

DOI: 10.33741/0435-1991.42.19

ЗМІНИ РІВНЯ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ- α ПРИ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНОМУ СИНДРОМІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ

Стародуб Г. С., Басова О. В.,
Горіянова Н. В., Третяк Н. М.

*ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київ, Україна*

Резюме

Вступ. У зв'язку з гетерогенністю природи мієлодиспластичного синдрому (МДС) тривалість життя і частота трансформації в гостру лейкемію (ГМЛ) у пацієнтів з різними підтипами МДС відрізняється. Це стало поштовхом для дослідження не тільки факторів, які зумовлюють тривалість загального виживання цих хворих, але й виявлення чинників, що впливають на процеси трансформації хвороби в ГМЛ. Однак, незважаючи на тривале дослідження та значні доробки науковців, причини виникнення хвороби та фактори, що сприяють її прогресуванню, на сьогодні до кінця не з'ясовані. Тому дана проблема потребує перманентного дослідження і залишається актуальною в сучасній гематології.

Мета. Вивчення рівня експресії фактору некрозу пухлини- α (TNF- α) в сироватці крові хворих на МДС РАНБ I в залежності від відповіді на терапію леналідомідом.

Матеріали і методи. Обстежено 39 хворих на МДС РАНБ I групи низького та проміжного ризику (за шкалою IPSS) лікованих леналідомідом, серед котрих було 17 (43,9%) жінок і 22 (56,4%) чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 76 (коливання від 56 до 78 років). Діагноз встановлювався за критеріями ФАБ класифікації (з урахуванням змін, запропонованих ВООЗ у 2008 р.) на підставі клінічного обстеження, результатів дослідження зразків периферичної крові та аспірату кісткового мозку (КМ), трепанобіоптату КМ, цитогенетичного, імунофенотипового дослідження клітин КМ та на підставі виключення інших захворювань.

Результати. Аналіз даних обстежених 39 хворих свідчить про наявність взаємозв'язку між рівнями експресії TNF- α та відповіддю на терапію хворих на МДС РАНБ I.

Висновки. Проведене дослідження свідчить про наявність взаємозв'язку між вмістом TNF- α в сироватці крові та відповіддю на терапію хворих на МДС РАНБ I, які отримували лікування леналідомідом. Результати дослідження дають підставу для подальшого пошуку нових ланок патогенезу МДС.

Ключові слова: мієлодиспластичний синдром, цитокіни, TNF- α , бласти, кістковий мозок.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

CHANGES IN THE LEVEL OF TUMOR NECROSE FACTOR- α IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME DEPENDING ON THE RESPONSE TO TREATMENT

Starodub H. S., Basova O. V.,
Goryainova N. V., Tretiak N. M.

SI "Institute of Haematology and Transfusiology of NANS of the Ukraine",
Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Due to the heterogeneity of the nature of myelodysplastic syndrome (MDS), the life expectancy and frequency of transformation into acute leukemia (AML) in patients with different subtypes of MDS is different. This became the impetus for the study of not only the factors that determine the length of overall survival of these patients, but also the identification of factors that influence the processes of transformation of the disease into AML. However, despite long-term research and significant improvements by scientists, the causes of the disease and the factors contributing to its progression are still not fully understood. Therefore, this problem requires permanent research and remains relevant in modern hematology.

Aim. Study of the expression level of tumor necrose factor- α (TNF- α) in blood serum of patients with MDS RANB I depending on the response to lenalidomide therapy.

Materials and methods. 39 patients with MDS RANB I of low and intermediate risk (according to the IPSS scale) treated with lenalidomide were examined, among whom there were 17 (43.9%) women and 22 (56.4%) men. The average age of the patients was 76 (range from 56 to 78). The diagnosis was established according to the criteria of the FAB classification (taking into account the changes proposed by the WHO in 2008) on the basis of clinical examination, the results of the examination of samples of peripheral blood and bone marrow aspirate (BM), trepanobiopate of BM, cytogenetic, immunophenotypic research of CM cells and on the basis of the exclusion of other diseases.

Results. The analysis of the data of 39 examined patients shows the presence of a relationship between the levels of TNF- α expression and the response to therapy in patients with MDS of RAEB I.

Conclusions. The conducted study can indicate the existence of a relationship between the content of TNF- α in blood serum and the response to therapy of patients with MDS who received treatment with lenalidomide. The results of the study provide a basis for the further search for new links in the pathogenesis of MDS.

Keywords: myelodysplastic syndrome, cytokines, TNF- α , blasts, bone marrow.

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Мієлодиспластичний синдром (МДС) є клональним захворюванням із залученням до патогенезу гемопоетичних стовбурових клітин та характеризується неефективним гемопоезом і високою вірогідністю розвитку гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ). У зв'язку з гетерогенністю природи МДС тривалість життя і частота трансформації в ГМЛ у пацієнтів з різними підтипами МДС відрізняється. Це стало поштовхом для дослідження не тільки факторів, які зумовлюють тривалість загального виживання даних хворих, але й виявлення чинників, що впливають на процеси трансформації хвороби в ГМЛ.

За міжнародною прогностичною системою оцінки IPSS залежно від ступеня цитопенії та злоякісного потенціалу МДС можна розділити на прогностичні варіанти низького або високого ризику. При МДС низького ризику гіперклітинність кісткового мозку та периферична цитопенія зазвичай спостерігаються внаслідок підвищеного апоптозу у стовбурових клітинах-попередниках. Вочевидь зниження апоптозу спостерігається при прогресуванні МДС до високого ризику, що часто супроводжується збільшенням мієлобластів.

В літературі описані нові аспекти дослідження МДС, які стосуються не лише характеристики патологічних клонів, але й їх взаємодії з організмом через певні ланки імунної системи, і з часом можуть бути використані для прогнозування перебігу та вибору лікувальної тактики при окремих підтипах хвороби. Обговорюється взаємозв'язок певних цитокінів із тривалістю безпідійного виживання при МДС [1–7].

В останні роки багато уваги приділяється участі в патогенезі МДС проапоптичних та запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), IFN- γ , IL-1 та інші. Проведеними дослідженнями встановлено, що рівень даних цитокінів підвищений у хворих на МДС порівняно зі зразками здорових донорів [8–14]. Водночас акцентовано увагу на участі в патогенезі імунорегуляторних цитокінів зокрема TNF- α , IFN- γ [15] у процесах апоптозу в КМ при МДС. Вважається, що високий сироватковий рівень TNF- α значно вкорочує час до лейкемічної трансформації. Цитопенія при МДС може бути другорядним ефектом, спричиненим протипухлинними механізмами, котрі індукують апоптоз клональних клітин для підтримки стабільного статусу захворювання [16]. Рівні

проапоптичних цитокінів можуть бути значно підвищеними або зниженими при різних типах МДС [4, 7]. Окремими дослідженнями встановлено, що у пацієнтів з МДС рівень TNF- α у сироватці, а також експресія TNF- α у кістковому мозку підвищені. Показано, що прогресування МДС до ГМЛ корелює зі зміною експресії адапторних молекул, підвищеною активністю антиапоптотичних молекул Bcl-2 та з рівнем TNF- α [15, 16].

Відомо, що TNF- α стимулює проліферацію клітин які діляться, зумовлюючи гіпоцелюлярність або індукуючи апоптоз зрілих клітин, що призводить до панцитопенії [14–16]. Незважаючи на досягнення у вивченні патогенезу МДС, роль цитокінів, зокрема TNF- α у розвитку даної патології залишається остаточно не з'ясованою. Отже, єдиної наукової думки з приводу динаміки експресії проапоптичних цитокінів у різних підтипах МДС і, особливо, зміни концентрації даних цитокінів в залежності від відповіді на лікування на теперішній час не сформовано. Вищезазначене зумовлює необхідність подальшого вивчення ролі цитокінів у патогенезі МДС та обґрунтовує мету дослідження.

Метою даного дослідження було вивчення рівня експресії TNF- α в сироватці крові хворих на МДС РАНБ І в залежності від відповіді на терапію леналідомідом.

Матеріали і методи

У дослідження увійшло 39 хворих на МДС РАНБ І групи низького та проміжного ризику (за шкалою IPSS) котрі отримували лікування леналідомідом, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань системи крові та консультативній поліклініці ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», серед котрих було 17 (43,9%) жінок і 22 (56,4%) чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 76 років (медіана віку від 56 до 78 років). Діагноз встановлювався за критеріями ФАБ класифікації [17] (з урахуванням змін, запропонованих ВООЗ у 2008 р.) на підставі клінічного обстеження, результатів дослідження зразків периферичної крові та аспірату кісткового мозку (КМ), трепанобіоптату КМ, цитогенетичного, імунофенотипового дослідження клітин КМ та на підставі виключення інших захворювань. Показники периферичної крові (рівень гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів) визначали автоматично на гематологічному аналізаторі Cell Dyn Rubi. Морфологічна характеристика клітин КМ (зокрема ознаки дизгемопоезу трьох паростків кровотворення) та підрахунок кількості бластів у КМ проводили ручним методом за допомогою світлового мікроскопу.

Функціональний статус за ECOG (східна об'єднана група онкологів) у всіх хворих на МДС РАНБ І, котрі були включені в дослідження відповідав ECOG I та ECOG II: ECOG I мали 15 (38,4%) ECOG II-24 (61,5%) особи.

Показами до призначення лікування імуномодуючим препаратом (леналідомід) були: рівень сироваткового еритропоєтину (ЕПО) вищий 500 МО/мл або відсутність відповіді на терапію ЕПО при рівні сироваткового ЕПО менше 500 МО/мл, вік хворих старший за 65 років, відсоток бластів у КМ вищий 5%, гіперклітинний КМ, симптоматичні анемія та/або тромбоцитопенія, або нейтропенія.

Пацієнти отримували леналідомід зі стандартної стартової дози 10 мг на добу протягом 21 дня з перервою на 7 днів кожні 28 днів, хворі з коморбідністю – 5 мг на добу в аналогічному режимі. Ініціальну терапію розпочинали за кількості тромбоцитів більше $50 \times 10^9/\text{л}$, та нейтрофілів більше $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Корекцію дози леналідоміду або перерву у лікуванні проводили з урахуванням гематологічної токсичності. При необхідності дозу препарату редукували до 5 або 2,5 мг в залежності від показників лейкоцитів та тромбоцитів відповідно до рекомендацій з лікування МДС. Відповідь на терапію оцінювали після 3–6 курсів лікування за критеріями Міжнародної робочої групи (IWG) 2006 р. перегляду. При отриманні повної або часткової ремісії дозу леналідоміду знижували до мінімальної, що здатна підтримувати ремісію.

Тривалість захворювання на МДС РАНБ І на момент включення в дослідження варіювала від 4 до 35 місяців.

Визначення TNF- α у сироватці крові хворих проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів за допомогою імуноферментного аналізатора «Multiscan EX» при довжині хвилі 430 нм. до та після оцінювання відповіді на лікування. Контролем була плазма здорових донорів.

Для статистичної обробки отриманих даних використано тест Стюдента. Цифрові дані аналізували за допомогою програмного забезпечення пакету Statistica 10.0 (StatSoft, США), MedCalc 12.5.00 (MedCalc Software, Ostend, Бельгія) та за допомогою програми «Excel» з пакету «Microsoft Office 2010».

Результати та їх обговорення

Загальної позитивної відповіді (повну та часткову ремісію і ремісію КМ) у хворих на МДС РАНБ І, котрим проводилось лікування леналі-

домідом, досягнуто у 8 (20,5%) пацієнтів. Досягнення позитивної відповіді (повна та часткова ремісія та ремісія КМ)) характеризувалося зростанням кількості еритроцитів у ПК в $1,8 ((2,2 \pm 0,9) \times 10^{12}/\text{л})$ до лікування та $(4,05 \pm 2,5) \times 10^{12}/\text{л})$ після терапії ($p \leq 0,05$), підвищенням вмісту гемоглобіну (Hb) 1,6 разів ($(73,4 \pm 10,9)$ г/л до та $(120,0 \pm 19,3)$ г/л після лікування) ($p \leq 0,05$), та збільшення рівня тромбоцитів в 1,6 разів порівняно з ініціальними показниками ($(63,5 \pm 10,2) \times 10^9/\text{л}$ до та $(102,7 \pm 21,7) \times 10^9/\text{л}$ після лікування) ($p \leq 0,05$). Бластні клітини в лейкограмі не виявлялись. Відсоток бластних клітин у КМ хворих з позитивною відповіддю знижувався в 1,6 рази в порівнянні з до терапевтичним періодом $((8,5 \pm 2,7)\%)$ до, та $(5,3 \pm 1,4)\%$ після лікування) ($p \leq 0,05$). Водночас в групі з позитивною відповіддю на лікування леналідомідом спостерігалось зменшення експресії TNF- α в 1,3 раза в порівнянні з ініціальним періодом $((10,3 \pm 3,5)$ пг/мл до терапії та $(8,3 \pm 2,8)$ пг/мл після) ($p \leq 0,05$).

Покращився функціональний статус хворих за шкалою ECOG у 10 пацієнтів. Трансфузійна залежність зникла у всіх хворих.

У групі хворих $n=19$ (48,7%) на МДС РАНБ I, що досягла стабілізації патологічного процесу в результаті проведеного лікування леналідомідом спостерігалось зростання кількості еритроцитів в 1,1 рази: $(3 ((2,2 \pm 0,9) \leq 10^{12}/\text{л}$ до лікування до $(2,7 \pm 1,5) \leq 10^{12}/\text{л}$ після терапії) ($p > 0,05$), підвищення концентрації Hb в 1,4 рази з $(73,4 \pm 10,9)$ г/л до лікування та $(79,4 \pm 10,2)$ 10 г/л після терапії. Вміст тромбоцитів не підвищувався та залишався на дотерапевтичному рівні. Відсоток бластних клітин у КМ залишався вище нормальних показників і становив $(7,5 \pm 0,5)\%$. Концентрація TNF- α в сироватці крові залишалась на ініціальному рівні $((10,9 \pm 0,5)$ пг/мл до та $(9,8 \pm 0,3)$ пг/мл після лікування) ($p > 0,05$). Загальний стан дещо покращився але трансфузійна залежність залишалася у 16 (84,2%) хворих цієї групи.

В групі хворих на МДС РАНБ I, що не відповіли на лікування та відбулась прогресія захворювання в МДС РАНБ II $n=12$ (30,7%) спостерігалось збереження анемії, тромбоцитопенії, в лейкограмі були зафіксовані бластні клітини 0,5–1,5%. Кількість бластних клітин у КМ зросла в 1,6 рази $((8,5 \pm 2,7)\%$ до та $(14,2 \pm 3,9)\%$ після лікування), що свідчить про прогресування захворювання. Концентрація TNF- α зросла в 1,2 раза порівняно з дотерапевтичним показником $((10,9 \pm 0,5)$ пг/мл до та $(13,1 \pm 1,8)$ пг/мл після) ($p > 0,05$). Загально клінічний стан погіршився у 9 (75%) хворих. У всіх пацієнтів загально клінічний стан погіршився, поглибилась трансфузійна залежність.

Отже, Проведене дослідження свідчить про наявність взаємозв'язку між вмістом TNF- α в сироватці крові та відповіддю на терапію хворих на МДС РАНБ І, які отримували лікування леналідомідом. Результати дослідження дають підставу для подальшого пошуку нових ланок патогенезу МДС.

Література

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544
2. Muto, T.; Walker, C.S.; Choi, K.; Hueneman, K.; Smith, M.A.; Gul, Z.; Garcia-Manero, G.; Ma, A.; Zheng, Y.; Starczynowski, D.T. Adaptive response to inflammation contributes to sustained myelopoiesis and confers a competitive advantage in myelodysplastic syndrome HSCs. *Nat. Immunol.* 2020, 21, 535–545. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Hormaechea-Agulla, D.; Matatall, K.A.; Le, D.T.; Kain, B.; Long, X.; Kus, P.; Jaksik, R.; Challen, G.A.; Kimmel, M.; King, K.Y. Chronic infection drives Dnmt3a-loss-of-function clonal hematopoiesis via IFN γ signaling. *Cell Stem Cell* 2021, 28, 1428–1442.e6. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Kubasch, A.S.; Fenaux, P.; Platzbecker, U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. *Blood Adv.* 2021, 5, 1565–1575. [Google Scholar] [CrossRef]
5. Guo HM, Ni J, Zheng MJ, et al. Expression of T lymphocytes and related cytokines of patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui* 2018;53:1072–5.
6. Fenaux, P.; Haase, D.; Santini, V.; Sanz, G.F.; Platzbecker, U.; Mey, U. Myelodysplastic syndromes: ESMO

References

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544
2. Muto, T.; Walker, C.S.; Choi, K.; Hueneman, K.; Smith, M.A.; Gul, Z.; Garcia-Manero, G.; Ma, A.; Zheng, Y.; Starczynowski, D.T. Adaptive response to inflammation contributes to sustained myelopoiesis and confers a competitive advantage in myelodysplastic syndrome HSCs. *Nat. Immunol.* 2020, 21, 535–545. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Hormaechea-Agulla, D.; Matatall, K.A.; Le, D.T.; Kain, B.; Long, X.; Kus, P.; Jaksik, R.; Challen, G.A.; Kimmel, M.; King, K.Y. Chronic infection drives Dnmt3a-loss-of-function clonal hematopoiesis via IFN γ signaling. *Cell Stem Cell* 2021, 28, 1428–1442.e6. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Kubasch, A.S.; Fenaux, P.; Platzbecker, U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. *Blood Adv.* 2021, 5, 1565–1575. [Google Scholar] [CrossRef]
5. Guo HM, Ni J, Zheng MJ, et al. Expression of T lymphocytes and related cytokines of patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui* 2018;53:1072–5.
6. Fenaux, P.; Haase, D.; Santini, V.; Sanz, G.F.; Platzbecker, U.; Mey, U. Myelodysplastic syndromes: ESMO

- Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021, 32, 142–156. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
7. Angelucci, E.; Li, J.; Greenberg, P.; Wu, D.; Hou, M.; Figueroa, E.H.M.; Guadalupe Rodriguez, M.; Dong, X.; Ghosh, J.; Izquiero, M.; et al. TELESTO Study Investigators Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients with Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2020, 172, 513–522. [Google Scholar] [CrossRef]
8. Steensma, D.P.; Fenaux, P.; Van Eygen, K.; Raza, A.; Santini, V.; Germing, U.; Font, P.; Diez-Campelo, M.; Thepot, S.; Vellenga, E.; et al. Imetelstat Achieves Meaningful and Durable Transfusion Independence in High Transfusion-Burden Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in a Phase II Study. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 48–56. [Google Scholar] [CrossRef]
9. Santini V.; Fenaux, P.; Van Eygen, K.; Raza, A.; Germing, U.; Font, P.; Diez-Campelo, M.; Thepot, S.; Vellenga, E.; Patnaik, M.M.; et al. On-Target Activity of Imetelstat Correlates with Clinical Benefits, Including Overall Survival (OS), in Heavily Transfused Non-Del(5q) Lower Risk MDS (LR-MDS) Relapsed/Refractory (R/R) to Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs). *Blood* 2021, 138, 2598. [Google Scholar] [CrossRef]
10. Henry D.H.; Glaspy, J.; Harrup R.; Mittelman M.; Zhou A.; Carraway, H.E.; Bradley, C.; Saha, G.; Modelska, K.; Bartels, P.; et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome: Open-label, dose-selection, lead-in stage of a phase 3 study. *Am. J. Hematol.* Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021, 32, 142–156. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
7. Angelucci, E.; Li, J.; Greenberg, P.; Wu, D.; Hou, M.; Figueroa, E.H.M.; Guadalupe Rodriguez, M.; Dong, X.; Ghosh, J.; Izquiero, M.; et al. TELESTO Study Investigators Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients with Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2020, 172, 513–522. [Google Scholar] [CrossRef]
8. Steensma, D.P.; Fenaux, P.; Van Eygen, K.; Raza, A.; Santini, V.; Germing, U.; Font, P.; Diez-Campelo, M.; Thepot, S.; Vellenga, E.; et al. Imetelstat Achieves Meaningful and Durable Transfusion Independence in High Transfusion-Burden Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in a Phase II Study. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 48–56. [Google Scholar] [CrossRef]
9. Santini V.; Fenaux, P.; Van Eygen, K.; Raza, A.; Germing, U.; Font, P.; Diez-Campelo, M.; Thepot, S.; Vellenga, E.; Patnaik, M.M.; et al. On-Target Activity of Imetelstat Correlates with Clinical Benefits, Including Overall Survival (OS), in Heavily Transfused Non-Del(5q) Lower Risk MDS (LR-MDS) Relapsed/Refractory (R/R) to Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs). *Blood* 2021, 138, 2598. [Google Scholar] [CrossRef]
10. Henry D.H.; Glaspy, J.; Harrup R.; Mittelman M.; Zhou A.; Carraway, H.E.; Bradley, C.; Saha, G.; Modelska, K.; Bartels, P.; et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome: Open-label, dose-selection, lead-in stage of a phase 3 study. *Am. J. Hematol.*

- 2021, 92, 174–184. [Google Scholar] [CrossRef]
11. Patnaik M.M.; Santini V. Targeting ineffective hematopoiesis in myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 2021, 97, 171–173. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 12. Levine A, Shamir R, Wine E, et al. TNF promoter polymorphisms and modulation of growth retardation and disease severity in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100; 1598–604. [PubMed] [Google Scholar]
 13. Fehrenbacher N, Gyrð-Hansen M, Poulsen B, et al. Sensitization to the lysosomal cell death pathway upon immortalization and transformation. *Cancer Res* 2004;64;5301-10. [PubMed] [Google Scholar]
 14. Naredi PL, Lindnér PG, Holmberg SB, et al. The effects of tumour necrosis factor alpha on the vascular bed and blood flow in an experimental rat hepatoma. *Int J Cancer* 1993;54;645-9. [PubMed] [Google Scholar]
 15. Vujanovic NL. Role of TNF family ligands in antitumor activity of natural killer cells. *Int Rev Immunol* 2001;20; 415–37. [PubMed] [Google Scholar]
 16. Tselepis C, Perry I, Dawson C, et al. Tumour necrosis factor-alpha in Barrett's oesophagus: a potential novel mechanism of action. *Oncogene* 2002;21;6071-81. [PubMed] [Google Scholar]
 17. Delacretaz F., Schmidt P.M., Piquet D., et al. Histopathology of myelodysplastic syndromes: The FAB classification (proposals) applied to the bone marrow biopsy *Am J Clin Pathol*, 87 (1987), p. 180
- 2021, 92, 174–184. [Google Scholar] [CrossRef]
11. Patnaik M.M.; Santini V. Targeting ineffective hematopoiesis in myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 2021, 97, 171–173. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 12. Levine A, Shamir R, Wine E, et al. TNF promoter polymorphisms and modulation of growth retardation and disease severity in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100; 1598–604. [PubMed] [Google Scholar]
 13. Fehrenbacher N, Gyrð-Hansen M, Poulsen B, et al. Sensitization to the lysosomal cell death pathway upon immortalization and transformation. *Cancer Res* 2004;64;5301-10. [PubMed] [Google Scholar]
 14. Naredi PL, Lindnér PG, Holmberg SB, et al. The effects of tumour necrosis factor alpha on the vascular bed and blood flow in an experimental rat hepatoma. *Int J Cancer* 1993;54;645-9. [PubMed] [Google Scholar]
 15. Vujanovic NL. Role of TNF family ligands in antitumor activity of natural killer cells. *Int Rev Immunol* 2001;20; 415–37. [PubMed] [Google Scholar]
 16. Tselepis C, Perry I, Dawson C, et al. Tumour necrosis factor-alpha in Barrett's oesophagus: a potential novel mechanism of action. *Oncogene* 2002;21;6071-81. [PubMed] [Google Scholar]
 17. Delacretaz F., Schmidt P.M., Piquet D., et al. Histopathology of myelodysplastic syndromes: The FAB classification (proposals) applied to the bone marrow biopsy *Am J Clin Pathol*, 87 (1987), p. 180

Стаття надійшла 20.03.2023 р.
Контакти: gal.starodub@gmail.com