

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.22.1.2026.1973>Стародуб Г.С.<sup>1</sup> , Третяк Н.М.<sup>1</sup> , Горяїнова Н.В.<sup>1</sup> , Білько Н.М.<sup>2</sup> <sup>1</sup>ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ, Україна

## Прогнозування відповіді на імунomodуючу терапію як елемент стратегії запобігання невідкладним станам при мієлодиспластичному синдромі

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2026;22(1):2-7. doi: 10.22141/2224-0586.22.1.2026.1973

**Резюме. Актуальність.** Одним із ключових патогенетичних механізмів при мієлодиспластичному синдромі (МДС) є порушення мікрооточення гемопоетичної стовбурової клітини, що супроводжується змінами в секретії прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ). З огляду на імунозапальну природу патогенезу МДС застосування імунomodуючих препаратів, зокрема леналідоміду, показало клінічну ефективність у пацієнтів з низьким ризиком. **Мета:** оцінити клініко-гематологічний стан і колонієутворювальну активність клітин кісткового мозку у хворих на мієлодиспластичний синдром з рефрактерною анемією з надлишком бластів I (МДС РАНБ I) залежно від концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці крові. **Матеріали та методи.** Обстежено 27 пацієнтів, які отримували леналідомід. Рівень TNF- $\alpha$  у сироватці визначали за допомогою твердофазного імунферментного аналізу (ELISA) із застосуванням наборів стандартного виробництва. Аналіз проводили на імунферментному аналізаторі Multiscan EX ( $\lambda = 430$  нм). Контролем слугувала плазма здорових донорів. **Результати.** Встановлено, що зниження TNF- $\alpha$  супроводжується клінічним поліпшенням, зростанням еритропоезу і підвищенням колонієутворення *in vitro*. Концентрація TNF- $\alpha$  у сироватці крові вірогідно знижується в пацієнтів з МДС РАНБ I при досягненні повної або часткової відповіді на терапію леналідомідом. Рівень TNF- $\alpha$  демонструє високу прогностичну точність (AUC = 1,00) для диференціації відповіді на лікування. Функціональна активність клітин-попередників (КУО-ГМ) і рівень CD34+/CD117+ у кістковому мозку мають обернену залежність від TNF- $\alpha$ . Показово, що в групі хворих на МДС РАНБ I, які не відповіли на терапію леналідомідом, було констатовано погіршення загального стану внаслідок поглиблення анемії, що можна оцінювати як клінічну ситуацію для корекції терапевтичного маршруту з метою запобігання невідкладним станам. **Висновки.** Отримані результати підтверджують доцільність включення TNF- $\alpha$  та колонієутворення до комплексу діагностичних маркерів для стратифікації ризику і прогнозування перебігу МДС.

**Ключові слова:** мієлодиспластичний синдром; TNF- $\alpha$ ; колонієутворення; леналідомід; гемопоез

### Вступ

Мієлодиспластичний синдром (МДС) — це гетерогенна група клональних захворювань кровотворної системи, що характеризуються неефективним гемопоезом, дизгемопоезом, анемією, тромбоцитопенією, цитогенетичними порушеннями й ризиком трансформації в гостру мієлоїдну лейкемію [1, 2]. Одним із ключових патогенетичних механізмів при МДС є порушення мі-

крооточення гемопоетичної стовбурової клітини, що супроводжується змінами в секретії прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) [3, 4].

TNF- $\alpha$  є центральним медіатором хронічного запалення й імунної дисрегуляції. Його підвищена експресія індукує апоптоз стовбурових клітин кісткового мозку (КМ), пригнічує колонієутворення і сприяє прогресу-



© 2026. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Стародуб Галина Сергіївна, кандидат медичних наук, лікар-гематолог, старший науковий співробітник, відділення захворювань системи крові, Інститут гематології та трансфузіології, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: gal.starodub@gmail.com  
For correspondence: Halyna S. Starodub, PhD in Medicine, Hematologist, Senior Research Fellow, Department of Blood Diseases, Institute of Hematology and Transfusiology, National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Yuriy Ilenko st., 53, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: gal.starodub@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

ванню захворювання [5, 6]. TNF- $\alpha$  також пов'язують із пригніченням еритропоєтину і розвитком анемії у хворих на МДС [7]. Отже, концентрація TNF- $\alpha$  у пацієнтів з МДС розглядається як потенційний біомаркер активності захворювання, ефективності терапії та прогнозу клінічного перебігу.

Іншим важливим індикатором стану гемопоєзу є колонієутворювальна здатність клітин-попередників кісткового мозку. Аналіз кількості колонієутворюючих одиниць гранулоцитів-макрофагів (КУО-ГМ) і кластероутворюючих одиниць (КЛУО) *in vitro* дозволяє оцінити функціональну активність гемопоетичних клітин і їхню здатність до проліферації та диференціації в умовах культивування [6].

З огляду на імунозапальну природу патогенезу МДС застосування імуномодуючих препаратів, зокрема леналідоміду, показало клінічну ефективність у пацієнтів із низьким ризиком, особливо за наявності делеції 5q [5, 6]. Леналідомід реалізує свою дію як шляхом прямого впливу на гемопоетичні клітини, так і через модуляцію імунного мікрооточення, включно зі зниженням продукції прозапальних цитокінів [4, 5, 8] (рис. 1).

У цьому дослідженні проаналізовано зв'язок між рівнем TNF- $\alpha$  у сироватці крові, функціональною активністю гемопоетичних клітин і клініко-гематологічними показниками у хворих на мієлодиспластичний синдром з рефрактерною анемією з надлишком бластів I (МДС РАНБ I), які отримували лікування імуномодуючим препаратом леналідомід. **Метою роботи** було встановлення прогностичної цінності TNF- $\alpha$  і показників колонієутворення для стратифікації пацієнтів і моніторингу ефективності терапії, зокрема її впливу на клінічний перебіг анемічного синдрому, для можливого запобігання невідкладним станам [1, 5, 6, 9].

## Матеріали та методи

У дослідження було включено 27 пацієнтів з МДС РАНБ I низького та проміжного ризику за шкалою IPSS, які перебували під спостереженням у відділенні захворювань системи крові та консультативній поліклініці ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Серед обстежених — 12 жінок (44,4 %) і 15 чоловіків (55,6 %). Середній вік пацієнтів становив 78 років (діапазон: 58–81 рік).

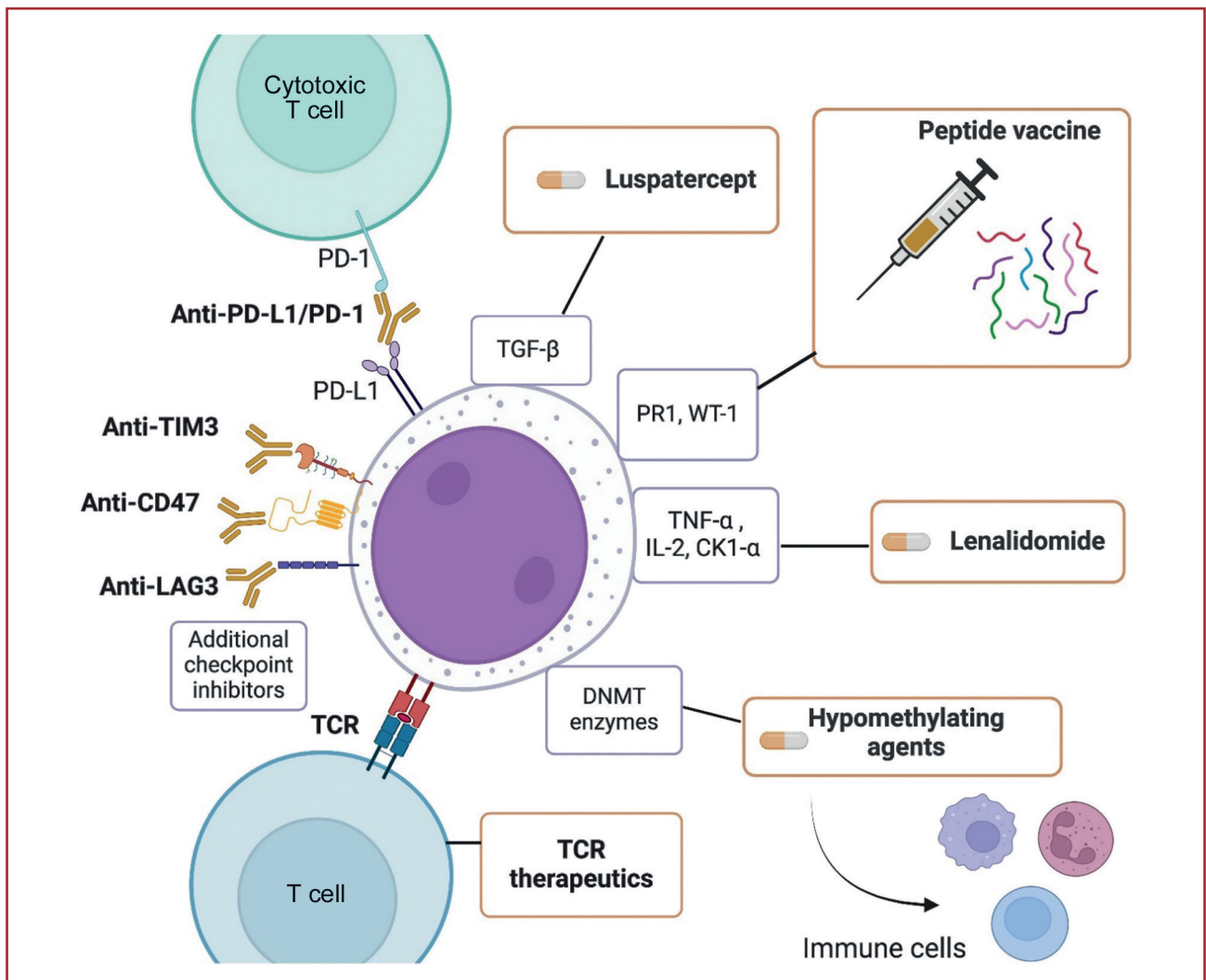
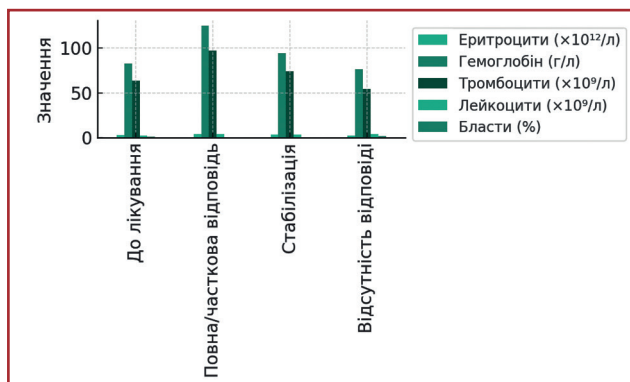
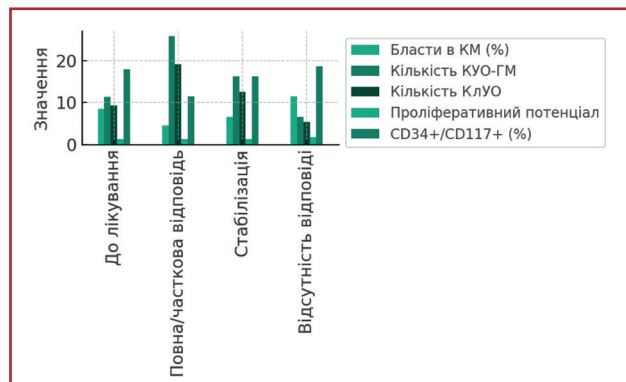


Рисунок 1. Лікування мієлодиспластичного синдрому препаратами з імуномодуючою дією [8]



**Рисунок 2.** Показники периферичної крові у хворих на МДС РАНБ I з різною відповіддю на лікування леналідомідом



**Рисунок 3.** Функціональна активність клітин кісткового мозку залежно від відповіді на терапію

Діагноз МДС встановлювався згідно з критеріями ФАБ-класифікації з урахуванням модифікацій ВООЗ (2008) на основі даних клінічного обстеження і морфології периферичної крові й кісткового мозку. Оцінка функціонального статусу за шкалою ECOG: 15 пацієнтів (51,7 %) мали статус ECOG I, 14 (48,3 %) — ECOG II. Тривалість захворювання на момент включення в дослідження варіювала від 6 до 39 місяців.

#### Критерії призначення леналідоміду:

- рівень еритропоєтину в сироватці  $> 500$  МО/мл, за відсутності відповіді на терапію еритропоєтином —  $< 500$  МО/мл;
- вік  $> 65$  років;
- гіперклітинний кістковий мозок;
- бластоз  $> 5\%$  у кістковому мозку;
- наявність цитопеній (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія).

#### Схема лікування

Пацієнти отримували леналідомід у стартовій дозі 10 мг/добу протягом 21 дня з 7-денною перервою (28-денні цикли). За наявності тяжкої супутньої патології доза знижувалась до 5 мг/добу. Ініціація терапії проводилась при кількості тромбоцитів  $> 50 \times 10^9/л$  і нейтрофілів  $> 0,5 \times 10^9/л$ .

Корекція дози проводилась залежно від рівня гематологічної токсичності: препарат редукували до 7 або 2,5 мг згідно з настановами щодо лікування МДС. Відповідь на терапію оцінювали після 3–6 курсів відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи IWG (перегляд 2006 року). При досягненні часткової/повної ремісії доза знижувалась до мінімальної ефективної.

#### Культивування клітин *in vitro*

Клітини кісткового мозку культивували в напіврідкому середовищі на базі DMEM з додаванням:

- 20% фетальної сироватки FBS (Sigma, США);
- 1% антибіотиків (пеніцилін/стрептоміцин);
- L-глутаміну (Sigma);
- 50 нг/мл GM-CSF (PeproTech, США);
- 3,3% агару (Difco, США).

Інкубація тривала 14 днів при температурі  $+37\text{ }^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  та абсолютній вологості. Колонії аналізували за допомогою інвертованого мікроскопа Olympus SK-2 (Японія), забарвлення проводилося за Паппенгеймом.

#### Визначення рівня TNF- $\alpha$

Рівень TNF- $\alpha$  в сироватці визначали за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) із застосуванням наборів стандартного виробництва. Аналіз проводили на імуоферментному аналізаторі Multiscan EX ( $\lambda = 430$  нм). Контролем слугувала плазма здорових донорів.

#### Статистична обробка

Обробку результатів здійснювали із застосуванням: — t-критерію Стьюдента; — програмного забезпечення Statistica 10.0 (Statsoft, США), MedCalc 12.5.00 (MedCalc Software, Бельгія) і Microsoft Excel.

Значущими вважали відмінності при  $p \leq 0,05$ .

#### Результати та обговорення

У результаті проведеного лікування повної/часткової відповіді й морфологічної відповіді в кістковому мозку після терапії леналідомідом досягли 5 пацієнтів (18,5 %) з МДС РАНБ I. Це супроводжувалося збільшенням кількості еритроцитів у периферичній крові в 1,5 раза ( $2,75 \pm 0,50 \times 10^{12}/л$  до лікування і  $4,25 \pm 0,40 \times 10^{12}/л$  після лікування), підвищенням вмісту гемоглобіну (Hb) у 1,5 раза ( $83,9 \pm 6,3$  г/л до лікування і  $125,0 \pm 7,3$  г/л після курсу лікування) ( $p \leq 0,05$ ), збільшенням кількості тромбоцитів після лікування в 1,5 раза ( $p \leq 0,04$ ), зниженням бластних клітин у кістковому мозку в 1,5 раза й відсутністю бластів у периферичній крові (рис. 2).

Відсоток бластних клітин у КМ після курсу лікування знизився в 1,5 раза, що відповідає нормі. Бластні клітини в периферичній крові не виявлялися.

Вміст субстратних клітин CD34+/CD117+ у КМ знизився в 1,5 раза ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 3).

Концентрація TNF- $\alpha$  в сироватці крові в групі хворих на МДС РАНБ I, які досягли повної/часткової від-

повіді після курсу лікування леналідомідом, знизилась у 1,7 раза —  $10,9 \pm 0,5$  пг/мл на момент встановлення діагнозу і  $6,3 \pm 0,4$  пг/мл після лікування ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 4).

Загальний стан хворих покращився, зникла трансфузійна залежність.

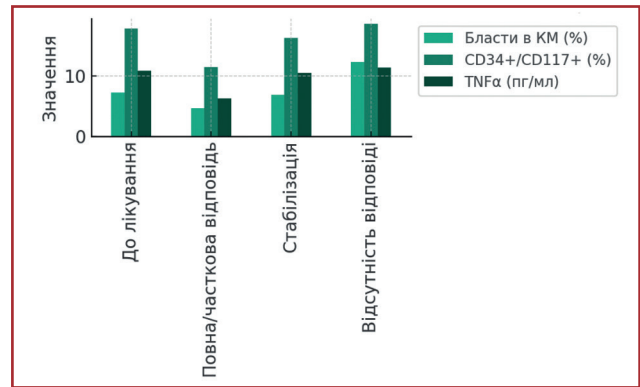
У результаті культивування клітин КМ у культуральній системі *in vitro* в напіврідкому агарі на етапі встановлення діагнозу виявляється значне зниження утворення клітинних проліфератів, колоній КУО-ГМ з розрахунку на  $1 \times 10^9$  експлантованих клітин. До лікування кількість КУО-ГМ дорівнювала  $11,4 \pm 1,2$ , після курсу терапії функціональна активність експлантованих клітин підвищилась у 2,2 раза і становила  $25,8 \pm 0,9$  КУО-ГМ ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 3).

У групі хворих на МДС РАНБ I, які досягли стану стабілізації патологічного процесу після курсу імунomodуючої терапії, кількість бластних клітин у КМ була тождою показнику до лікування. Концентрація TNF- $\alpha$  в сироватці крові хворих зі стабілізацією захворювання дорівнювала показникам у групі до проведення лікування і в 1,6 раза ( $p \leq 0,05$ ) перевищувала вміст цього цитокіну в сироватці крові хворих, які досягли повної/часткової відповіді (рис. 3). У периферичній крові зберігалась анемія легкого ступеня, тромбоцитопенія та лейкопенія (рис. 2). Бластні клітини в периферичній крові не виявлялися. У КМ вміст бластних клітин у цей період дорівнював ініціальному значенню і був у 1,5 раза вищим, ніж у групі хворих, які досягли повної/часткової відповіді. Вміст субстратних клітин з експресією CD34+/CD117+ не змінювався порівняно з показником до лікування і становив  $17,9 \pm 1,4$  і  $16,3 \pm 3,2$  після терапії.

У культурі *in vitro* виявлено підвищення функціональної активності експлантованих клітин-попередників у період стабілізації стану в 1,4 раза порівняно з ініціальним періодом —  $16,3 \pm 1,9$  КУО-ГМ ( $p \leq 0,03$ ), однак цей показник був в 1,5 раза нижчим за вміст КУО-ГМ експлантованих клітин у групі хворих, які досягли повної/часткової відповіді.

У цей період пацієнти відзначали поліпшення загального самопочуття, спостерігалось зниження трансфузійної залежності.

Показово, що в групі хворих із МДС РАНБ I, які не відповіли на терапію леналідомідом, було констатовано погіршення загального стану внаслідок поглиблення анемії, що можна оцінювати як клінічну ситуацію для корекції терапевтичного маршруту з метою запобігання невідкладним станам. Кількість еритроцитів і Hb дорівнювала показнику до початку лікування (рис. 1) і була в 1,8 і 1,6 раза меншою, ніж у групі з повною/частковою відповіддю. Кількість бластних клітин у периферичній крові становила  $1,75 \pm 0,50$ . У КМ відсоток бластних клітин зріс в 1,7 раза порівняно з показником в ініціальному періоді та став більше у 2,6 раза ( $p \leq 0,05$ ), ніж у групі хворих, які досягли повної/часткової відповіді. Вміст субстратних клітин з експресією маркерів диференціації CD34+/CD117+ у КМ групи хворих, які не відповіли на лікування, дорівнював показнику  $17,9 \pm 1,4$  до лікування і  $18,6 \pm 2,4$  після терапії і був в



**Рисунок 4. Зміни вмісту CD34+/CD117+ клітин і TNF- $\alpha$  у кістковому мозку та сироватці крові**

1,6 раза вищим, ніж у групі хворих, які досягли повної/часткової відповіді (рис. 3).

Концентрація TNF- $\alpha$  в сироватці крові мала тенденцію до зростання, становила  $11,4 \pm 0,3$  пг/мл при вихідному показнику  $10,9 \pm 0,5$  пг/мл ( $p \leq 0,02$ ) і була в 1,6 раза вищою за показники концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці крові групи хворих на МДС РАНБ I, які досягли повної/часткової відповіді.

Аналіз результатів культивування клітин КМ у хворих на МДС РАНБ I, які не відповіли на лікування, *in vitro* в напіврідкому агарі показав, що функціональна активність експлантованих клітин виявилася значно зниженою порівняно з показниками групи хворих, які досягли кращих результатів. Кількість КУО-ГМ і КЛУО з розрахунку на  $1 \times 10^9$  експлантованих клітин була в 1,7 раза меншою, ніж при встановленні діагнозу, у 3,9 і 2,5 раза ( $p \leq 0,05$ ) нижчою за показник у хворих, які досягли повної/часткової відповіді, і при досягненні стабілізації захворювання (рис. 3). Кількість КЛУО була в 1,7 раза меншою, ніж до початку лікування ( $p \leq 0,05$ ), і в 3,5 і 2,3 раза нижчою за показник групи хворих, які досягли повної/часткової відповіді, і групи хворих в період стабілізації патологічного процесу відповідно.

Насамкінець варто зазначити, що в проведеному дослідженні встановлено прямий кореляційний зв'язок між клініко-гематологічним станом хворих на МДС РАНБ I, лікованих леналідомідом, і концентрацією TNF- $\alpha$  в сироватці крові залежно від рівня відповіді на терапію. Встановлено негативну кореляцію TNF- $\alpha$  з функціональними й морфологічними маркерами ефективного гемопоезу і позитивну — з кількістю незрілих клітин КМ. Це вказує на потенційну прогностичну цінність TNF- $\alpha$  у стратифікації відповіді на терапію.

Водночас функціональна активність ГСК КМ демонструє обернений кореляційний зв'язок між рівнем відповіді на лікування (вміст еритроцитів, Hb, тромбоцитів), концентрацією TNF- $\alpha$  в сироватці крові та кількістю КУО-ГМ і КЛУО.

Отримані дані можуть бути використані для оцінювання ефективності лікування, стратифікації хворих і прогнозування перебігу захворювання й довгостроковості ремісії.

## Висновки

1. Концентрація TNF- $\alpha$  у сироватці крові вірогідно знижується в пацієнтів з МДС РАНБ I при досягненні повної або часткової відповіді на терапію леналідомідом.

2. У хворих із МДС РАНБ I, які не відповідали на терапію леналідомідом, було констатовано погіршення загального стану внаслідок поглиблення анемії, що можна оцінювати як клінічну ситуацію для корекції терапевтичного маршруту з метою запобігання невідкладним станам.

3. Рівень TNF- $\alpha$  демонструє високу прогностичну точність (AUC = 1,00) для диференціації відповіді на лікування.

4. Функціональна активність клітин-попередників (КУО-ГМ) і рівень CD34+/CD117+ у кістковому мозку мають обернену залежність від TNF- $\alpha$ .

5. Отримані результати підтверджують доцільність включення TNF- $\alpha$  та колонієутворення до комплексу діагностичних маркерів для стратифікації ризику і прогнозування перебігу МДС.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати цього дослідження спрямовані на поліпшення якості охорони здоров'я в галузі гематології. Ми вважаємо перспективним в осяжному майбутньому продовжувати ретельне вивчення коморбідних станів у пацієнтів з МДС. Вивчення ефективності використання комбінованих режимів лікування коморбідних станів у пацієнтів з МДС дозволить розширити можливості практикуючих лікарів у лікуванні гемобластозів.

**Етичні норми.** У статті використано загальнодоступні джерела: рецензовані статті та клінічні рекомендації. Для підготовки статті не використовувалася первинний збір даних, тому схвалення етичного комітету не обов'язкове. Робота проведена відповідно до стандартів Гельсінської декларації. Усі джерела належним чином цитовані, плагіат і фабрикація даних виключені. У цій роботі не використовувалася штучний інтелект для генерації тексту, аналізу даних або створення зображень. Весь контент підготовлено авторами, які несуть повну відповідальність за його точність, оригінальність і дотримання етичних стандартів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Дослідження було профінансовано власними коштами авторів.

**Схвалення до публікації.** Усі автори дали згоду на публікацію рукопису.

**Внесок авторів.** Стародуб Г.С. — концепція та дизайн роботи, збір та аналіз даних, відповідальність за статистичний аналіз, написання статті; Третяк Н.М. — концепція та дизайн роботи, критичний огляд, остаточне затвердження статті; Горяїнова Н.В. — концепція та дизайн роботи, відповідальність за статистичний аналіз, написання статті; Білько Н.М. — критичний огляд, остаточне затвердження статті.

## References

1. Thalla R, Mack R, Kosti-Schwartz J, Breslin P, Zhang J. *Advances and challenges in the treatment of myelodysplastic syndromes. Exp Hematol Oncol.* 2025 Jun 18;14(1):87. doi: 10.1186/s40164-025-00678-9.
2. Dhillon V, Maciejewski J, Balasubramanian SK. *Molecular Insights and Therapeutic Advances in Low-Risk Myelodysplastic Neoplasms: A Clinical Review. Cancers (Basel).* 2025 Nov 9;17(22):3610. doi: 10.3390/cancers17223610.
3. Maślińska-Gromadka K, Palusińska M, Łuczak JW, et al. *Cell Lines in Myelodysplastic Syndromes/Neoplasms (MDS) Research: A Review of Existing Models and Their Applications. Int J Mol Sci.* 2026;27(2):898. doi: 10.3390/ijms27020898.
4. Thalambedu N, Mohan Lal B, Harbaugh B, et al. *Unveiling Myelodysplastic Syndromes: Exploring Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Advances. Cancers.* 2025;17(3):508. doi: 10.3390/cancers17030508.
5. Santini V, Giagounidis A, Pelligra CG, et al. *Impact of Lenalidomide Treatment on Overall Survival in Patients With Lower-Risk, Transfusion-Dependent Myelodysplastic Syndromes. Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Sep;22(9):e874-e883. doi: 10.1016/j.clml.2022.05.001.
6. Symeonidis A, Diamantopoulos P, Galanopoulos A, et al.; Hellenic Myelodysplastic Syndromes Study Group. *Lenalidomide Efficacy in Patients with MDS and Del-5q: Real-World Data from the Hellenic (Greek) National Myelodysplastic and Hypoplastic Syndromes Registry (EAKMYS). Cancers (Basel).* 2025 Apr 22;17(9):1388. doi: 10.3390/cancers17091388.
7. Pierro F, Fazio M, Murdaca G, Stagno F, Gangemi S, Allegra A. *Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Myelodysplastic Syndrome: Roles in Development, Diagnosis, Prognosis, and Treatment. Int J Mol Sci.* 2025 Jul 3;26(13):6415. doi: 10.3390/ijms26136415.
8. Kannan S, Vedia RA, Molldrem JJ. *The immunobiology of myelodysplastic neoplasms: a mini-review. Front Immunol.* 2024 Sep 16;15:1419807. doi: 10.3389/fimmu.2024.1419807.
9. Stempel JM, Kewan T, Zeidan AM. *Advances and Challenges in the Management of Myelodysplastic Syndromes. Cancers (Basel).* 2025 Jul 25;17(15):2469. doi: 10.3390/cancers17152469.

Отримано/Received 07.11.2025

Рецензовано/Revised 16.11.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.11.2025

## Information about authors

Halyna S. Starodub, PhD in Medicine, Hematologist, Senior Research Fellow, Department of Blood Diseases, Institute of Hematology and Transfusiology, National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: gal.starodub@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8402-2156>

Nataliia M. Tretiak, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Blood Diseases, Institute of Hematology and Transfusiology, National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: igt2@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0005-8991-892X>

Nadiia V. Horiainova, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Blood Diseases, Institute of Hematology and Transfusiology, National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: igt2@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2123-4140>

Nadiia M. Bilko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Laboratory Diagnostics of Biological Systems, Head of the Center for Molecular and Cellular Research, National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: nbilko@ukma.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3213-0032>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The study was funded by the authors' own funds.

**Approval for publication.** All authors have given their consent to the publication of the manuscript.

**Authors' contribution.** H.S. Starodub — work concept and design, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article; N.M. Tretiak — work concept and design, critical review, final approval of the article; N.V. Horiainova — work concept and design, responsibility for statistical analysis, writing the article; N.M. Bilko — critical review, final approval of the article.

H.S. Starodub<sup>1</sup>, N.M. Tretiak<sup>1</sup>, N.V. Horiainova<sup>1</sup>, N.M. Bilko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMSU, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv, Ukraine

## Predicting response to immunomodulatory therapy as an element of a strategy for preventing emergencies in myelodysplastic syndrome

**Abstract. Background.** One of the key pathogenetic mechanisms in myelodysplastic syndrome (MDS) is a disruption of the hematopoietic stem cell microenvironment, which is accompanied by changes in the secretion of pro-inflammatory cytokines, in particular tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ). Given the immunoinflammatory nature of MDS pathogenesis, the use of immunomodulatory drugs, in particular lenalidomide, has shown clinical efficacy in low-risk patients. Objective: to assess the clinical and hematological status and colony-forming activity of bone marrow cells in patients with MDS and refractory anemia with excess blasts 1 (RANB-1) depending on the concentration of TNF $\alpha$  in the blood serum. **Materials and methods.** Twenty-seven patients receiving lenalidomide were examined. Serum TNF $\alpha$  level was determined with enzyme-linked immunosorbent assay using standard production kits. The analysis was performed on an enzyme immunoassay analyzer Multiskan EX ( $\lambda = 430$  nm). Plasma from healthy donors served as a control. **Results.** It was found that a decrease in TNF $\alpha$  is accompanied by

clinical improvement, increased erythropoiesis and increased colony formation in vitro. Serum TNF $\alpha$  concentration significantly decreases in patients with MDS and RANB-1 when achieving a complete or partial response to lenalidomide therapy. TNF $\alpha$  level demonstrates high predictive accuracy (AUC = 1.00) for differentiating response to treatment. Functional activity of progenitor cells (CFU-GM) and the level of CD34+/CD117+ in the bone marrow are inversely related to TNF $\alpha$ . It is noteworthy that in the group of patients with MDS and RANB-1 who did not respond to lenalidomide therapy, a deterioration in the general condition was noted due to worsening anemia, which can be assessed as a clinical situation for correction of the therapeutic route in order to prevent emergencies. **Conclusions.** The obtained results confirm the feasibility of including TNF $\alpha$  and colony formation in the set of diagnostic markers for risk stratification and predicting the course of MDS. **Keywords:** myelodysplastic syndrome; tumor necrosis factor  $\alpha$ ; colony formation; lenalidomide; hematopoiesis