14ARF protein is one of the main participants in the cascade. **The aim** of the study was to determine the prognostic value of the number of p14ARF-expressing tumor cells in biopsies of patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). **Material and methods.** The formalin-fixed paraffin embedded samples of tumor tissue of 104 patients with newly diagnosed DLBCL were included to the study. The relative number of cells expressing p14ARF was determined by immunohistochemical and morphometric methods.

Differences in the content of p14ARF-positive tumor cells between groups of patients divided according to clinical and laboratory parameters were determined using the Mann – Whitney U test. Prediction of an unfavorable response to therapy was carried out using binary logistic regression with calculation of the odds ratio and 95 % confidence interval; variables were selected using Wald backward elimination method. The risk of an event occurring was calculated using Cox regression analysis. **Results.** The content of p14ARF-positive cells is higher in tumor biopsies of patients with high and high-intermediate risk according to the international prognostic index than in patients with low and low-intermediate risk. A relationship between an increase in the number of p14ARF-positive tumor cells, the absence of a complete response to first-line R-CHOP therapy, and an increased risk of death in patients with DLBCL has been established. **Conclusions.** The studied marker p14ARF can be used as an additional morphological predictor of the unfavorable course of DLBCL.

**Key words:** p14ARF, immunohistochemistry, diffuse large B cell lymphoma, survival, international prognostic index.

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

**Correspondence author:** Sarpova M.V., e-mail: marisarpova@mail.ru

**Citation:** Sarpova M.V., Vaneeva E.V., Diakonov D.A., Rosin V.A., Samarina S.V. Prognostic value of p14ARF expression in diffuse large B cell lymphoma. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):123–129. [In Russian]. doi: doi: 10.18699/SSMJ20240215

## Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным злокачественным лимфопролиферативным новообразованием со множеством морфологически и молекулярно-гетерогенных подтипов. Согласно литературным источникам, только у двух третей пациентов, получивших стандартную химиотерапию, достигается полный ответ [1]. Неудачи первой линии терапии представляют значительную клиническую проблему, поскольку большинство больных, рефрактерных к лечению, умирают в течение трех лет. Для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования ДВКЛ применяются международный прогностический индекс (МПИ) и его модификации. Индекс базируется на клинических характеристиках болезни, но не учитывает патогенез опухоли [2]. Это указывает на необходимость поиска дополнительных биологических маркеров, позволяющих спрогнозировать течение ДВКЛ в дебюте заболевания [3, 4].

При большинстве злокачественных новообразований инактивируется путь p14ARF-Hdm2-p53, направленный на супрессию опухолевого роста, сдерживание клональной пролиферации и поддержание стабильности генома. Один из участников каскада – протеин p14ARF, продукт гена *CDKN2A*, основная функция которого заключается в подавлении aberrантного роста клеток в ответ на активацию онкогенных сигналов. Связывая и изолируя онкобелок HDM2 (MDM2), p14ARF стабилизирует фактор транскрипции p53, запускающий блокировку развития патологического процесса через p53-зависимый путь. Взаимодействуя со множеством клеточных пар-

тнеров (NPM/B23, p63, p32 и др.), p14ARF участвует в остановке роста мутировавших клеток также p53-независимыми путями [5, 6]. Другая его противоопухолевая функция заключается в способности обеспечивать стабильность хромосом посредством регуляции уровня протеинкиназы Aurora B, контролирующей процессы митоза [7]. Некоторые исследователи предполагают, что протеин помимо опухолисупрессирующей функции обладает проонкогенными свойствами [8, 9].

При злокачественных новообразованиях p14ARF либо гиперэкспрессирован, либо его экспрессия утрачена. Протеин инактивируется вследствие гиперметилирования промотора, гомозиготных делеций и мутаций соответствующего гена. По мнению ряда авторов, делеции в локусе *CDKN2A* (9p21) при ДВКЛ ассоциированы с недостаточной экспрессией p14ARF и с неблагоприятным течением заболевания [10]. В то же время имеются сведения, что экспрессия мРНК p14ARF увеличивается у пациентов с гемобластозами, особенно на ранней стадии хронического миелоидного лейкоза, что позволило предположить его участие в патогенезе данного заболевания [11]. В единичных источниках показано, что сверхэкспрессия протеина, выявленная при различных агрессивных ВКЛ, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом заболеваний [12]. В целом, роль p14ARF при злокачественных новообразованиях неоднозначна, исследования прогностической значимости экспрессии протеина при ДВКЛ немногочисленны.

Цель исследования – определить прогностическое значение количества p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток у больных ДВКЛ.

## Материал и методы

Для анализа использованы биопсийные образцы опухолевой ткани (парафиновые блоки) 104 пациентов с впервые установленной ДВКЛ (51 (49 %) мужчина, 53 (51 %) женщины, возраст 59 [49; 67] лет (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль])). К старшей возрастной группе ( $\geq 60$  лет) отнесены 47 (45,2 %) больных. Пятилетняя общая и беспрогрессивная выживаемость пациентов составила 63,5 и 55,8 % соответственно, продолжительность наблюдения – 47 [18; 60] мес. Иммуногистохимический (ИГХ) подтип ДВКЛ определен на основании алгоритма С.Р. Hans [13]: GCB-подтип – в 30 (28,8 %), non-GCB – в 74 (71,2 %) случаях. У 40 (38,5 %) обследованных определены локальные стадии заболевания (1 и 2, по Ann-Arbor), у 64 (61,5 %) – распространенные (3 и 4). У 34 (32,7 %) больных обнаружено более одного очага экстранодального поражения. Концентрация сывороточной лактатдегидрогеназы выше нормы выявлена у 73 (70,2 %) пациентов. В 52 (50 %) случаев установлен высокий и высокий промежуточный риск согласно МПИ. Все пациенты получали первую линию терапии по схеме R-CHOP. Полный ответ достигнут у 66 (63,5 %) обследованных, частичный – у 19 (18,3 %). Стабилизация процесса и рефрактерность к лечению констатированы у 19 (18,3 %) больных.

Материалы публикации одобрены локальным этическим комитетом при ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 22 от 18.08.2023).

Для идентификации опухолевых клеток, позитивных в реакциях с моноклональными антителами к p14ARF (CDKN2A/p14ARF antibody Rabbit Polyclonal WB, GeneTex, США), использовали ИГХ-метод. Оценку стеклопрепаратов осуществляли с применением микроскопа Axio Scope.A1 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного камерой для получения цифровых изображений препаратов. Подсчет относительного количества опухолевых клеток, экспрессирующих p14ARF, проводили морфометрическим методом с помощью двойного слепого анализа [14]. Антиген-позитивные клетки распознавали по их окрашиванию в специфический желто-коричневый цвет различной интенсивности. Во всех случаях наблюдалась ядерная локализация белка.

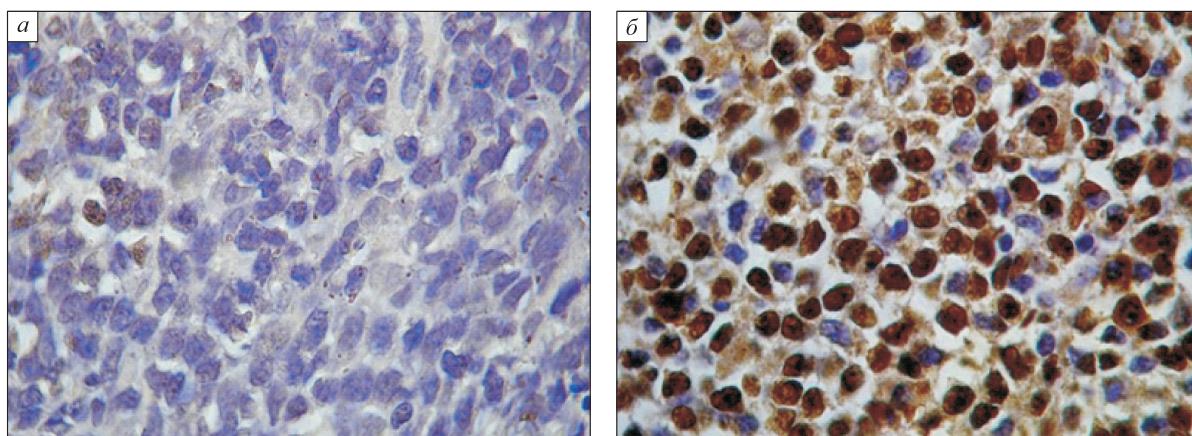
Оценку нормальности распределения количественной переменной осуществляли критерием Шапиро – Уилка. Различия по содержанию p14ARF-положительных опухолевых клеток между группами пациентов, разделенных по

клинико-лабораторным показателям, определяли с использованием U-критерия Манна – Уитни. Прогнозирование неблагоприятного ответа на терапию осуществляли бинарной логистической регрессией с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ), отбор переменных осуществляли методом обратного исключения Вальда. Риск наступления события (прогрессии и летального исхода) вычисляли с помощью регрессионного анализа Кокса с расчетом относительного риска (ОР) и 95 % ДИ, отбор переменных осуществляли методом обратного исключения Вальда. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Экспрессия p14ARF выявлена в клетках гистологических образцов биоптатов 88 из 104 пациентов. Относительное количество опухолевых клеток, позитивных в реакциях с антителами к p14ARF, варьировало в диапазоне от 0 до 96 % (рисунок). Распределение переменной отличалось от нормального. Количество p14ARF-положительных опухолевых клеток составило 73,7 [22,0; 83,5]. При сопоставлении содержания p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток в группах больных, разделенных по клинико-лабораторным характеристикам, обнаружены статистически значимые различия (табл. 1). Установлено, что количество p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток существенно выше у больных с высоким и высоким промежуточным риском, согласно МПИ, чем у пациентов с низким и низким промежуточным риском (см. табл. 1). Обнаружена тенденция к увеличению числа p14ARF-положительных опухолевых клеток у лиц с распространенными (3–4) стадиями заболевания по сравнению с обследованными с локальными (1–2) стадиями. Статистически значимых отличий в количестве p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток у пациентов разных возрастных групп, разделенных по половому признаку и другим клинико-лабораторным параметрам, не обнаружено.

Проанализирована ассоциация между содержанием p14ARF-положительных опухолевых клеток в биоптатах больных и ответом на терапию первой линии (табл. 2). Установлено, что вероятность недостижения полного ответа повышается при увеличении количества p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток, однако в многофакторном анализе при включении клинически неблагоприятных характеристик только



Лимфатический узел. Иммуногистохимическая окраска опухолевых клеток на p14ARF: низкая (а) и высокая (б) экспрессия,  $\times 1000$

Lymph node. Immunohistochemical staining of tumor cells for the p14ARF: low (a) and high (b) expression,  $\times 1000$

МПИ установлен фактором, многократно увеличивающим риск неудачи терапии первой линии.

Проведен анализ предикторов пятилетней общей и беспрогрессивной выживаемости при ДВКЛ (табл. 3), в который включены прогностически значимые параметры: ИГХ-подтип заболевания, МПИ и количество p14ARF-положительных опухолевых клеток. Согласно полученным результатам, повышение содержания p14ARF-положительных опухолевых клеток на каждые 10 % ассоциировано с увеличением риска прогрессии

заболевания на 10 % и с увеличением риска летального исхода на 20 %. В многофакторном анализе в контексте включенных переменных возрастание количества p14ARF-положительных опухолевых клеток установлено независимым предиктором, связанным со снижением общей выживаемости больных наряду с МПИ. В отношении пятилетней беспрогрессивной выживаемости только МПИ  $> 2$  определен фактором риска.

Таблица 1. Сравнение количества p14ARF-положительных опухолевых клеток в группах больных, разделенных по клинико-лабораторным характеристикам

Table 1. Comparison of the number of p14ARF-positive tumor cells in groups of patients divided according to clinical and laboratory characteristics

Характеристика		Количество пациентов, n (%)	Количество p14ARF-положительных опухолевых клеток, %	p
Пол	мужской	51 (49,0)	68,0 [7,0; 82,5]	0,155
	женский	53 (51,0)	76,0 [47,0; 85,0]	
Возраст	$< 60$	57 (54,8)	72,0 [26,0; 83,0]	0,873
	$\geq 60$	47 (45,2)	76,0 [20,5; 85,0]	
ИГХ-подтип	GCB	30 (28,8)	60,5 [0; 85,0]	0,359
	non-GCB	74 (71,2)	76,0 [47,0; 83,0]	
Стадия по Ann Arbor	1–2	40 (38,5)	59,0 [10,0; 82,5]	0,093
	3–4	64 (61,5)	77,5 [49,0; 85,0]	
Экстранодальные поражения	0–1	70 (67,3)	73,5 [7,0; 84,0]	0,345
	$> 1$	34 (32,7)	74,7 [58,0; 83,0]	
Концентрация лактат-дегидрогеназы	норма	31 (29,8)	71,0 [3,5; 81,0]	0,364
	выше нормы	73 (70,2)	75,0 [42,0; 84,0]	
МПИ	низкий и низкий промежуточный ( $\leq 2$ )	52 (50,0)	59,0 [0; 80,0]	0,007
	высокий и высокий промежуточный ( $> 2$ )	52 (50,0)	78,5 [62,0; 86,5]	

**Таблица 2.** Анализ связи предикторов с недостижением полного ответа на терапию по протоколу R-CHOP

**Table 2.** Analysis of the relationship between predictors and failure to achieve a complete response to therapy according to the R-CHOP protocol

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
Содержание p14ARF-положительных опухолевых клеток, %	1,01 (1,0–1,03)	0,039	1,01 (0,99–1,02)	0,601
ИГХ, non-GCB-подтип	1,50 (0,61–3,74)	0,379	1,02 (0,31–3,41)	0,973
МПИ >2	33,63 (9,15–123,61)	< 0,001	31,38 (8,37–117,72)	< 0,001

## Обсуждение

Протеин p14ARF является мощным супрессором опухолей. В здоровых клетках его уровень практически не определяется [11]. При онкогенных стимулах экспрессия p14ARF увеличивается для стабилизации и активации белка p53, который в свою очередь запускает процессы восстановления ДНК поврежденных клеток или их запрограммированной гибели с целью предотвращения малигнизации. Нарушение корректной работы сигнального пути p14ARF-Hdm2-p53 может приводить к неконтролируемой пролиферации клеток и развитию различных онкологических заболеваний.

В настоящем исследовании проанализирован характер экспрессии протеина p14ARF в образцах опухолевых тканей пациентов с ДВКЛ. Проведен анализ взаимосвязи между количеством p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток и клинико-лабораторными характеристиками больных. В биоптатах обследованных с высоким и высоким промежуточным риском согласно

МПИ содержание p14ARF-положительных опухолевых клеток значимо больше, чем у пациентов с низким и низким промежуточным риском ( $p = 0,007$ ), у пациентов с локальными стадиями заболевания – меньше, чем у больных с распространенными стадиями, однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,093$ ). Обнаружена ассоциация между увеличением количества p14ARF-позитивных опухолевых клеток и отсутствием полного ответа на терапию первой линии по программе R-CHOP. Однако в многофакторном анализе только МПИ > 2 связан с неудачей лечения, а уровень p14ARF-положительных опухолевых клеток не подтвердил своего самостоятельного значения. Показано, что увеличение содержания p14ARF-позитивных опухолевых клеток связано с повышением риска летального исхода пациентов наряду с МПИ > 2.

Полученные результаты согласуются с данными A. Sánchez-Aguilera et al., которые установили, что «аномальная» экспрессия протеина p14ARF ассоциирована с высоким индексом пролифера-

**Таблица 3.** Результаты регрессионного анализа Кокса предикторов общей и беспрогрессивной выживаемости пациентов с ДВКЛ

**Table 3.** Results of Cox regression analysis of predictors of overall and progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
<b>Общая выживаемость</b>				
МПИ >2	4,71 (2,22–10,00)	< 0,001	3,92 (1,83–8,41)	< 0,001
Содержание p14ARF-положительных опухолевых клеток, %	1,02 (1,01–1,03)	0,003	1,02 (1,01–1,03)	0,016
ИГХ non-GCB-подтип	1,77 (0,81–3,86)	0,154	1,44 (0,66–3,16)	0,359
<b>Беспрогрессивная выживаемость</b>				
МПИ >2	6,48 (3,18–13,20)	< 0,001	6,23 (3,05–12,72)	< 0,001
Содержание p14ARF-положительных опухолевых клеток, %	1,01 (1,01–1,03)	0,006	1,01 (0,99–1,02)	0,148
ИГХ non-GCB-подтип	2,36 (1,10–5,08)	0,027	2,07 (0,96–4,46)	0,063

ции и низкой общей выживаемостью больных агрессивными ВКЛ. Исследователи предположили, что сверхэкспрессия белка является индикатором нарушения основных путей регуляции клеточного цикла и, следовательно, маркером высокой агрессивности опухоли [12]. В то же время имеются сведения об избыточном накоплении белка p14ARF в клетках вследствие регулирования по принципу отрицательной обратной связи в результате aberrаций компонентов сигнального пути p14ARF-Hdm2-p53, в частности мутаций TP53 [15].

Данные, полученные в последние годы, поставили под сомнение роль белка p14ARF как супрессора опухолей. В течение нескольких лет протеин считался дисфункциональным при избыточной экспрессии в опухолевой ткани [6]. Y. Ueda et al. предположили, что аутофагия, опосредованная p14ARF, является цитотоксической [16]. O. Humbey et al. впервые на моделях ксенотрансплантатов у мышей показали, что экспрессия белка p14ARF увеличивается в клетках при лимфомах независимо от статуса p53. Авторы показали, что индукция аутофагии, опосредованная p14ARF, служила механизмом, который помогал опухолевым клеткам выживать в условиях метаболического или окислительного стресса [8]. Коллектив американских ученых показал, что ингибирование p14ARF при лимфомах с мутантным p53 препятствует прогрессии заболевания [8].

Исследования экспрессии протеина p14ARF при ДВКЛ немногочисленны, его роль в патогенезе злокачественных новообразований не установлена и требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Увеличение количества p14ARF-экспрессирующих опухолевых клеток ассоциировано с высоким и высоким промежуточным риском, согласно МПИ, и с повышением риска летального исхода пациентов с ДВКЛ. Изученный маркер может использоваться как дополнительный морфологический предиктор неблагоприятного течения заболевания.

## Список литературы / References

1. Coiffier B., Thieblemont C., van den Neste E., Lepage G., Plantier I., Castaigne S., Lefort S., Marit G., Macro M., Sebban C., ... Tilly H. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040–2045. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246

2. Самарина С.В., Назарова Е.Л., Минаева Н.В., Зотина Е.Н., Парамонов И.В., Грицаев С.В. Клинико-гематологические показатели прогноза ответа на терапию первой линии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Клин. онкогематол.* 2019;12(1):68–72. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-68-72

Samarina S.V., Nazarova E.L., Minaeva N.V., Zotina E.N., Paramonov I.V., Gritsaev S.V. Clinical and hematological predictors of response to first-line therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2019;12(1):68–72. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-68-72

3. Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Лучинин А.С., Кочетов Н.Л., Самарина С.В. Значение экспрессии pAKT1 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. *Бюл. сиб. мед.* 2021; (3):6–13. doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-13-20

Vaneeva E.V., Rosin V.A., Dyakonov D.A., Luchinin A.S., Kochetov N.L., Samarina S.V. The role of pAKT1 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;(3):6–13. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-13-20

4. Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Самарина С.В., Рылов А.В. Оценка прогностического значения экспрессии pSTAT3 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме на российской выборке пациентов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(5):125–133. doi: 10.15372/SMMJ20190515

Vaneeva E.V., Rosin V.A., Dyakonov D.A., Samarina S.V., Rylov A.V. Assessment of the prognostic value of pSTAT3 expression in diffuse large B-cell lymphoma in a Russian sample of patients. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(5):125–133. [In Russian]. doi: 10.15372/SMMJ20190515

5. Cilluffo D., Barra V., di Leonardo A. P14<sup>ARF</sup>: the absence that makes the difference. *Genes (Basel)*. 2020;11(7):824. doi: 10.3390/genes11070824

6. Fontana R., Ranieri M., La Mantia G., Vivo M. Dual role of the alternative reading frame ARF protein in cancer. *Biomolecules*. 2019;9(3):87. doi:10.3390/biom9030087

7. Britigan E.M., Wan J., Zasadil L.M., Ryan S.D., Weaver B.A. The ARF tumor suppressor prevents chromosomal instability and ensures mitotic checkpoint fidelity through regulation of Aurora B. *Mol. Biol. Cell*. 2014;25(18):2761–2773. doi: 10.1091/mbc.E14-05-0966

8. Humbey O., Pimkina J., Zilfou J.T., Jarnik M., Dominguez-Brauer C., Burgess D.J., Eischen C.M., Murphy M.E. The ARF tumor suppressor can promote the progression of some tumors. *Cancer Res*. 2008;68(23):9608–9613. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2263

9. Fontana R., Guidone D., Sangermano F., Calabrò V., Pollice A., La Mantia G., Vivo M. PKC dependent p14ARF phosphorylation on threonine 8 drives cell proliferation. *Sci. Rep.* 2018;8(1):7056. doi: 10.1038/s41598-018-25496-4
10. Jardin F., Jais J.P., Molina T.J., Parmentier F., Picquenot J.M., Ruminy P., Tilly H., Bastard C., Salles G.A., Feugier P., ... Leroy K. Diffuse large B-cell lymphomas with CDKN2A deletion have a distinct gene expression signature and a poor prognosis under R-CHOP treatment: a GELA study. *Blood.* 2010;116(7):1092–1104. doi: 10.1182/blood-2009-10-247122
11. Lee Y.K., Park J.Y., Kang H.J., Cho H.C. Overexpression of p16INK4a and p14ARF in haematological malignancies. *Clin. Lab. Haematol.* 2003;25(4):233–237. doi: 10.1046/j.1365-2257.2003.00520.x
12. Sánchez-Aguilera A., Sánchez-Beato M., García J.F., Prieto I., Pollan M., Piris M.A. P14ARF nuclear overexpression in aggressive B-cell lymphomas is a sensor of malfunction of the common tumor suppressor pathways. *Blood.* 2002;99(4):1411–1418. doi: 10.1182/blood.v99.4.1411
13. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., Müller-Hermelink H.K., Campo E., Braziel R.M., Jaffe E.S., ... Chan W.C. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275–282. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545
14. Сарпова М.В., Дьяконов Д.А., Ванеева Е.В., Росин В.А., Самарина С.В. Способ морфометрического прогнозирования течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы по содержанию p14ARF-позитивных опухолевых клеток в лимфатических узлах. Пат. 2785907 РФ; опубл. 14.12.22.
15. Kung C.P., Weber J.D. It's getting complicated—a fresh look at p53-MDM2-ARF triangle in tumorigenesis and cancer therapy. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022;10:818744. doi: 10.3389/fcell.2022.818744
16. Ueda Y., Koya T., Yoneda-Kato N., Kato J.Y. Small mitochondrial ARF (smARF) is located in both the nucleus and cytoplasm, induces cell death, and activates p53 in mouse fibroblasts. *FEBS Lett.* 2008;582(10):1459–1464. doi: 10.1016/j.febslet.2008.03.032
- Sarpova M.V., Dyakonov D.A., Vaneeva E.V., Rosin V.A., Samarina S.V. A method for morphometric prediction of the course of diffuse large B-cell lymphoma based on the content of p14ARF-positive tumor cells in the lymph nodes. Patent 2785907 RF; published 14.12.22. [In Russian].

#### Сведения об авторах:

**Сарпова Мария Вадимовна**, ORCID: 0000-0001-5949-7865, e-mail: marisarpova@mail.ru  
**Ванеева Елена Викторовна**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1045-2011, e-mail: vaneeva@niigpk.ru  
**Дьяконов Дмитрий Андреевич**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8688-1344, e-mail: dyakonov@niigpk.ru  
**Росин Виталий Анатольевич**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2054-2870, e-mail: rosin@niigpk.ru  
**Самарина Светлана Валерьевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8639-719X, e-mail: samarina@niigpk.ru

#### Information about the authors:

**Mariia V. Sarpova**, ORCID: 0000-0001-5949-7865, e-mail: marisarpova@mail.ru  
**Elena V. Vaneeva**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1045-2011, e-mail: vaneeva@niigpk.ru  
**Dmitry A. Dyakonov**, candidate of medical sciences, RCID: 0000-0001-8688-1344, e-mail: dyakonov@niigpk.ru  
**Vitaly A. Rosin**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2054-2870, e-mail: rosin@niigpk.ru  
**Svetlana V. Samarina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8639-719X, e-mail: samarina@niigpk.ru

Поступила в редакцию 04.10.2023  
После доработки 22.12.2023  
Принята к публикации 22.01.2024

Received 04.10.2023  
Revision received 22.12.2023  
Accepted 22.01.2024