

МикроРНК как молекулярный предиктор формирования гематологической токсичности при проведении программной полихимиотерапии у больных лимфомой Ходжкина

Я.Ю. Шебуняева^{1, 2}, Ю.А. Веряскина^{3, 4}, С.Е. Титов³, М.С. Войтко¹, И.Ф. Жимулев³, Т.И. Поспелова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

³ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

⁴ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Большим успехом современной онкогематологии является достижение ремиссии при своевременно начатой программной полихимиотерапии (ПХТ) у 80–85 % больных лимфомой Ходжкина (ЛХ). Однако не теряет актуальности проблема возникновения тяжелых токсических осложнений специфической терапии у данной категории пациентов. МикроРНК (миРНК) влияют на созревание и дифференцировку мезенхимальных клеток, включая клетки костного мозга, могут играть ключевую роль в активности нормального гемопоэза и опухолевых заболеваний кроветворной системы, а также регулировать активность генов метаболизма используемых противоопухолевых препаратов.

Цель. Определить взаимосвязь между уровнями экспрессии миРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у больных ЛХ в дебюте заболевания и развитием гематологической токсичности при проведении программной ПХТ.

Материалы и методы. В соответствии с общими критериями шкалы оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0) была оценена гематологическая токсичность у 40 пациентов с ЛХ, получивших ПХТ по программам ABVD ($n = 13$) и BEACOPP ($n = 27$). Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени были определены уровни экспрессии 20 миРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у всех больных ЛХ до проведения специфической программной ПХТ и в гистологических препаратах больных ($n = 40$) с реактивной лимфаденопатией (РЛ) в качестве контрольной группы.

Результаты. Токсическая миелосупрессия нарастала от 1-го к 6-му курсу ПХТ у пациентов как на программе ABVD, так и BEACOPP ($p < 0.05$). При этом гематологическая токсичность 3–4-й степени у больных ЛХ, получивших ПХТ по программе BEACOPP, встречалась в 3 раза чаще, чем у больных на ABVD ($p < 0.05$), что свидетельствует о большей токсичности программы BEACOPP. Повышенные уровни экспрессии let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p положительно коррелируют с развитием анемии средней и тяжелой степени тяжести ($p < 0.05$) у больных ЛХ после ПХТ, подавляя процессы созревания и дифференцировки клеток костного мозга, а также активируя их апоптоз.

Заключение. Определение уровней экспрессии миРНК, как молекулярно-генетических предикторов развития органной токсичности ПХТ у больных ЛХ, поможет достигать оптимальных результатов терапии, уменьшая риски развития нежелательных последствий и сохраняя высокое качество жизни пациентов после специфической терапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, гематологическая токсичность, программная полихимиотерапия, микроРНК.

Образец цитирования: Шебуняева Я.Ю., Веряскина Ю.А., Титов С.Е., Войтко М.С., Жимулев И.Ф., Поспелова Т.И. МикроРНК как молекулярный предиктор формирования гематологической токсичности при проведении программной полихимиотерапии у больных лимфомой Ходжкина // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):54-66. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-54-66

Поступила в редакцию 29.02.2024
Прошла рецензирование 29.02.2024
Принята к публикации 23.03.2024

Автор, ответственный за переписку
Шебуняева Яна Юрьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru

Received 29.02.2024
Revised 29.02.2024
Accepted 23.03.2024

Corresponding author
Yana Y. Shebunyaeva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru

MicroRNA as a molecular predictor of hematological toxicity during chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma

Y.Y. Shebunyaeva^{1, 2}, Y.A. Veryaskina^{3, 4}, S.E. Titov³, M.S. Voytko¹, I.F. Zhimulev³, T.I. Pospelova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

³Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁴Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . A great success of modern oncohematology is the achievement of remission with timely initiation of chemotherapy regimen in 80–85% of patients with Hodgkin lymphoma (HL). However, the problem of the occurrence of severe therapy-related toxic complications of specific therapy in this group of patients remains relevant. MicroRNAs (miRs) affect the maturation and differentiation of mesenchymal cells, including bone marrow cells, can play a key role in the activity of normal hematopoiesis and hematopoietic tumors, and also regulate the activity of gene metabolism of anticancer drugs.

A i m . To determine the relationship between the miRNA expression in tumor biopsy samples of lymph nodes in patients with HL at the onset of the disease and the development of hematological toxicity during chemotherapy.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . In accordance with the Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0, hematological toxicity was assessed in 40 patients with HL treated with the ABVD ($n = 13$) and BEACOPP ($n = 27$) chemotherapy regimens. The real-time polymerase chain reaction was used to determine the expression of 20 miRNAs in tumor biopsy samples of lymph nodes in all patients with HL before chemotherapy and in histological preparations of patients ($n = 40$) with reactive lymphadenopathy (RL) as a control group.

R e s u l t s . Toxic myelosuppression increased from the 1st to the 6th cycle of chemotherapy in patients treated with both the ABVD and BEACOPP regimens ($p < 0.05$). At the same time, grade 3–4 hematological toxicity in patients with HL treated with the BEACOPP regimen occurred 3 times more often than in patients with ABVD ($p < 0.05$), which indicates greater toxicity of the BEACOPP regimen. Overexpression of let-7c-5p, miR-185-5p and miR-128-3p positively correlates with the development of moderate and severe anemia ($p < 0.05$) in patients with HL after chemotherapy, suppressing the processes of maturation and differentiation of bone marrow cells, as well as activating their apoptosis.

C o n c l u s i o n . Determining the miRNA expression as molecular genetic predictors of the development of chemotherapy-related organ toxicity in patients with HL will help achieve appropriate treatment results, reducing the risks of adverse effects and maintaining a high quality of life for patients after chemotherapy.

Keywords: Hodgkin lymphoma, hematological toxicity, chemotherapy, microRNA.

Citation example: Shebunyaeva Y.Y., Veryaskina Y.A., Titov S.E., Voytko M.S., Zhimulev I.F., Pospelova T.I. MicroRNA as a molecular predictor of hematological toxicity during chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):54-66. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-54-66

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественная лимфопролиферативная опухоль из В-клеток – является высококурабельным заболеванием при своевременно начатой программной полихимиотерапии (ПХТ). Однако развитие осложнений проводимого специфического лечения остается актуальной проблемой для онкогематологов всего мира [1]. Большое значение имеют как ранние токсические эффекты, включающие токсическую миелосупрессию и лекарственно-индуцированное поражение печени, так и поздние, часто проявляющиеся

INTRODUCTION

Hodgkin lymphoma (HL), a lymphoproliferative malignancy of B cells, is a highly curable disease with timely initiation of combined chemotherapy. However, the development of complications of the specific treatment remains an urgent problem for oncohematologists around the world [1]. Of great importance are both early toxic effects, including toxic myelosuppression and drug-induced liver damage, and late ones, often manifested by hypogonadism, fibrosis of the lungs and heart, and the development of secondary tumor processes [2]. First-line chemotherapy in patients with early-staged HL includes 2–4 cycles of the ABVD (doxorubicin, bleomycin,

гипогонадизмом, фиброзом легких и сердца и развитием вторичных опухолевых процессов [2]. ПХТ I линии у больных ЛХ с ранними стадиями включает 2–4 курса ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) на исходно пораженные зоны в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр. Пациентам с распространенными стадиями ЛХ необходимо проведение 6 курсов BEACOPP-эскалированный или 8 циклов BEACOPP-14 (блеомицин, доксорубин, этопозид, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин) с последующей ЛТв СОД 30 Гр на остаточный объем опухолевых масс размером 2.5 см и более [3].

На современном этапе развития эпигенетических исследований накоплены данные о том, что микроРНК (миРНК) – одноцепочечные некодирующие молекулы РНК длиной 20–24 нуклеотида – влияют на течение различных биологических процессов путем регулирования сигнальных путей и могут быть специфическими маркерами онкогенеза, воспаления и токсического поражения органов, а также осуществляют посттранскрипционную регуляцию различных генов [4–7]. В то же время известно, что некоторые миРНК, например let-7c-5p, let-7f-5p, miРНК-128-3p, miРНК-185-5p, регулируют созревание и дифференцировку мезенхимальных клеток, включая клетки костного мозга, могут активировать их апоптоз и, по-видимому, приводить к развитию синдрома костномозговой недостаточности, особенно на фоне проведения программной ПХТ [8–11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить взаимосвязь между уровнями экспрессии миРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у больных ЛХ в дебюте заболевания и развитием гематологической токсичности при проведении программной ПХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представлен двумя частями: проспективным и одномоментным исследованиями. В проспективной части были обследованы 40 пациентов с диагнозом ЛХ, установленным на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследования опухолевого биоптата лимфатических узлов (ЛУ) в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018) [3].

vinblastine, dacarbazine) chemotherapy regimen followed by radiation therapy (RT) to the initially affected areas in a total dose of 30 Gy. Patients with advanced-stage HL require 6 cycles of BEACOPP-escalated or 8 cycles of BEACOPP-14 (bleomycin, doxorubicin, etoposide, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine) followed by RT in a total dose of 30 Gy for residual tumor masses measuring 2.5 cm or more [3].

At the present stage of epigenetic research development, evidence has been accumulated that microRNAs (miRs) – single-stranded non-coding RNA molecules 20–24 nucleotides long – influence the course of various biological processes by regulating signaling pathways and can be specific markers of oncogenesis, inflammation and toxic damage to organs, and also effects post-transcriptional regulation of various genes [4–7]. At the same time, it is known that some miRs, for example let-7c-5p, let-7f-5p, miR-128-3p, miR-185-5p, regulate the maturation and differentiation of mesenchymal cells, including bone marrow cells, and can activate their apoptosis and, apparently, lead to the development of bone marrow failure syndrome, especially during combined chemotherapy [8–11].

AIM OF THE RESEARCH

To determine the relationship between the miRNA expression in tumor biopsies of lymph nodes in patients with HL at the onset of the disease and the development of hematological toxicity during combined chemotherapy.

MATERIALS AND METHODS

The study design is presented in two parts: prospective and cross-sectional investigations. For the prospective study, 40 patients with a diagnosis of HL confirmed by histological and immunohistochemical evaluation of tumor biopsy of lymph nodes (LNs) in accordance with Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases (2018) [3] were examined. 13 HL patients treated with the ABVD regimen, and in 27 patients – with the BEACOPP regimen. To assess hematological toxicity, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0) were used, including 5 grades: 0 – absence; 1st grade – mild; 2nd grade – moderate; 3rd grade – severe and medical significant and 4th grade – life-threatening consequences.

Parameters of a complete blood count depending on the number of cells per unit volume of blood are presented in Table 1.

Таблица 1. Критерии оценки степени гематологической токсичности (CTCAE v5.0)
Table 1. Criteria for assessing the grade of hematological toxicity (CTCAE v5.0)

Степень токсичности Grade	Гемоглобин (г/л) Hemoglobin (g/l)	Тромбоциты ($\times 10^9$ /л) Platelets ($\times 10^9$ /l)	Лейкоциты ($\times 10^9$ /л) Leukocytes ($\times 10^9$ /l)	Нейтрофилы ($\times 10^9$ /л) Neutrophils ($\times 10^9$ /l)
0	≥ 120	≥ 150	≥ 4	≥ 2
1	100–119	75–149.9	3.0–3.9	1.5–1.9
2	80–99	50–74.9	2.0–2.9	1.0–1.49
3	65–79	25–49.9	1.0–1.9	0.5–0.9
4	< 65	< 25	< 1.0	< 0.5

У 13 пациентов с ЛХ была использована программная ПХТ ABVD, у 27 больных – BEACOPP. Для оценки гематологической токсичности были использованы общие критерии шкалы оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v5.0), включающей в себя 5 степеней: 0 – отсутствие; 1-я степень (ст.) – незначительно выраженная токсичность; 2-я ст. – умеренно выраженная; 3-я ст. – тяжелая и 4-я ст. – угрожающая жизни токсичность.

Показатели общего анализа крови в зависимости от числа клеток в единице объема крови представлены в табл. 1.

На основе анализа литературных данных в исследование включены миРНК, участвующие в развитии В-клеточных лимфом [12].

В одномоментной части исследования методом ПЦР в режиме реального времени были определены уровни экспрессии 20 миРНК: let-7c-5p, let-7f-5p, miРНК-9-5p, miРНК-20a-5p, miРНК-23a-3p, miРНК-23b-3p, miРНК-26b-5p, miРНК-34a-5p, miРНК-96-5p, miРНК-141-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p, miРНК-185-5p, miРНК-200b-3p, miРНК-574-3p, miРНК-205-5p, miРНК-451, miРНК-18a-5p, miРНК-128-3p – в опухолевых биоптатах ЛУ у 40 больных ЛХ до проведения специфической программной ПХТ и в гистологических препаратах больных ($n = 40$) с реактивной лимфаденопатией (РЛ) в качестве контрольной группы.

Статистический анализ данных проведен с использованием программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) и Statistica 13.0 (Dell, США). Межгрупповые различия по количественному признаку оценивали с помощью критериев Манна – Уитни и ANOVA Краскела – Уоллиса. С целью обнаружения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Based on an analysis of literature, the study included miRNAs involved in the development of B-cell lymphomas [12].

In the cross-sectional study, the expression levels of 20 miRNAs were determined using real-time PCR: let-7c-5p, let-7f-5p, miR-9-5p, miR-20a-5p, miR-23a-3p, miR-23b-3p, miR-26b-5p, miR-34a-5p, miR-96-5p, miR-141-3p, miR-148b-3p, miR-150-5p, miR-183-5p, miR-185-5p, miR-200b-3p, miR-574-3p, miR-205-5p, miR-451, miR-18a-5p, miR-128-3p – in tumor biopsy specimens of LNs from 40 HL patients before chemotherapy, and in histological preparations from patients ($n = 40$) with reactive lymphadenopathy (RL) as a control group.

Statistical analysis of the data was carried out using IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA) and Statistica 13.0 (Dell, USA) software. Differences in quantitative characteristics between groups were assessed using the Mann-Whitney test and Kruskal-Wallis analysis of variances (ANOVA). In order to detect the relationship between the studied indicators, a correlation analysis was carried out by calculating the Spearman's rank correlation coefficient (r).

RESULTS

Hematological toxicity in patients with HL during combined PCT

In accordance with a chemotherapy regimen, all HL patients were divided into 2 groups: treated with the ABVD regimen – 13 (32.5%) patients and with the BEACOPP regimen – 27 (67.5%) patients. According to CTCAE v5.0, we found that in all HL patients treated with both ABVD and BEACOPP, there was a statistically significant ($p < 0.05$) increase in the grade of myelotoxic suppression from the 1st to the 6th cycles. Anemia of grade 3–4, leukopenia/neutropenia of grade 3–4 and thrombocytopenia of grade 3–4 in HL patients treated with the BEACOPP regimen occurred 3 times more often both after the 1st cycle and after the 4th and 6th cycles of polychemotherapy than in patients treated with the ABVD

Таблица 2. Показатели общего клинического анализа крови у больных ЛХ после проведения 1, 4 и 6 курсов ПХТ по программам ABVD и BEACOPP**Table 2.** Parameters of the f complete blood count in patients with HL after the 1, 4 and 6 cycles of the ABVD and BEACOPP chemotherapy regimens

Показатель Parameter	После ABVD / After ABVD (n = 13)			После BEACOPP / After BEACOPP (n = 27)			Степень достоверности Measure of confidence ($p < 0.05$)
	1	2	3	4	5	6	
	после 1 курса after 1 cycle	после 4 курсов after 4 cycles	после 6 курсов after 6 cycles	после 1 курса after 1 cycle	после 4 курсов after 4 cycles	после 6 курсов after 6 cycles	
Гемоглобин (г/л) Hemoglobin (g/l)	122 (114; 128)	114 (102; 120)	100 (94; 112)	110.5 (96; 118.5)	96 (85; 106)	87.5 (78; 99)	$p_{1-4} = 0.00008$ $p_{2-5} = 0.000002$ $p_{3-6} = 0.001$
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л) Leukocytes ($\times 10^9$ /l)	5.19 (4.1; 6.28)	2.8 (2.03; 3.97)	2.1 (0.87; 3.0)	2.88 (2.05; 5.35)	1.1 (0.8; 2.1)	0.79 (0.43; 1.09)	$p_{1-4} = 0.0003$ $p_{2-5} < 0.000001$ $p_{3-6} = 0.0002$
Нейтрофилы ($\times 10^9$ /л) Neutrophils ($\times 10^9$ /l)	2.61 (1.8; 4.06)	1.65 (0.81; 2.2)	1.13 (0.22; 1.66)	1.16 (0.73; 2.9)	0.3 (0.11; 0.92)	0.1 (0.0; 0.57)	$p_{1-4} = 0.00002$ $p_{2-5} < 0.000001$ $p_{3-6} = 0.0001$
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л) Platelets ($\times 10^9$ /l)	253 (195; 279)	191.5 (147.4; 220)	133.5 (77; 187)	166 (116; 216)	114 (83; 164)	99.5 (60; 133)	$p_{1-4} = 0.0002$ $p_{2-5} = 0.00001$ $p_{3-6} = 0.07$

П р и м е ч а н и е . ЛХ – лимфома Ходжкина; ПХТ – полихимиотерапия; ABVD – доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; BEACOPP – блеомицин, доксорубин, этопозид, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин.

N o t e . HL – Hodgkin lymphoma; ABVD – doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; BEACOPP – bleomycin, doxorubicin, etoposide, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гематологическая токсичность у больных ЛХ при проведении программной ПХТ

В соответствии с проведенной ПХТ все больные ЛХ были разделены на 2 группы: получившие ПХТ по программе ABVD – 13 (32.5 %) пациентов и по программе BEACOPP – 27 (67.5 %) пациентов. Согласно СТСАЕ v5.0, нами было обнаружено, что у всех больных ЛХ, как при ABVD, так и при BEACOPP, отмечалось статистически значимое ($p < 0.05$) нарастание степени миелотоксической супрессии от 1-го к 6-му курсу ПХТ. Анемия 3–4-й ст., лейкопения/нейтропения 3–4-й ст. и тромбоцитопения 3–4-й ст. у больных ЛХ, получавших лечение по программе BEACOPP, встречались в 3 раза чаще как после 1-го курса, так и после 4 и 6-го курсов ПХТ, чем у больных, получавших лечение по программе ABVD ($p < 0.05$), что свидетельствует о большей токсичности программы BEACOPP. Вместе с тем после 6 курсов специфической терапии нежелательные эффекты были обнаружены у 39 % больных при ABVD и у более 91 % пациентов, получивших BEACOPP, что может повышать риск возникновения тяжелых последствий, инвалидизации или летального исхода. Медианные значе-

regimen ($p < 0.05$), which indicates the greater toxicity of the BEACOPP regimen. However, after 6 cycles of therapy, adverse effects were found in 39% of ABVD-treated patients and in more than 91% of patients who received BEACOPP, which may increase the risk of severe consequences, disability or death. Median values with calculation of the 25th; 75th percentiles of complete blood count parameters in HL patients treated with the ABVD and BEACOPP regimens are presented in Table 2.

MiRNA expression in HL patients and its association with the development of hematologic toxicity in HL patients after the first-line polychemotherapy

We determined the expression levels of 20 miRNAs in tumor biopsy specimens of LNs from patients with HL and histological preparations from patients with RL (Table 3).

We found that, in comparison with the level of miRNA expression in preparations of reactively changed LNs, in tumor tissue of patients with HL, there was a statistically significant decrease in the expression of let-7f-5p, miR-20a-5p, miR-26b-5p, miR-96-5p, miR-141-3p, miR-148b-3p, miR-150-5p, miR-183-5p, miR-200b-3p, miR-451, miR-128-3p.

Таблица 3. Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК между образцами опухолевых биоптатов больных ЛХ и гистологическими препаратами больных с РЛ**Table 3.** The comparative analysis of the miRNA expression between tumor biopsy specimens from patients with HL and histological preparations from patients with RL

миРНК / miRNA	ЛХ vs РЛ / HL vs RL	$p < 0.05$
let-7c-5p	-1.44	0.065971
let-7f-5p	-1.43	0.002328
миРНК-9-5p / miR-9-5p	1.06	0.774461
миРНК-20a-5p / miR-20a-5p	-1.36	0.012259
миРНК-23a-3p / miR-23a-3p	1.53	0.090036
миРНК-23b-3p / miR-23b-3p	-1.22	0.226141
миРНК-26b-5p / miRNA-26b-5p	-1.54	0.000024
миРНК-34a-5p / miR-34a-5p	1.4	0.237225
миРНК-96-5p / miR-96-5p	-2.89	0.000456
миРНК-141-3p / miR-141-3p	-2.07	0.000003
миРНК-148b-3p / miR-148b-3p	-1.26	0.029628
миРНК-150-5p / miR-150-5p	-3.52	<0.000001
миРНК-183-5p / miR-183-5p	-1.82	0.006734
миРНК-185-5p / miR-185-5p	1.09	0.307173
миРНК-200b-3p / miR-200b-3p	-1.84	0.000002
миРНК-574-3p / miR-574-3p	-1.18	0.139926
миРНК-205-5p / miR-205-5p	-1.51	0.109638
миРНК-451 / miR-451	-2.41	0.024303
миРНК-18a-5p / miR-18a-5p	-1.19	0.079684
миРНК-128-3p / miR-128-3p	-1.93	0.000008

П р и м е ч а н и е . миРНК – микроРНК; ЛХ – лимфома Ходжкина; РЛ – реактивная лимфоаденопатия.
 N o t e . miR – microRNA; HL – Hodgkin lymphoma; RL – reactive lymphadenopathy.

ния с определением 25; 75-го перцентилей показателей общего анализа крови у больных ЛХ, получавших лечение по программам ABVD и BEACOPP, представлены в табл. 2.

Экспрессия миРНК у больных ЛХ и ее связь с развитием гематологической токсичности у больных ЛХ после ПХТ I линии

Нами были определены уровни экспрессии 20 миРНК в опухолевых биоптатах ЛУ у больных ЛХ и гистологических препаратах больных с РЛ (табл. 3).

Нами было обнаружено, что, в сравнении с уровнем экспрессии миРНК в препаратах реактивно измененных ЛУ, в опухолевой ткани у больных ЛХ отмечалось статистически значимое снижение уровней экспрессии let-7f-5p, миРНК-20a-5p, миРНК-26b-5p, миРНК-96-5p, миРНК-141-3p, миРНК-148b-3p, миРНК-150-5p, миРНК-183-5p, миРНК-200b-3p, миРНК-451, миРНК-128-3p.

Для определения наличия ассоциаций гематологических показателей и уровней экспрессии миРНК был проведен корреляционный анализ

Spearman's correlation was performed to determine the presence of associations between hematological parameters and miRNA expression. A statistically significant association was identified ($p < 0.05$) between a decrease in the expression levels of miR-96-5p, miR-148b-3p, miR-183-5p (relative to the expression of these miRNAs in patients with RL) and a decrease in the count of leukocytes ($r = 0.60$, $r = 0.43$, $r = 0.46$) and neutrophils ($r = 0.66$, $r = 0.50$, $r = 0.51$), as well as between a decrease in platelet count and a decrease in the expression of miR-96-5p ($r = 0.43$, $p = 0.03$). At the same time, leukopenia and neutropenia of grade 3–4 were more often detected in HL patients with higher levels of miRNA expression than in HL patients with a significant decrease in their expression. Meanwhile, in all HL patients, the expression levels of these miRNAs were lower than in biopsy samples of patients with RL.

According to the Kruskal-Wallis ANOVA, patients with moderate anemia on combined chemotherapy, had significantly higher levels of the miRNA let-7c-5p expression at the onset of the disease compared to subjects with mild or no anemia (Fig. 1).

It was also noted that patients with higher levels of miR-185-5p and miR-128-3p expression were

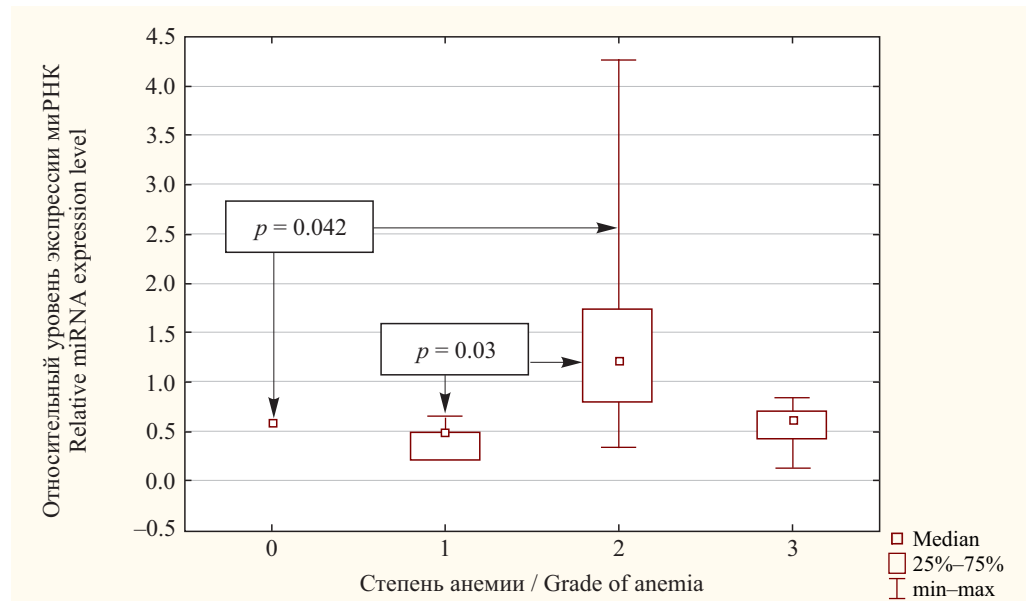


Рис. 1. Изменения уровня экспрессии миРНК let-7c-5p в зависимости от степени тяжести анемии (0 – отсутствие анемии; 1 – анемия легкой степени; 2 – анемия средней степени; 3 – анемия тяжелой степени)
Fig. 1. Changes in the let-7c-5p miRNA expression depending on the severity of anemia (0 – no anemia; 1 – mild anemia; 2 – moderate anemia; 3 – severe anemia)

Спирмена. Была выявлена статистически значимая взаимосвязь ($p < 0.05$) между снижением уровней экспрессии миРНК-96-5p, миРНК-148b-3p, миРНК-183-5p (относительно экспрессии указанных миРНК у больных РЛ) и уменьшением количества лейкоцитов ($r = 0.60$, $r = 0.43$, $r = 0.46$) и нейтрофилов ($r = 0.66$, $r = 0.50$, $r = 0.51$), а также между снижением количества тромбоцитов и уменьшением уровня экспрессии миРНК-96-5p ($r = 0.43$, $p = 0.03$). При этом лейкопения и нейтропения 3–4-й ст. чаще выявлялись у больных ЛХ с более высокими значениями уровней экспрессии миРНК, чем у больных ЛХ с выраженным снижением их экспрессии. Вместе с тем у всех больных ЛХ уровни экспрессии указанных миРНК были ниже, чем в биоптатах больных с РЛ.

Согласно дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса, пациенты с анемией средней тяжести на фоне программной ПХТ имели достоверно более высокие значения уровня экспрессии миРНК let-7c-5p в дебюте заболевания по сравнению с обследуемыми, имеющими анемию легкой степени тяжести или при отсутствии таковой (рис. 1).

Также было отмечено, что у пациентов с более высокими уровнями экспрессии миРНК-185-5p и миРНК-128-3p чаще выявлялась анемия средней и тяжелой степени (рис. 2 и 3 соответственно).

Вероятно, данные результаты связаны с нарушением активации созревания и дифференци-

more likely to have moderate and severe anemia (Fig. 2 and 3, respectively).

These results are likely to be associated with the impaired activation of cell maturation and differentiation, as well as the regulation of apoptosis processes which, apparently, leads to a slower restoration of the count of bone marrow progenitor cells and an increase in the severity of anemia in patients with HL.

DISCUSSION

In recent years, a great progress has been achieved in the development and use of effective chemotherapy regimens in the treatment of oncological diseases, including hematologic malignancies. However, myelotoxic immunosuppression remains one of the important side effects of specific antitumor therapy [13]. We found that the grade of hematological toxicity, characterized by a decrease in the hemoglobin level, count of leukocytes, neutrophils and platelets, is getting worse during chemotherapy from the 1st to the 6th cycle. This trend was observed both in HL patients treated with the ABVD regimen and in patients receiving BEACOPP as first-line therapy. At the same time, anemia of grade 3–4 was diagnosed in a third of patients, and leukopenia/neutropenia of grade 3–4 already was in more than 90% of those patients only after receiving BEACOPP treatment, which can increase the risk of severe infectious complications and worsen the quality of life. Our data are

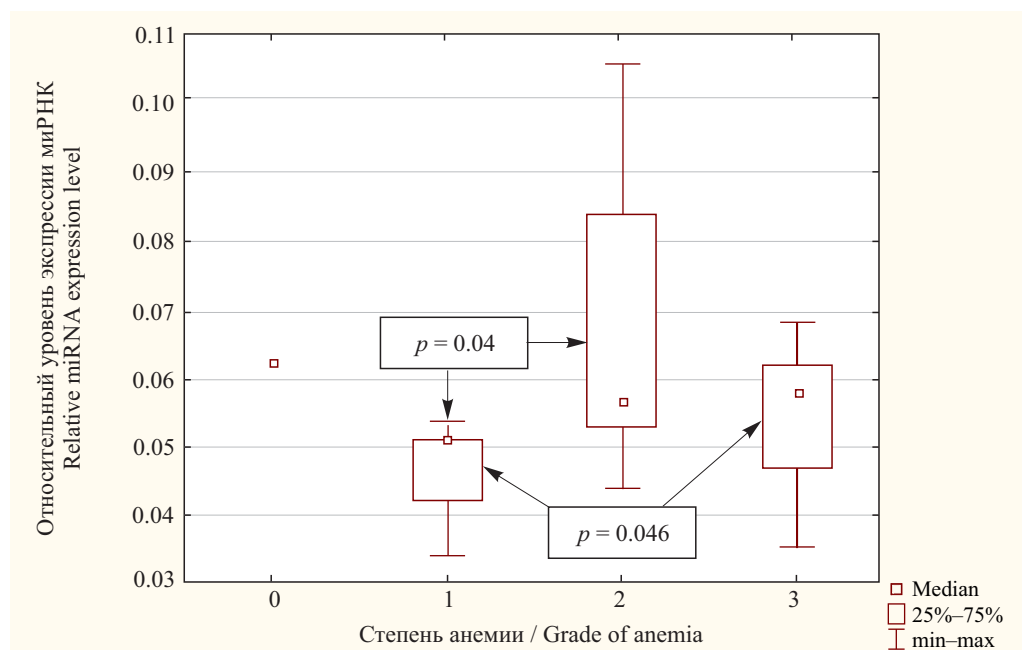


Рис. 2. Изменения уровня экспрессии миРНК-185-5р в зависимости от степени тяжести анемии (0 – отсутствие анемии; 1 – анемия легкой степени; 2 – анемия средней степени; 3 – анемия тяжелой степени)
Fig. 2. Changes in the miR-185-5p expression depending on the severity of anemia (0 – no anemia; 1 – mild anemia; 2 – moderate anemia; 3 – severe anemia)

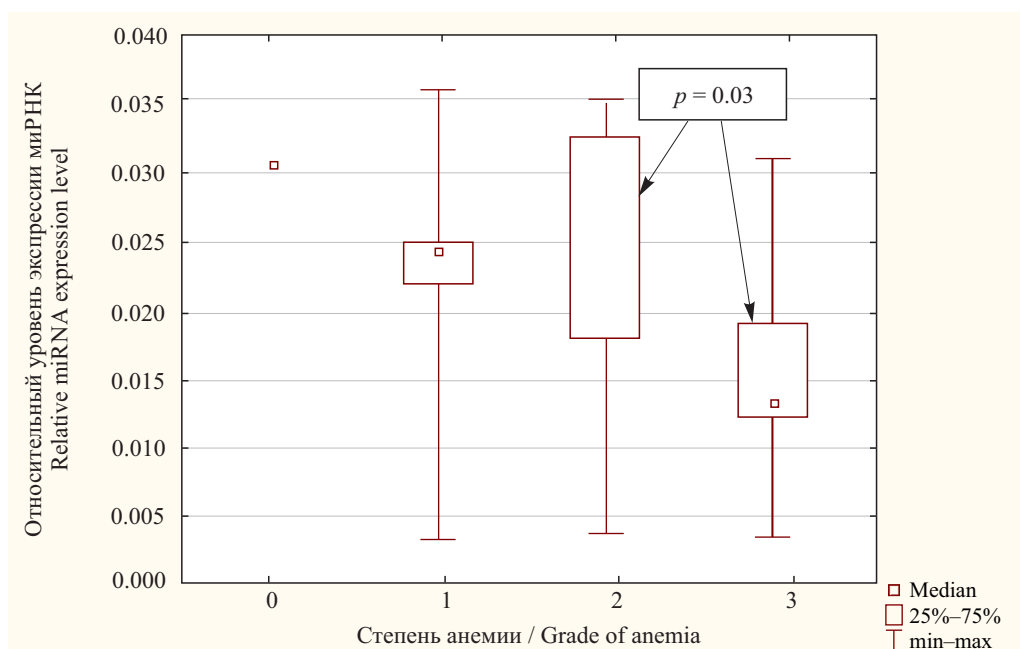


Рис. 3. Изменение уровня экспрессии миРНК-128-3р в зависимости от степени тяжести анемии (0 – отсутствие анемии; 1 – анемия легкой степени; 2 – анемия средней степени; 3 – анемия тяжелой степени)
Fig. 3. Changes in the miRNA-128-3p expression depending on the severity of anemia (0 – no anemia; 1 – mild anemia; 2 – moderate anemia; 3 – severe anemia)

ровки клеток, а также регуляции процессов апоптоза, что, по-видимому, приводит к более медленному восстановлению численности клеток-предшественников костного мозга и углублению степени тяжести анемии у больных ЛХ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы достигнуты большие успехи в разработке и применении эффективных схем ПХТ в лечении онкологических заболеваний, включая гемобластозы. Однако одним из важных побочных эффектов проводимой специфической противоопухолевой терапии остается миелотоксическая иммуносупрессия [13]. Нами было выявлено, что степень гематологической токсичности, характеризующейся снижением уровня гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, увеличивается на фоне проведения ПХТ от 1-го к 6-му курсу. Эта тенденция наблюдалась как у больных ЛХ при лечении по программе ABVD, так и у пациентов, получавших BEACOPP, в качестве I линии терапии. При этом анемия 3–4-й ст. была диагностирована у трети больных, а лейкопения/нейтропения 3–4-й ст. уже у более чем 90 % обследованных только после проведения BEACOPP, что может повысить риск развития тяжелых инфекционных осложнений и ухудшить качество жизни. Наши данные согласуются с результатами метаанализа литературы, проведенного N. Skoetz et al. в 2017 г., включающего исследования HD9 и HD14 (Германия), HD2000 и GSM-HD (Италия) и EORTC 20012 (Бельгия), где было показано, что у пациентов с ЛХ, получавших BEACOPP, 3 и 4-я ст. гематологической токсичности встречалась чаще в сравнении с больными после ABVD [14]. В России аналогичные результаты отражены в исследовании, проведенном в НИИ онкологии Н.Н. Петрова в 2013 г. [15].

Недавние исследования показали, что миРНК могут быть ассоциированы с внеклеточными везикулами и свободно циркулировать в крови. При этом было обнаружено, что такие миРНК специфичны для опухолевых клеток и могут выступать биомаркерами онкогенеза, воспаления и другого повреждения органов [16]. В большинстве случаев миРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [17] и все клеточные процессы, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [18]. Соответственно, aberrantная экспрессия миРНК может способствовать развитию патологий, включая опухоли различного генеза [19]. В своем исследовании мы обнаружили, что у больных ЛХ в опухолевых биоптатах ЛУ на этапе диагностики заболевания

consistent with the results of literature meta-analysis performed by Skoetz et al. in 2017, including the HD9 and HD14 (Germany), HD2000 and GSM-HD (Italy), and EORTC 20012 (Belgium) trials, which showed that in patients with HL treated with BEACOPP, grade 3 and 4 hematological toxicity was more common compared to patients after ABVD [14]. In Russia, similar results are obtained in a study carried out at the N.N. Petrov National Research Center of oncology in 2013 [15].

Recent studies have shown that miRNAs can be associated with extracellular vesicles and circulate freely in the blood. At the same time, it was found that such miRNAs are specific for tumor cells and can act as biomarkers of oncogenesis, inflammation and other organ damage [16]. In most cases, miRNAs regulate the post-transcriptional gene expression [17] and all cellular processes, including proliferation, differentiation and apoptosis [18]. Accordingly, aberrant expression of miRNAs can contribute to the development of pathologies, including tumors of various origins [19]. In our study, we found that in patients with HL, a statistically significant decrease in the expression of let-7f-5p, miR-20a-5p, miR-26b-5p, miR-96-5p, miR-141-3p, miR-148b-3p, miR-150-5p, miR-183-5p, miR-200b-3p, miR-451, miR-128-3p was recorded in tumor biopsy samples of LNs during diagnosis of the disease compared with RL patients. At the same time, Navarro et al. in 2008 revealed that in Reed-Sternberg (RS) tumor cells, a low level of expression of miR-23b, miR-26b, miR-183, miR-205 was observed, while in miR-9, miR-34a, miR-128, miR-185, miR-200a, the expression was higher than in the cells of reactive lymph nodes [20]. However, in 2016, data were published demonstrating a statistically significant ($p < 0.05$) increase in the expression of miR-34a-5p, miR-146a-5p, miR-93-5p, miR-20a-5p, miR-339-3p, miR-324-3p, miR-372, miR-127-3p, miR-155-5p, miR-320a and miR-370, and decreased expression of miR-582-3p, miR-525-3p, miR-448, miR-512-3p, miR-642a-5p, miR-876-5p, miR-532-3p, miR-654-5p, miR-128, miR-145-5p, miR-15b-5p, miR-328, miR-660-5p in patients with HL [21]. However, there were no differences in the miRNA profile depending on age, gender, stage of the disease, response to treatment, duration of event-free/relapse-free and overall survival in patients with HL. The authors note that further detailed study and evaluation of the miRNA profile is dramatically relevant for predicting clinical outcome in the treatment of HL patients [21]. We believe that in the future the need to search for various

регистрируется статистически значимое снижение экспрессии let-7f-5p, miРНК-20a-5p, miРНК-26b-5p, miРНК-96-5p, miРНК-141-3p, miРНК-148b-3p, miРНК-150-5p, miРНК-183-5p, miРНК-200b-3p, miРНК-451, miРНК-128-3p в сравнении с пациентами с РЛ. При этом исследовательская группа A. Navarro et al. в 2008 г. выявила, что в опухолевых клетках Березовского – Рид – Штернберга (БРШ) наблюдался низкий уровень экспрессии miРНК-23b, miРНК-26b, miРНК-183, miРНК-205, в то время как у miРНК-9, miРНК-34a, miРНК-128, miРНК-185, miРНК-200a уровень экспрессии был выше, чем в клетках реактивно измененных лимфатических узлов [20]. Вместе с тем в 2016 г. были опубликованы данные, продемонстрировавшие статистически значимое ($p < 0.05$) увеличение экспрессии miРНК-34a-5p, miРНК-146a-5p, miРНК-93-5p, miРНК-20a-5p, miРНК-339-3p, miРНК-324-3p, miРНК-372, miРНК-127-3p, miРНК-155-5p, miРНК-320a и miРНК-370 и снижение экспрессии miРНК-582-3p, miРНК-525-3p, miРНК-448, miРНК-512-3p, miРНК-642a-5p, miРНК-876-5p, miРНК-532-3p, miРНК-654-5p, miРНК-128, miРНК-145-5p, miРНК-15b-5p, miРНК-328, miРНК-660-5p у больных ЛХ [21]. При этом не было выявлено различий в профиле miРНК в зависимости от возраста, пола, стадии заболевания, ответа на лечение, длительности бессобытийной/безрецидивной и общей выживаемости у больных ЛХ. Авторы отмечают, что дальнейшее пристальное изучение и оценка профиля miРНК являются чрезвычайно актуальными для прогнозирования клинического исхода при лечении пациентов с ЛХ [21]. Мы считаем, что в будущем необходимость поиска различных miРНК, степень экспрессии которых может быть ассоциирована с клетками БРШ, обусловлена двойственностью и разнородностью имеющих в литературе данных.

Также нами было выявлено, что анемия средней (2-й ст.) и тяжелой (3–4-й ст.) степени статистически значимо ($p < 0.05$) чаще выявлялась у больных ЛХ с более высокой экспрессией let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p, чем у пациентов с низкими значениями экспрессии этих miРНК. В 2021 г. исследовательской группой Z.C. Özdemir et al. было обнаружено, что повышение экспрессии miРНК-210 наблюдалось у детей с диагностированной железодефицитной анемией тяжелой степени [22], а у больных с апластической анемией повышение экспрессии miРНК-144-3p и снижение экспрессии miРНК-214 связано с более тяжелым течением заболевания и низкими значениями уровня

miRNAs, the expression level of which may be associated with RS cells, is due to the duality and heterogeneity of the data available in the literature.

We also revealed that moderate (grade 2) and severe (grade 3–4) anemia was statistically significantly ($p < 0.05$) more often detected in HL patients with higher expression of let-7c-5p, miR-185-5p and miR-128-3p than in patients with low expression values of these miRNAs. In 2021, Özdemir et al. found that an increase in the expression of miR-210 was observed in children diagnosed with severe iron deficiency anemia [22], and in patients with aplastic anemia; an increase in the expression of miR-144-3p and a decrease in the expression of miR-214 is associated with a more severe course of the disease and a low hemoglobin level [23, 24]. It can be assumed that miRNAs are involved in the regulation of not only the processes of maturation and differentiation of bone marrow stem cells, but also systemic and cellular iron homeostasis and T-lymphocyte activity. Therefore, it is likely that an imbalance of expressed miRNAs, associated with the occurrence of malignant processes, hypoxia and intoxication, can cause a disruption in the timely synthesis of erythrocytes and lead to the persistence and increase in the severity of anemia.

CONCLUSION

The search for specific markers of toxicity is relevant for early prediction of the developing severe consequences of chemotherapy as part of personalized medicine.

Determining the levels of let-7c-5p, miR-185-5p and miR-128-3p in tumor biopsy specimens of lymph nodes in patients with HL before polychemotherapy may make it possible to predict the risk of developing severe anemia, as a manifestation of hematologic toxicity of antitumor therapy, and improve algorithms of adjuvant therapy and thereby minimizing the development of side effects.

It is hoped that further research on the problem of chemotherapy-related organ toxicity will help improve the effectiveness of the specific therapy without the development of serious complications.

Research Funding. This work was financially supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 20-14-00074-P).

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

гемоглобина [23, 24]. Можно предположить, что миРНК участвуют в регуляции не только процессов созревания и дифференцировки стволовых клеток костного мозга, а также системного и клеточного гомеостаза железа и активности Т-лимфоцитов. Поэтому, вероятно, дисбаланс экспрессируемых миРНК, связанный с возникновением опухолевых процессов, гипоксии и интоксикации, может стать причиной нарушения своевременного синтеза эритроцитов и приводить к сохранению и нарастанию степени тяжести анемического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск специфических маркеров токсичности является актуальным для раннего прогнозирования развития тяжелых последствий проводимой ПХТ в рамках персонализированной медицины.

Определение уровней let-7c-5p, miРНК-185-5p и miРНК-128-3p в опухолевых биоптатах лимфа-

тических узлов у больных ЛХ до проведения программной ПХТ может дать возможность прогнозировать риск развития тяжелого анемического синдрома как проявления гематологической токсичности противоопухолевой терапии, скорректировать алгоритмы назначения сопроводительного лечения и тем самым минимизировать развитие побочных эффектов.

Следует надеяться, что дальнейшие исследования по проблеме органной токсичности химиотерапевтического воздействия помогут повысить эффективность специфической терапии без развития серьезных осложнений.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 20-14-00074-П).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: Ремедиум, 2021. 96 с.
2. Даниленко А.А. Отдаленные последствия лучевой и химиолучевой терапии первичных больных лимфомой Ходжкина: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2017.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко; Российское профессиональное общество онкогематологов; Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ; Национальное гематологическое общество. М.: Буки Веди, 2016. 324 с.
4. Huang Z., Wang M., Liu L. et al. Transcriptional repression of CYP3A4 by increased miR-200a-3p and miR-150-5p promotes steatosis *in vitro* // *Front. Genet.* 2019;10:484. DOI: 10.3389/fgene.2019.00484. PMID: 31191607. PMCID: PMC6546834.
5. Yu D., Green B., Tolleson W.H. et al. MicroRNA hsa-miR-29a-3p modulates CYP2C19 in human liver cells // *Biochem Pharmacol.* 2015;98(1):215-223. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.08.094. PMID: 26296572. PMCID: PMC5673105.
6. Yu D., Green B., Marrone A. et al. Suppression of CYP2C9 by microRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma // *Sci. Rep.* 2015;5:8534. DOI: 10.1038/srep08534. PMID: 25704921. PMCID: PMC4336941.
7. Singh D., Kashyap A., Pandey R.V., Saini K.S. Novel advances in cytochrome P450 research // *Drug Discov. Today.* 2011;16(17-18):793-799. DOI: 10.1016/j.drudis.2011.08.003. PMID: 21864709.
8. Pang B., Mao H., Wang J., Yang W. MiR-185-5p suppresses acute myeloid leukemia by inhibiting GPX1 // *Microvasc. Res.* 2022;140:104296. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104296. PMID: 34863990.

REFERENCES

1. Demina E.A. (2021). *Guidelines for Hodgkin Lymphoma Treatment*. Moscow: Remedium, 96 p. (In Russ.)
2. Danilenko A.A. Late side effects of radio- and chemoradiotherapy of primary patients with Hodgkin lymphoma: Cand. Sci. (Med.) thesis. Obninsk, 2017. (In Russ.)
3. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.) (2016). *Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative diseases* / Russian Oncohematology Society; Russian Medical Academy of Postgraduate Education; National Society of Hematology. Moscow, 324 p. (In Russ.)
4. Huang Z., Wang M., Liu L. et al. Transcriptional repression of CYP3A4 by increased miR-200a-3p and miR-150-5p promotes steatosis *in vitro*. *Front. Genet.* 2019;10:484. DOI: 10.3389/fgene.2019.00484. PMID: 31191607. PMCID: PMC6546834.
5. Yu D., Green B., Tolleson W.H. et al. MicroRNA hsa-miR-29a-3p modulates CYP2C19 in human liver cells. *Biochem. Pharmacol.* 2015;98(1):215-223. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.08.094. PMID: 26296572. PMCID: PMC5673105.
6. Yu D., Green B., Marrone A. et al. Suppression of CYP2C9 by microRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma. *Sci. Rep.* 2015;5:8534. DOI: 10.1038/srep08534. PMID: 25704921. PMCID: PMC4336941.
7. Singh D., Kashyap A., Pandey R.V., Saini K.S. Novel advances in cytochrome P450 research. *Drug Discov. Today.* 2011;16(17-18):793-799. DOI: 10.1016/j.drudis.2011.08.003. PMID: 21864709.
8. Pang B., Mao H., Wang J., Yang W. MiR-185-5p suppresses acute myeloid leukemia by inhibiting GPX1. *Microvasc. Res.* 2022;140:104296. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104296. PMID: 34863990.

9. Zhang W., Zhu Y., Chen J. et al. Mechanisms of miR-128-3p in inhibiting osteoblast differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stromal cells // *Mol. Med. Rep.* 2020;22(6):5041-5052. DOI: 10.3892/mmr.2020.11600. PMID: 33174052. PMCID: PMC7646956.
10. Umezu T., Tsuneyama K., Kanekura K. et al. Comprehensive analysis of liver and blood miRNA in precancerous conditions // *Sci. Rep.* 2020;10(1):21766. DOI: 10.1038/s41598-020-78500-1. PMID: 33303811. PMCID: PMC7728755.
11. Yan Z., Guo Y., Wang Y. et al. MicroRNA profiles of BMSCs induced into osteoblasts with osteoinductive medium // *Exp. Ther. Med.* 2018;15(3):2589-2596. DOI: 10.3892/etm.2018.5723. PMID: 29456662. PMCID: PMC5795604.
12. Di Lisio L., Sánchez-Beato M., Gómez-López G. et al. MicroRNA signatures in B-cell lymphomas // *Blood Cancer J.* 2012;2:e57.
13. Кобиллов О.Р. Обоснование и принципы коррекции гематологической токсичности полихимиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы) // *Вестник науки и образования.* 2019;17(71):6872. DOI: 10.24411/2312-8089-2019-11703.
14. Skoetz N., Will A., Monsef I. et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;5(5):CD007941. DOI: 10.1002/14651858.CD007941.pub3. PMID: 28541603; PMCID: PMC6481581.
15. Филатова Л.В., Плотникова А.А., Гершанович М.Л., Семиглазова Т.Ю. Эффективность и токсичность программ МОРП, АВВД, БЕАКОП-базовый у первичных больных с лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом // *Вопросы онкологии.* 2013;59(2):59-65.
16. Ono R., Yoshioka Y., Furukawa Y. et al. Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl₄ // *Toxicol. Rep.* 2020;7:685-692. DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.05.002. PMID: 32528856; PMCID: PMC7283084.
17. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402. PMID: 30123182. PMCID: PMC6085463.
18. Jang J.H., Lee T.J. The role of microRNAs in cell death pathways // *Yeungnam Univ. J. Med.* 2021;38(2):107-117. DOI: 10.12701/yujm.2020.00836. PMID: 33435638 PMCID: PMC8016624
19. Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D. et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(9):2999-3004. DOI: 10.1073/pnas.0307323101. PMID: 14973191. PMCID: PMC365734.
20. Navarro A., Gaya A., Martinez A. et al. MicroRNA expression profiling in classic Hodgkin lymphoma // *Blood.* 2008;111(5):2825-2832. DOI: 10.1182/blood-2007-06-096784. PMID: 18089852.
21. Paydas S., Acikalin A., Ergin M. et al. Micro-RNA (miRNA) profile in Hodgkin lymphoma: association between clinical and pathological variables // *Med.*
9. Zhang W., Zhu Y., Chen J. et al. Mechanisms of miR-128-3p in inhibiting osteoblast differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Mol. Med. Rep.* 2020;22(6):5041-5052. DOI: 10.3892/mmr.2020.11600. PMID: 33174052. PMCID: PMC7646956.
10. Umezu T., Tsuneyama K., Kanekura K. et al. Comprehensive analysis of liver and blood miRNA in precancerous conditions. *Sci. Rep.* 2020;10(1):21766. DOI: 10.1038/s41598-020-78500-1. PMID: 33303811. PMCID: PMC7728755.
11. Yan Z., Guo Y., Wang Y. et al. MicroRNA profiles of BMSCs induced into osteoblasts with osteoinductive medium. *Exp. Ther. Med.* 2018;15(3):2589-2596. DOI: 10.3892/etm.2018.5723. PMID: 29456662. PMCID: PMC5795604.
12. Di Lisio L., Sánchez-Beato M., Gómez-López G. et al. MicroRNA signatures in B-cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2012;2:e57.
13. Kobilov O.R. Substantiation and principles of correction of hematological toxicity of polychemotherapy of malignant tumors (review of literature). *Herald of Science and Education.* 2019;17(71):6872. DOI: 10.24411/2312-8089-2019-11703. (In Russ.)
14. Skoetz N., Will A., Monsef I. et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;5(5):CD007941. DOI: 10.1002/14651858.CD007941.pub3. PMID: 28541603; PMCID: PMC6481581.
15. Filatova L.V., Plotnikova A.A., Gershanovich M.L., Semiglazova T.Yu. The efficacy and toxicity of programs MOPP, ABVD, BEACOPP-baseline in primary Hodgkin's lymphoma patients with a poor prognosis. *Problems in Oncology.* 2013;59(2):59-65. (In Russ.)
16. Ono R., Yoshioka Y., Furukawa Y. et al. Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl₄. *Toxicol. Rep.* 2020;7:685-692. DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.05.002. PMID: 32528856; PMCID: PMC7283084.
17. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402. PMID: 30123182. PMCID: PMC6085463.
18. Jang J.H., Lee T.J. The role of microRNAs in cell death pathways. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2021;38(2):107-117. DOI: 10.12701/yujm.2020.00836. PMID: 33435638 PMCID: PMC8016624
19. Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D. et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(9):2999-3004. DOI: 10.1073/pnas.0307323101. PMID: 14973191. PMCID: PMC365734.
20. Navarro A., Gaya A., Martinez A. et al. MicroRNA expression profiling in classic Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;111(5):2825-2832. DOI: 10.1182/blood-2007-06-096784. PMID: 18089852.
21. Paydas S., Acikalin A., Ergin M. et al. Micro-RNA (miRNA) profile in Hodgkin lymphoma: association between clinical and pathological variables. *Med.*

- Oncol. 2016;33(4):34. DOI: 10.1007/s12032-016-0749-5. PMID: 26951445.
22. Özdemir Z.C., Düzenli Kar Y., Bör Ö. Whole blood miR-210, miR-122, miR-223 expression levels and their relationship with iron status parameters and hypercoagulability indices in children with iron deficiency anemia // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2021;43(3):e328-e335. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002127. PMID: 33710119.
 23. Li N., Liu L., Liu Y. et al. miR-144-3p suppresses osteogenic differentiation of BMSCs from patients with aplastic anemia through repression of TET2 // Mol. Ther. Nucleic. Acids. 2020;19:619-626. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.017. PMID: 31945725. PMCID: PMC6965517.
 24. Yu Z., Chen C., Xiao Y. et al. Abnormal miR-214/A20 expression might play a role in T cell activation in patients with aplastic anemia // Blood Sci. 2020;2(3):100-105. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000053. PMID: 35402824. PMCID: PMC8974947.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шебуняева Яна Юрьевна – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; врач-гематолог гематологического отделения с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Веряскина Юлия Андреевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук; научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия.

Титов Сергей Евгеньевич – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Войтко Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Жимулев Игорь Федорович – д-р биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной цитогенетики ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Yana Y. Shebunyaeva – Post-graduate student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Hematologist, Department of Hematology with Aseptic Wards, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Yulia A. Veryaskina – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Sergey E. Titov – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Maria S. Voytko – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Igor F. Zhimulev – Dr. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of Molecular Cytogenetics, Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.