

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Халиулин А.В., Калашникова А.Н., Габрильчак А.И., Гусякова О.А., Селезнева И.А.

### ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

*Миелодиспластический синдром (МДС) включает в себя группу клональных гемопоэтических заболеваний, основными проявлениями которых являются цитопения в периферической крови и дисплазия в костном мозге. Характерной чертой МДС является повышенный риск трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). В настоящее время существуют определенные трудности в диагностике, лечении, а также в прогнозировании осложнений заболевания, что связано со сложными генетическими и эпигенетическими механизмами данной патологии, отсутствием стандартных методов диагностики и терапии, характерных патогномоничных клинических проявлений. С целью систематизации имеющейся информации о нарушениях, связанных с обменом веществ, в статье представлены обобщенные данные об изменениях в азотистом, углеводном обменах, обмене железа и гемоглобина, а также их влияние на микроокружение костного мозга, выживаемость в целом, и риск трансформации в ОМЛ. В статье отражены результаты классических работ по изучаемой проблеме и приведены результаты исследований в данной области за последнее десятилетие. Кроме того, в статье приведена обобщенная таблица, демонстрирующая характерные метаболические сдвиги при разнообразных формах миелодиспластического синдрома. Необходимо отметить, что исследования, включенные в обзор, имеют ряд ограничений, связанных с тем, что в большинстве случаев в качестве биоматериала использовалась периферическая кровь, что может только косвенно отражать патобиохимические изменения в костном мозге при МДС. В связи с этим, актуальным является поиск объектов исследования, напрямую связанных с оценкой биохимических процессов в гемопоэтических предшественниках центральных органов гемопоэза при развитии миелодисплазии.*

*Ключевые слова:* миелодиспластический синдром; патобиохимия; обмен веществ; миелограмма; костный мозг; обзор.

**Для цитирования:** Халиулин А.В., Калашникова А.Н., Габрильчак А.И., Гусякова О.А., Селезнева И.А. Патобиохимические особенности системы кроветворения при миелодиспластическом синдроме (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (9):535-543 DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-9-535-543>

**Для корреспонденции:** Халиулин Алмаз Вадимович, ст. преподаватель каф. фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой; e-mail: [a.v.haliulin@samsmu.ru](mailto:a.v.haliulin@samsmu.ru)

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 26.05.2023

Принята к печати 01.06.2023

Опубликовано 08.09.2023

*Khaliulin A.V., Kalashnikova A.N., Gabrilchak A.I., Gusjakova O.A., Selezneva I.A.*

### PATHOBIOCHEMICAL FEATURES OF HEMOPOEIS IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME (REVIEW OF LITERATURE)

Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia

*Myelodysplastic syndrome (MDS) includes a group of clonal hematopoietic tumors, the main manifestations of which are cytopenia in the peripheral blood and dysplasia in the bone marrow. A characteristic feature of MDS is an increased risk of transformation into acute myeloid leukemia (AML). Currently, there are certain difficulties in diagnosing, treating, and predicting the complications of the disease, which is associated with the complex genetic and epigenetic mechanisms of this pathology, the lack of standard methods of diagnosis and therapy, and characteristic pathognomonic clinical manifestations. In order to systematize the available information on metabolic disorders, the article presents generalized data on changes in nitrogen, carbohydrate, iron and hemoglobin metabolism, as well as their impact on the bone marrow microenvironment, overall survival and the risk of transformation into AML. The article reflects the results of classical works on the problem under study, as well as the results of research in this area over the past decade. In addition, the article provides a generalized table showing the characteristic metabolic changes in various forms of myelodysplastic syndrome. It should be noted that the studies included in the review have a number of limitations due to the fact that in most cases peripheral blood was used as a biomaterial, which can only indirectly reflect pathobiochemical changes in the bone marrow in MDS. In this regard, it is relevant to search for research objects directly related to the assessment of biochemical processes in the hematopoietic precursors of the central organs of hematopoiesis during the development of myelodysplasia.*

*Key words:* myelodysplastic syndrome; pathobiochemistry; metabolism; myelogram; bone marrow; review of literature.

**For citation:** Khaliulin A.V., Kalashnikova A.N., Gabrilchak A.I., Gusjakova O.A., Selezneva I.A. Pathobiochemical features

of hemopoies in myelodysplastic syndrome (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (9): 535-543 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-9-535-543>

For correspondence: *Khaliulin A.V.*, Senior lecturer of the department of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics; e-mail: [a.v.haliulin@samsmu.ru](mailto:a.v.haliulin@samsmu.ru)

**Information about authors:**

Khaliulin A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4689-8904>;  
Kalashnikova A.N., <https://orcid.org/0009-0001-3506-8385>;  
Gabrilchak A.I., <https://orcid.org/0000-0003-2474-3127>;  
Gusjakova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-5619-4583>;  
Selezneva I.A., <https://orcid.org/0000-0001-6647-5330>.

**Conflict of interest.** *The authors declare absence of conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 26.05.2023

Accepted 01.06.2023

Published 08.09.2023

**Введение.** Миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой гетерогенную группу клональных гемопоэтических заболеваний, основными проявлениями которых являются цитопения в периферической крови и дисплазия в костном мозге, а также повышенный риск трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [1]. В основе этого заболевания лежит последовательное накопление соматических мутаций, затрагивающих как последовательность нуклеотидов в генах, так и эпигенетические механизмы регуляции.

Классификация МДС имеет несколько вариантов: FAB, WHO (ВОЗ), IPSS, IPSS-R, WPSS. Классификация ВОЗ является одной из самых распространенных и часто используемых. В 2017 году классификация была пересмотрена, в результате чего из названия форм МДС исключили термин «цитопения», то есть понятия «рефрактерная анемия» и «рефрактерная цитопения» больше не употреблялись. Согласно классификации 2017 года МДС подразделяется на целый ряд форм [2,3]. В 2022 году была сформулирована обновленная классификация МДС, в которой уточняется терминологический аппарат, предлагается новая группировка форм МДС, основанная на генетических особенностях клональных неоплазий [4].

На данный момент в России отсутствуют эпидемиологические данные по МДС [5]. Согласно данным Дюссельдорфского регистра, частота встречаемости МДС — 4 случая на 100 тыс. населения в год, а распространенность — 7 случаев на 100 тыс. населения в год, вместе с тем, заболеваемость резко возрастает в группе пациентов старше 80 лет (примерно 50 случаев на 100 тыс. населения в год). Средний возраст начала заболевания составляет 70 лет [6]. Чаще МДС диагностируется у мужчин, при этом средний возраст установления диагноза у женщин на 4 года выше. У пациентов мужского пола чаще возникают подтипы МДС более высокого риска (МДС с избытком бластов) [7]. Поскольку течение заболевания отличается в разных возрастных группах МДС, медиана выживаемости колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет (в среднем от 0,8 года до 8,8 лет), чаще всего составляя 30 месяцев [6]. Миелодиспластиче-

ский синдром достаточно редко определяется среди пациентов младше 50 лет (около 10%). Такие пациенты обычно имеют более высокую выживаемость, разница медиан выживаемости между молодыми и пожилыми пациентами была значительной (176 и 25 месяцев соответственно), корреляции между возрастом и риском трансформации в ОМЛ не обнаружено. Заболеваемость среди женщин в молодой группе была выше, чем у мужчин [6,8].

Диагностика миелодиспластического синдрома достаточно сложна. Имеющиеся сегодня диагностические возможности характеризуются многогранностью и сложностью интерпретации, что обуславливает необходимость поиска новых клинико-лабораторных подходов для описываемой нозологии.

Кроме возможного потенциала в расширении диагностических возможностей миелодиспластического синдрома, актуальным, на наш взгляд, является поиск новых патогенетически обоснованных терапевтических подходов для данной группы неоплазий. В гематологии уже реализовались успешные попытки таргетной терапии ряда гемобластозов. Так, в программе полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) используются препараты L-аспарагиназы, действие которых основано на разрушении аспарагина до аспарагиновой кислоты и аммиака. Так как лейкозные клетки, в отличие от нормы, не могут синтезировать аспарагин, разрушение этой аминокислоты приводит к их апоптозу вследствие торможения синтеза белка [9,10]. Благодаря этому выживаемость пациентов увеличилась с 40% (в 60-х годах XX века) до 90% в настоящее время [11].

Для лечения ХМЛ применяются ингибиторы тирозинкиназы, такие как иматиниб, дазатиниб и другие, которые связывают и инактивируют фермент тирозинкиназу, вследствие чего происходит подавление пролиферации миелоидных клеток и выброс цитокинов [12]. При достижении глубокого молекулярного ответа возможно снижение дозы, либо полная отмена этих препаратов без последующих рецидивов или для достижения длительной ремиссии [13].

Стандартом в лечении МДС и ОМЛ являются гипометилирующие агенты, например, азацитидин,

представляющий собой аналог нуклеозида цитидина, принцип действия которого основан на встраивании в нуклеиновые кислоты, взаимодействии с метилтрансферазами ДНК и образовании промежуточных продуктов, ингибирующих метилирование ДНК. Подобное гипометилирование участков ДНК способствует активации экспрессии генов-супрессоров и восстановлению дифференцировки клеток [14]. Такая терапия увеличивает общую выживаемость, а также уменьшает риск трансформации МДС в ОМЛ [15].

Таким образом, изучение метаболических особенностей системы кроветворения является основой поиска диагностических и прогностических предикторов, а также основой патогенетической терапии.

В связи с этим, целью исследования было обобщение данных о метаболических процессах при миелодиспластическом синдроме и систематизация имеющихся данных по патофизиологическим изменениям в клетках крови и органах кроветворения.

**Диагностические подходы в настоящее время.** На данный момент диагностика МДС характеризуется определенными сложностями, так как его достаточно сложно обнаружить обычными методами. Основу для диагностики составляют микроскопия костного мозга и периферической крови, проточная цитометрия, цитогенетические исследования, секвенирование, а также инновационные технологии в виде машинного обучения [16]. С помощью микроскопии проводят оценку количества бластов, как в периферической крови, так и в костном мозге, оценку цитологических и диспластических изменений, оценку клеточности и т.д. Однако диспластические изменения могут носить вторичный характер, поэтому для постановки диагноза МДС необходимо провести дополнительные исследования, включая цитогенетические и молекулярные. Проточная цитометрия также не может дать окончательного ответа о наличии или отсутствии МДС, так как не существует специфического маркера для дифференциальной диагностики данного заболевания, но обнаружение множественных аномалий экспрессии ряда антигенов может подтвердить диагноз. Для миелобластов патологическими маркерами являются CD45, CD34, CD117, HLA-DR и CD123, для предшественников В-лимфоцитов — CD34, CD19 и CD10, для нейтрофилов — CD33 со слабой экспрессией и уменьшение зернистости и т.д. Далее, эти изменения оценивают по шкале Агата для получения прогноза заболевания, где каждая аномалия несет определенное количество баллов [16,17]. Иммунофенотипическая характеристика важна в определении трансформации МДС в ОМЛ.

Особое значение в диагностике МДС имеет цитогенетическое исследование — определение цитогенетических аберраций. Этот метод достаточно сложный, так как, в отличие от острого миелобластного лейкоза или острого промиелоцитарного лейкоза, количество аномалий при МДС достаточно велико, что создает дополнительные трудности для их обнаружения. К возможным аномалиям могут относиться факторы сплайсинга РНК, эпигенетические регуляторы, компоненты когезина, факторы транскрипции, реакция на повреждение ДНК и передача сигнала молекулы.

К факторам сплайсинга относят изменения, происходящие в виде одиночных замен аминокислот (SF3B1, SRSF2, U2AF1 и ZRSR2). Эпигенетические регуляторы — это гены, отвечающие за метилирование ДНК и высвобождение гистонов (DNMT3a, TET2). Компоненты когезина могут подвергаться нонсенс потерям и мутациям сдвига рамки считывания (SMC1A, SMC3, RAD21, STAG1 и STAG2). Мутации, влияющие на факторы транскрипции (GATA2 и RUNX1), приводят к потере функций этих молекул [18,19].

В цитогенетике могут использоваться такие методы, как кариотипирование (G-бэндинг), анализ флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), матрицы однонуклеотидного полиморфизма (SNP), но золотым стандартом является метафазная цитогенетика. Комбинация этих методов позволяет обнаружить большинство дефектов. В целом, для МДС наиболее часто характерны несбалансированные хромосомные аберрации в виде делеций, моносомий, трисомий, а также сбалансированные — в виде транслокаций и инверсий. Нужно учитывать, что комбинация мутаций, имеющих даже положительный прогноз с другими мутациями, значительно снижает выживаемость. Подобные дефекты называют сложными аномалиями, возникающими в результате воздействия на организм мутагенов, таких как антрациклины, ингибиторы топоизомеразы II, алкилирующие агенты и/или облучение [16,20]. Одним из современных методов в диагностике генетических нарушений является секвенирование, а именно NGS — секвенирование нового поколения. Несмотря на то, что для МДС нет специфической молекулярной сигнатуры, данный метод имеет прогностическую значимость. Например, обнаружение мутаций DNMT3A, ASXL1, IDH1 и IDH2 ассоциировано с худшей выживаемостью. Определение других молекулярных факторов, таких как факторы транскрипции, мутации сигнальных генов, механизмы репарации, а также соматических мутаций, может помочь как в прогнозировании, так и в лечении МДС. Течение заболевания закономерно ухудшается по мере увеличения числа приобретенных соматических мутаций, за исключением мутации SF3B1, при которой, напротив, наблюдался лучший прогноз. Также NGS позволяет дифференцировать ОМЛ и МДС с помощью обнаружения молекулярных компонентов, характерных для ОМЛ. Таким образом, секвенирование позволяет дать более точный ответ на наличие МДС в сравнении с цитогенетикой.

В наши дни активно развиваются технологии искусственного интеллекта, с помощью которого открываются новые возможности для постановки диагноза, прогнозирования и лечения многих заболеваний, МДС также не является исключением. С помощью автоматизированного анализа и машинного обучения становится возможным получить результаты работы высокоскоростной камеры в виде изображений клеток в режиме реального времени. Чтобы получить такие параметры, как площадь клетки, длину и высоту, соотношение сторон, деформацию, коэффициент инерции и пористость, также возможно обнаружение малозаметных ядерных аномалий. Последующий ав-

томатический анализ существенно облегчает диагностику гематологических заболеваний [16,21].

Что касается клинических проявлений, то МДС не имеет характерных патогномоничных признаков, что создает дополнительные сложности в диагностике [22-24].

Азотистый обмен. С точки зрения азотистого

обмена, известны изменения активности аденозиндезаминазы (АДА), аргиназы-1 (ARG-1), дезокситимидинкиназы. АДА — это фермент, который катализирует необратимое дезаминирование аденозина, что приводит к образованию инозина. Показано, что за время наблюдения средняя активность АДА увеличилась с 251 до 510 Ед/л (см. таблицу) [25].

Сводные данные о метаболических изменениях в системе кроветворения и крови при различных вариантах МДС

Метаболиты	МДС-ИБ							Биоматериал	Источники
	МДС-ОЛД	МДС-КС	МДС-МЛД	МДС-ИБ-1	МДС-ИБ-2	МДС-Н	МДС-5q		
<b>Анаэробный гликолиз</b>									
Гексокиназа	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Эритроциты ПК	[47,49]
Фосфофруктокиназа	↑/≈N	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Эритроциты ПК	[47,49]
Пируваткиназа	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	Эритроциты ПК	[47,48]
Енолаза	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Эритроциты ПК	[47,49]
Триозофосфатизомераза	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	Эритроциты ПК	[47]
Альдолаза	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Эритроциты ПК	[47,49]
Фосфоглицеромутаза	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Эритроциты ПК	[47,49]
Лактатдегидрогеназа	↑	↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	Сыворотка крови	[50]
3-Гидроксibuтиратдегидрогеназа-2	↑	↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	Клетки КМ	[45]
<b>Антиоксидантные ферменты</b>									
Глутатионпероксидаза	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Эритроциты ПК	[47,49]
Глутатионредуктаза	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Эритроциты ПК	[47,48]
Активные формы кислорода	+	+	+	+	+	+	+	Периферическая кровь	[36,37]
<b>Пентозо-фосфатный путь</b>									
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	↑/↓	Эритроциты ПК	[49]
6-Фосфоглюконатдегидрогеназа	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Эритроциты ПК	[47,49]
Глюкозофосфатизомераза	-/≈N	-	-	-	-	-	-	Эритроциты ПК	[47,49]
<b>Азотистый обмен</b>									
Аденозиндезаминаза	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Эритроциты ПК	[25]
Аргиназа-1	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Мононуклеарные клетки КМ	[26]
Дезокситимидинкиназа	-	-	-	↑	↑	-	-	Сыворотка крови	[28]
<b>Обмен железа и гемоглобина</b>									
Гемоглобин F	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Эритроциты ПК	[57]
Железо	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Сыворотка крови	[31]
Лабильное плазменное железо	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Плазма крови	[33]
Гепсидин	↓/↑	↓/↑	↓/↑	↓/↑	↓/↑	↓/↑	↓/↑	Сыворотка крови	[32]
Ферритин	↑	↑↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	Сыворотка крови	[32,33]
Гепсидин/ферритин	↓	↓↓↓	↓	↓	↓	↓	↓	Сыворотка крови	[32]
Эритропоэтин	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Сыворотка крови	[32]
<b>Цитокины</b>									
Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15)	↑↑	↑↑↑	↑	↑	↑	↑↑	↑↑	Сыворотка крови	[31-33]

Примечание. ПК – периферическая кровь, КМ – костный мозг, ↑ - активность/концентрация повышена незначительно, ↑↑ - активность/концентрация повышена умеренно, ↑↑↑ - активность/концентрация повышена значительно, ↓ - активность/концентрация понижена, ↓↓↓ - активность/концентрация понижена значительно, ↑/↓ - активность/концентрация изменены разнонаправленно в группах, + - присутствие вещества в образце, ≈N – значение приближено к норме.

МДС-ОЛД – миелодиспластический синдром с однолинейной дисплазией, МДС-КС - миелодиспластический синдром с кольцевыми сидеробластами, МДС-МЛД - миелодиспластический синдром с мультилинейной дисплазией, МДС-ИБ - миелодиспластический синдром с избытком бластов 1 и 2, МДС-Н - миелодиспластический синдром неклассифицированный, МДС-5q - миелодиспластический синдром с изолированной del(5q);

Вместе с этим, у пациентов с миелодиспластическим синдромом наблюдается гемолиз. При этом аномальный аутогемолиз корректировался (*in vitro*) глюкозой посредством увеличения выработки АТФ по гликолитическому пути, а также ингибированием АДА через фосфорилирование аденозина [25]. Аргиназа-1 является важным предиктором изменения микроокружения костного мозга. ARG-1, фермент, обеспечивающий гидролиз L-аргина до L-орнитина и мочевины, выделяется нейтрофилами, гранулоцитарными предшественниками и моноцитами/макрофагами и не выделяется мегакариоцитами, эритроцитами и лимфоцитами. Активность ARG-1 мононуклеарных клеток костного мозга была значительно увеличена (в 2,5 раза) при МДС низкой степени (то есть, исключая МДС-ИБ-1 и МДС-ИБ-2), в то время как при МДС высокой степени значительного увеличения не наблюдалось. Такое аномальное повышение аргиназы-1 связано с воспалительным процессом и является специфичным для МДС [26,27]. Отмечается ее роль в стимулировании опухолевого процесса посредством синтеза полиаминов и подавления опухолевой цитотоксичности, а также нарушения функции Т-лимфоцитов [27]. Дезокситимидинкиназа — фермент, играющий ключевую роль в синтезе пиримидиндезоксирибонуклеотидов. Большее повышение активности наблюдалось на поздних стадиях заболевания (МДС-ИБ) и превышало более чем в 150 раз норму, а также прогнозировало плохую выживаемость, но при этом не наблюдалось связи с риском трансформации в ОМЛ. В дополнение, повышенная активность дезокситимидинкиназы наблюдается при повышении активности опухолевых новообразований [28].

**Обмен железа и гемоглобина.** Особый интерес представляет обмен железа и гемоглобина (Hb), нарушения которого в свою очередь могут сказываться на прогрессировании многих заболеваний и влиять на выживаемость.

Повышение концентрации гемоглобина F (HbF) может свидетельствовать о серьезных гематологических нарушениях, в том числе и об МДС. Настоящие исследования показывают, что уровень HbF у пациентов с миелодиспластическим синдромом повышен примерно в 60% случаев (у 16 из 26 пациентов). Но при этом имеются данные, что повышение этого показателя может прогнозировать лучшую выживаемость [29]. Доказательством этого является то, что при повышенной концентрации HbF выживаемость составляла не менее 1 года, а также то, что у пациентов с МДС низкой степени концентрация HbF имела значение около 6,5%, а у пациентов с МДС высокой степени — 2,9%. Таким образом, относительно высокие показатели HbF прогнозируют меньшие риски и более благоприятные прогнозы МДС [29]. В клинической практике также встречается миелодиспластический синдром, ассоциированный с  $\alpha$ -талассемией (ATMDS). Это заболевание сопровождается появлением в крови аномального HbH, но при этом пациент имеет отрицательный тест на  $\alpha$ -талассемию. Возникновение так называемой приобретенной болезни HbH, главным образом, связано с соматической мутацией

ATRX, которая не играет ключевую роль в развитии МДС, но ассоциирована с более тяжелой степенью  $\alpha$ -талассемии [22,30]. Приобретенная  $\alpha$ -талассемия возникает из-за подавления синтеза  $\alpha$ -глобина, но в этом лежат другие молекулярные основы в сравнении с наследственной талассемией. Также для этой формы МДС характерен соматический мозаицизм: в мазке периферической крови присутствуют в разном количестве как нормальные, так и аномальные (гипохромные, микроцитарные и анизопойкилоцитарные) эритроциты, из-за чего содержание HbH колеблется и может исчезать при непосредственной трансформации в острый лейкоз [30].

В свою очередь, важным аспектом в течение заболевания МДС является нарушение метаболизма железа. Из-за прогрессирующей эритроидной дисплазии у пациентов возникает потребность в трансфузионной терапии, что является одной из основных причин перегрузки железом [31]. Однако, у многих пациентов, страдающих МДС, перегрузка железом возникает еще до начала трансфузионной терапии. Это связано с тем, что молодые и созревающие эритрокариоциты синтезируют фактор роста дифференциации-15 (GDF-15), который связывается с ферропортином, вызывающим деградацию железа, что приводит к прекращению высвобождения его из клеток [31-33]. Избыток железа сопровождается усиленной выработкой гепсидина, поэтому в исследуемой группе уровень пептида был гораздо выше нормы, а соотношение гепсидин-ферритин было значительно снижено. Последнее наименее выражено у пациентов с МДС-ИБ и МДС-МЛД и наиболее выражено у пациентов, имеющих МДС-КС (включая МДС-КС-ОЛД и МДС-КС-МЛД), что прогнозирует глубокие нарушения метаболизма железа. Предполагают, что это связано с мутацией SF3B1, что также может объяснить повышенный уровень сыровоточного ферритина (SF), который повышается в ответ на воспаление, перегрузку железом, опухолевый процесс и переливание крови, и высокий коэффициент насыщения железом (ISAT) [32,34]. Уровни гепсидина в периферической крови и костном мозге имели схожие значения, из-за этого можно предположить, что гомеостаз железа одинаков в обеих средах [34]. Вследствие перегрузки железом, когда трансферрин насыщается на 80-85%, повышается уровень лабильного плазменного железа — компонента, выявляемого при патологических процессах, который входит в состав нетрансферринсвязанных форм железа и который обладает высокой окислительно-восстановительной способностью, что приводит к повышенному образованию активных форм кислорода (АФК). В то же время внутриклеточное железо — нормальный компонент клетки, но при его повышении происходит повреждение тканей и органов и окислительный стресс костного мозга [35]. Также отмечен повышенный уровень супероксида и пероксида водорода, что коррелирует со сниженной выживаемостью таких пациентов. При этом антиоксидантный ответ адаптирован, но недостаточно эффективен [36,37]. Внутриклеточное железо способствует окислительному стрессу, из-за чего повышается риск трансформации

в ОМЛ. Длительная перегрузка железом способствует его взаимодействию с митохондриальной ДНК, что приводит к повреждениям субъединиц дыхательной цепи и ее дисфункции. Гипоксия тканей способствует выработке эритропоэтина (ЕРО) через HIF-2, который увеличивает эритропоэз и повышает уровень GDF-15, но повышенное содержание сывороточного ЕРО не компенсирует нарушения эритропоэза, так как происходит апоптоз эритроидных клеток еще на ранних стадиях дифференцировки [32,38,39]. GDF-15 вырабатывается в ответ на гипоксию, воспаление и окислительный стресс и является негативным регулятором всасывания железа у пациентов с МДС, но предполагают, что GDF-15 может оказывать положительное влияние на течение МДС посредством лучшей сохранности эритропоэза, то есть он может оказывать как про-, так и противоопухолевые эффекты [33,40,41]. Другим регулятором выработки гепсидина является эритроферрон (ERFE) — гормон, вырабатываемый эритробластами и контролирующей содержание железа в организме. Эритроферрон также повышается под действием эритропоэтина в ответ на гипоксию и анемию, причем увеличивается как количество клеток, так и продукция самого гормона этими клетками [38]. Полагают, что это повышение (как компенсаторный механизм) коррелирует с лучшим прогнозом для пациента [42]. В результате происходит снижение уровня гепсидина, что приводит к увеличению абсорбции железа в 12-перстной кишке посредством ферропортина и мобилизации его из клеток для синтеза гемоглобина [38,39]. Высокие уровни свободного железа также приводят к образованию активных форм кислорода, в том числе и гидроксильного радикала. Последний образуется в реакции Фентона или Габера-Вайса при взаимодействии пероксида водорода и двухвалентного железа, и является основной причиной окислительного стресса, разрушая компоненты клеток, в том числе и ДНК [38,43]. Отмечается также, что GDF-15 и ERFE снижают выработку провоспалительных медиаторов, таких как ФНО $\alpha$ , NO и АФК, что является фактором защиты от апоптоза [33,42].

Кроме вовлечения в патогенез МДС окислительного стресса, было выявлено, что у некоторых пациентов был повышен процент гипохромных эритроцитов (%HRC). Это происходит из-за сниженного количества железа, которое включается в гем, что может говорить о том, что функциональный дефицит железа может приводить к неэффективному эритропоэзу. Высокий процент HRC коррелирует со значениями протопорфирина цинка (ZnPP), так как железо и цинк конкурируют за сайт связывания металла феррохелатазы, следовательно, дефицит железа приводит к повышенному накоплению ZnPP [44]. Также было выявлено, что у пациентов с МДС была повышена гидроксibuтиратдегидрогеназа 2 типа (BDH2), в особенности у пациентов с высоким риском (МДС-ИБ 1 и 2). BDH2 – фермент, ограничивающий «работу» человеческих сидерофоров, регуляторов гомеостаза клеточного железа, участвующих в его транспорте. Истощение сидерофоров млекопитающих приводит

к аномальному накоплению железа в цитоплазме и снижению его количества в митохондриях [45,46]. Известно, что BDH2 имеет антиапоптотическое действие, негативно влияет на клеточный цикл и дифференцировку злокачественных клеток, что может быть одним из факторов более позднего статуса заболевания. Высокие уровни BDH2 были взаимосвязаны с высокими уровнями ферритина, что в свою очередь говорит о перегрузке железом. Пациенты с повышенной активностью BDH2 имеют более плохой прогноз развития МДС и более высокий риск лейкозной трансформации [45].

**Углеводный обмен.** Нарушения углеводного обмена, в первую очередь, касаются эритроцитов, и влияют на продолжительность их жизни, способность к деформации и могут обуславливать гемолиз. В целом, исследования показывают, что эритроциты характеризуются повышенной деформируемостью при дефиците гликолитических ферментов, таких как пируваткиназа (PK), триозофосфатизомераза (ТPI). Однако изменение активности PK имеет противоречивые сведения: с одной стороны — активность была повышена, с другой — понижена, что связано с гетерогенным характером заболевания. В организме человека существует 4 подтипа фермента: L-, R-, M<sub>1</sub>- и M<sub>2</sub>-типы. В данном случае повышение активности пируваткиназы происходило в основном за счет M- и R-фракций [47,48]. Параллельно наблюдается повышение активности гексокиназы, альдолазы, енолазы, глюкофосфоизомеразы, фосфофруктокиназы [47,49]. При этом АТФазы, АСАТ, глутатионредуктаза были близки к норме [48].

Более распространенным прогностическим критерием является повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), причем наибольшие изменения наблюдались у пациентов МДС с избытком blastov. Согласно исследованиям, при увеличении активности ЛДГ пациенты были более подвержены развитию заболевания и имели более короткую выживаемость. Несмотря на то, что точная биохимическая природа такого состояния неизвестна, есть предположения о его причинах: 1) повышенный оборот и деградация миелоидных клеток; 2) неэффективное кроветворение; 3) проникновение в печень и селезенку незрелых миелоидных клеток; 4) перегрузка железом [50].

Важным прогностическим фактором выживаемости является мутация изоцитратдегидрогеназы (IDH). Выяснено, что пациенты с IDH-1/2 имели более короткую выживаемость, чем пациенты с IDH дикого типа. Мутантный фермент приводит к конвертации  $\alpha$ -кетоглутарата ( $\alpha$ -KG) в 2-гидроксиглутарат (2-HG), который вероятно является онкогеном и связан с риском лейкозной трансформации за счет конкурентного ингибирования  $\alpha$ -KG-зависимых ферментов, что может приводить к гиперметилированию ДНК и последующему его повреждению [51]. Синтез мутантного IDH-1 приводит к дефициту гема (из-за нарушения продукции сукцинил-КоА) и глобина гемоглобина в эритроцитах, что в дальнейшем приводит к анемии. Значительно снижается активность кетоглутаратдегидрогеназы (OGDH) из-за повышенной

продукции 2-HG, что и приводит к снижению уровня сукцинил-КоА [52]. Интересно, что в одном из исследований большее влияние на снижение выживаемости оказывала мутация именно IDH-1, так как авторы не обнаружили в исследуемой группе (227 пациентов) IDH-2 [53].

Также на деформируемость эритроцитов влияет глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФД), при этом отмечено повышение деформируемости. При дефиците Г-6-ФД эритроциты приобретают характеристики фетальных [49]. Кроме того, был выявлен новый вариант Г-6-ФД - Verona – у пациента с МДС. Интересно, что этот фермент был более термостабилен в присутствии НАДФ и менее устойчив к нагреванию в отсутствии кофермента [54].

При МДС у детей наблюдалось неоднозначное изменение активности малатдегидрогеназы (МДГ), а именно: в полиморфно-ядерных клетках митохондриальная МДГ (мМДГ) была низко активной, миелоидные клетки-предшественники имели повышенную активность мМДГ, а цитоплазматическая МДГ была в пределах нормы. Снижение активности мМДГ, скорее всего, не было связано с гематологическими нарушениями. Повышенный уровень мМДГ сопровождался увеличением продукции  $\text{CO}_2$  из  $\alpha$ -кетоглутарата, сукцината и малата, но не из ацетата. Таким образом, это состояние сопровождается частичным усилением окислительного фосфорилирования, что прогнозирует злокачественное преобразование [55].

**Заключение.** Таким образом, можно отметить, что нарушения обмена белков, углеводов, железа и гемоглобина патогенетически значимы для МДС и влияют как на выживаемость организма в целом, так и на риск трансформации в ОМЛ. Так или иначе, изменения касаются энергетического обмена. В целом, данные нарушения приводят к энергодефицитным состояниям. В азотистом обмене косвенно нарушается синтез АТФ за счет нарушения обмена аденозина (необратимое дезаминирование аденозина до инозина). В углеводном происходит усиление анаэробного гликолиза, что приводит к увеличенному потреблению глюкозы и образованию кислых продуктов, таких как лактат и пируват. Это приводит к снижению синтеза АТФ (по сравнению с ЦТК) и ацидозу в костном мозге. Нарушения в пентозофосфатном пути окисления глюкозы приводят к снижению количества образующихся восстановленных коферментов (НАДФН<sub>2</sub> и, косвенно, НАДН<sub>2</sub>), из-за чего снижается активность ферментов дыхательной цепи, также нарушается синтез субстратов для ЦТК, что приводит к ингибированию синтеза макроэргических соединений в ходе окислительного фосфорилирования. Перегрузка железом ведет в выработке GDF-15, который является отрицательным регулятором гепсидина. Избыток железа в виде внутриклеточного пула приводит к деструкции дыхательной цепи митохондрий, что ведет к гипоксии, вносит свой вклад в формирование гипознергетических состояний и образованию АФК. Недостаток кислорода активирует выработку эритропоэтина, который повторно вызывает увеличение уровня GDF-15. АФК повреждают ферменты цепи переноса электронов митохон-

дрий, что усугубляет энергодефицит и гипоксию, воздействуют на ДНК, что может привести к мутациям, окислению нуклеотидов, увеличивают высвобождение железа и ингибируют ферменты, что приводит к еще большему образованию токсичных форм кислорода. Накопление кислых продуктов и АФК приводит к окислительному стрессу костного мозга, антиоксидантный ответ которого недостаточно эффективен, в результате чего нарушается микроокружение КМ и, в дальнейшем, нормальное кроветворение, что приводит к устойчивым гемоцитопениям [56].

Необходимо отметить, что полученные данные свидетельствуют о существенном ограничении в попытках описать метаболические нарушения при дисплазии кроветворения. Связаны эти ограничения с тем, что большинство имеющихся исследований проводились с использованием эритроцитов периферической крови (см. таблицу), что может только косвенно отражать изменения обменных процессов в костном мозге. В связи с этим, актуальным является поиск объектов исследования, напрямую связанных с оценкой биохимических процессов в гемопоэтических предшественниках центральных органов гемопоэза при развитии миелодисплазии. Уже имеются некоторые данные по оценке активности некоторых ферментов, метаболитов, гормонов, цитокинов в интерстициальной жидкости костного мозга при различных гематологических нозологиях [57-60]. Обращает на себя внимание, что данные по изменению метаболических процессов в липидном обмене при миелодисплазии ограничены, что требует проведения дальнейших исследований.

---

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2-4, 6-13, 15-56, 58-60 см. REFERENCES)

1. Луговская С.А., Почтарь М.Е. *Гематологический атлас*. М.-Тверь: Триада; 2016.
5. Липилкин П. В., Кулаева Е. Д., Зельцер А. Н., Морданов С. В., Шатохин Ю. В. Миелодиспластический синдром: эпидемиология и эпигенетические нарушения. *Медицинский вестник Юга России*. 2022; 13(2): 179-90. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-179-190.
14. Ширин А.Д., Баранова О.Ю. Гипометилирующие препараты в онкогематологии. *Клиническая онкогематология*. 2016; 9(4): 369–82. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-369-382.
57. Габрильчак А.И., Халиулин А.В., Селезнева И.А., Гусякова О.А., Радомская В.М., Васильева Т.В. Способ оценки метаболической активности мегакариоцитарного ростка костного мозга. Патент РФ № 2672471; 2018.

---

#### REFERENCES

1. Lugovskaya S.A., Pochtar` M.E. *Gematologicheskij atlas*. Moscow - Tver` : Triada; 2016. (in Russian)
2. Hasserjian R.P. Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology*. 2019; 86(1): 7-13. DOI: 10.1159/000489702.
3. Hong M., He G.. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes. *J. Transl. Int. Med*. 2017; 5(3):139-43. DOI: 10.1515/jtim-2017-0002.
4. Khoury J. D., Solary E., Ablal O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J. F. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic

- Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703-19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
5. Lepilkin P.V., Kulaeva E.D., Zeltser A.N., Mordanov S.V., Shatokhin Yu.V. Myelodysplastic syndrome: epidemiology and epigenetic disorders. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2022; 13(2):179-90. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-179-190. (in Russian)
  6. Germing U., Kobbe G., Haas R., Gattermann N. Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013; 110(46): 783-90. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0783.
  7. Neukirchen J., Schoonen W. M., Strupp C., Gattermann N., Aul C., Haas R. et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk. Res.* 2011; 35(12): 1591-6. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.001.
  8. Kuendgen A., Strupp C., Aivado M., Hildebrandt B., Haas R., Gattermann N. et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(34):5358-65. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.5598.
  9. Juluri K.R., Siu C., Cassaday R.D. Asparaginase in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Current Evidence and Place in Therapy. *Blood Lymphat. Cancer*. 2022; 12:55-79. DOI: 10.2147/BLCTT.S342052.
  10. Pokrovskaya M.V., Pokrovsky V.S., Aleksandrova S.S., Sokolov N.N., Zhdanov D.D. Molecular Analysis of L-Asparaginases for Clarification of the Mechanism of Action and Optimization of Pharmacological Functions. *Pharmaceutics*. 2022; 14(3): 599. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030599.
  11. Abaji R., Krajinovic M. Pharmacogenetics of asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Drug Resist.* 2019; 2(2): 242-55. DOI: 10.20517/cdr.2018.24.
  12. Pettit K., Rezazadeh A., Atallah E.L., Radich J. Management of Myeloproliferative Neoplasms in the Molecular Era: From Research to Practice. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2022; 42: 1-19. DOI: 10.1200/EDBK\_349615.
  13. Inzoli E., Aroldi A., Piazza R., Gambacorti-Passerini C. Tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic myeloid leukemia: eligibility criteria and predictors of success. *Am. J. Hematol.* 2022; 97(8): 1075-85. DOI: 10.1002/ajh.26556.
  14. Shirin A.D., Baranova O.Yu. Hypomethylating drugs in hematology. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016; 9(4): 369-82. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-369-382. (in Russian)
  15. Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E., Santini V., Finelli C., Giagounidis A. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009; 10(3): 223-32. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70003.
  16. Tria F.P. 4th, Ang D.C., Fan G. Myelodysplastic Syndrome: Diagnosis and Screening. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(7): 1581. DOI: 10.3390/diagnostics12071581.
  17. Bento L.C., Correia R.P., Pitangueiras Manguieira C.L., De Souza Barroso R., Rocha F.A., Bacal N.S. et al. The Use of flow cytometry in myelodysplastic Syndromes: A Review. *Front Oncol.* 2017; 7: 270. DOI: 10.3389/fonc.2017.00270.
  18. Kennedy J.A., Ebert B.L. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(9): 968-74. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0806.
  19. Kennedy A.L., Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood*. 2019; 133(10): 1071-1085. DOI: 10.1182/blood-2018-10-844662.
  20. Navada S. C., Chatalbash A., Silverman L. R. Clinical significance of cytogenetic manifestations in myelodysplastic syndromes. *Laboratory Medicine*. 2013; 44(2): 103-7.
  21. Rosenberg C.A., Bill M., Rodrigues M.A., Hauerslev M., Kerndrup G.B., Hokland P. et al. Exploring dyserythropoiesis in patients with myelodysplastic syndrome by imaging flow cytometry and machine-learning assisted morphometrics. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2021; 100(5): 554-67. DOI: 10.1002/cyto.b.21975.
  22. Liu C., Zou C., Zou S., Wang Q., Xiao D., Zhang L. Abnormal hemoglobin H band in myelodysplastic syndromes (MDS): A case report. *Transfus. Clin. Biol.* 2021; 28(2): 206-10. DOI: 10.1016/j.tracbi.2020.10.009.
  23. Kipfer B., Daikeler T., Kuchen S., Hallal M., Andina N., Allam R. et al. Increased cardiovascular comorbidities in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia presenting with systemic inflammatory and autoimmune manifestations. *Semin Hematol.* 2018; 55(4): 242-7. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.002.
  24. Arinobu Y., Kashiwado Y., Miyawaki K., Ayano M., Kimoto Y., Mitoma H. et al. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndrome predict a poor prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(13): e25406. DOI: 10.1097/MD.00000000000025406.
  25. Van der Weyden M.B., Harrison C., Hallam L., McVeigh D., Gan T.E., Taaffe L.M. Elevated red cell adenosine deaminase and haemolysis in a patient with a myelodysplastic syndrome. *Br. J. Haematol.* 1989; 73(1): 129-31. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1989.tb00233.x.
  26. Cull A.H., Mahendru D., Snetsinger B., Good D., Tyrshkin K., Chesney A. et al. Overexpression of Arginase 1 is linked to DNMT3A and TET2 mutations in lower-grade myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk. Res.* 2018; 65: 5-13. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.12.003.
  27. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158(3): 638-51. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00291.x.
  28. Aul C., Gattermann N., Germing U., Winkelmann M., Heyll A., Runde V. et al. Serum deoxythymidine kinase in myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 1994; 73(2): 322-7. DOI: 10.1002/1097-0142(19940115)73:2<322::aid-cncr2820730215>3.0.co;2-e.
  29. Reinhardt D., Haase D., Schoch C., Wollenweber S., Hinkelmann E., Heyden W. et al. Hemoglobin F in myelodysplastic syndrome. *Ann. Hematol.* 1998; 76(3-4): 135-8. DOI: 10.1007/s002770050377.
  30. Steensma D.P., Higgs D.R., Fisher C.A., Gibbons R.J. Acquired somatic ATRX mutations in myelodysplastic syndrome associated with alpha thalassemia (ATMDS) convey a more severe hematologic phenotype than germline ATRX mutations. *Blood*. 2004; 103(6): 2019-26. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3360.
  31. Song L.L., Zheng Q.Q., Xiao C., Guo J., Wu D., Su J. Y. et al. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016; 37(10): 903-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.018.
  32. Cui R., Gale R.P., Zhu G., Xu Z., Qin T., Zhang Y. et al. Serum iron metabolism and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndrome not receiving RBC transfusions. *Leuk. Res.* 2014; 38(5): 545-50. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.01.016.
  33. Gattermann N., Rachmilewitz E.A. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann. Hematol.* 2011; 90(1): 1-10. DOI: 10.1007/s00277-010-1091-1.
  34. Gu S., Song X., Zhao Y., Guo J., Fei C., Xu F. et al. The evaluation of iron overload through hepcidin level and its related factors in myelodysplastic syndromes. *Hematology*. 2013; 18(5): 286-94. DOI: 10.1179/1607845412Y.0000000064.
  35. Kim C.H., Leitch H.A. Iron overload-induced oxidative stress in myelodysplastic syndromes and its cellular sequelae. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021; 163: 103367. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103367.
  36. Gonçalves A.C., Cortesão E., Oliveiros B., Alves V., Espadana A. I., Rito L. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction play a role in myelodysplastic syndrome development, diagnosis, and prognosis: A pilot study. *Free Radic Res.* 2015; 49(9): 1081-94. DOI: 10.3109/10715762.2015.1035268.
  37. Picou F., Vignon C., Debeissat C., Lachot S., Kosmider O., Gally N. et al. Bone marrow oxidative stress and specific antioxidant signatures in myelodysplastic syndromes. *Blood Adv.* 2019; 3(24): 4271-9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000677.
  38. Srole D.N., Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol.* 2021; 236(7): 4888-4901. DOI:10.1002/jcp.30247.
  39. Bondu S., Alary A.S., Lefèvre C., Houy A., Jung G., Lefebvre T. et al. A variant erythroferrone disrupts iron homeostasis in *SF3B1*-mutated myelodysplastic syndrome. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11(500): eaav5467. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav5467.
  40. O'Toole D., Kennedy P., Quinn J., Murphy P.T. Is GDF15 beneficial to erythropoiesis in low grade myelodysplastic



- syndrome? *Leuk. Lymphoma*. 2015; 56(6): 1914-5. DOI: 10.3109/10428194.2014.977885.
41. Cui R., Gale R.P., Zhu G., Xu Z., Qin T., Zhang Y. et al. Serum iron metabolism and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndrome not receiving RBC transfusions. *Leuk. Res*. 2014; 38(5): 545-50. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.01.016.
42. Riabov V., Mossner M., Stöhr A., Jann J. C., Streuer A., Schmitt N. et al. High erythroferrone expression in CD71+ erythroid progenitors predicts superior survival in myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol*. 2021; 192(5): 879-91. DOI: 10.1111/bjh.17314.
43. Miura S., Kobune M., Horiguchi H., Kikuchi S., Iyama S., Murase K. et al. EPO-R+ myelodysplastic cells with ring sideroblasts produce high erythroferrone levels to reduce hepcidin expression in hepatic cells. *Blood Cells Mol. Dis*. 2019; 78: 1-8. DOI: 10.1016/j.bcmd.2019.04.014.
44. Murphy P.T., Quinn J.P., O'Donghaile D., Swords R., O'Donnell J.R. Myelodysplastic patients with raised percentage of hypochromic red cells have evidence of functional iron deficiency. *Ann. Hematol*. 2006; 85(7): 455-7. DOI: 10.1007/s00277-006-0107-3.
45. Yang W.C., Lin S.F., Wang S.C., Tsai W.C., Wu C.C., Wu S.C. The effects of human BDH2 on the cell cycle, differentiation, and apoptosis and associations with leukemia transformation in myelodysplastic syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(9): 3033. DOI: 10.3390/ijms21093033.
46. Liu Z., Lanford R., Mueller S., Gerhard G. S., Lusciati S., Sanchez M. et al. Siderophore-mediated iron trafficking in humans is regulated by iron. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2012; 90(10): 1209-21. DOI: 10.1007/s00109-012-0899-7.
47. Tani K., Fujii H., Takahashi K., Kodo H., Asano S., Takaku F. et al. Erythrocyte enzyme activities in myelodysplastic syndromes: elevated pyruvate kinase activity. *Am. J. Hematol*. 1989; 30(2): 97-103. DOI: 10.1002/ajh.28303002DOI.
48. Lintula R. Red cell enzymes in myelodysplastic syndromes: a review. *Scand J Haematol Suppl*. 1986; 45: 56-9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1986.tb00844.x.
49. Johnson R.M., Panchoosingh H., Goyette G. Jr., Ravindranath Y. Increased erythrocyte deformability in fetal erythropoiesis and in erythrocytes deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase and other glycolytic enzymes. *Pediatr Res*. 1999; 45(1): 106-13. DOI: 10.1203/00006450-199901000-00018.
50. Wimazal F., Sperr W.R., Kundi M., Vales A., Fonatsch C., Thalhammer-Scherrer R. et al. Prognostic significance of serial determinations of lactate dehydrogenase (LDH) in the follow-up of patients with myelodysplastic syndromes. *Ann. Oncol*. 2008; 19(5): 970-6. DOI: 10.1093/annonc/mdm595.
51. Jin J., Hu C., Yu M., Chen F., Ye L., Yin X. et al. Prognostic value of isocitrate dehydrogenase mutations in myelodysplastic syndromes: a retrospective cohort study and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100206. DOI: 10.1371/journal.pone.0100206.
52. Gu Y., Yang R., Yang Y., Zhao Y., Wakeham A., Li W. Y. et al. IDH1 mutation contributes to myeloid dysplasia in mice by disturbing heme biosynthesis and erythropoiesis. *Blood*. 2021; 137(7): 945-58. DOI: 10.1182/blood.2020007075.
53. Patnaik M.M., Hanson C.A., Hodnefield J.M., Lasho T. L., Finke C. M., Knudson R. A. et al. Differential prognostic effect of IDH1 versus IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes: a Mayo Clinic study of 277 patients. *Leukemia*. 2012; 26(1): 101-5. DOI: 10.1038/leu.2011.298.
54. Perona G., Guidi G.C., Tummarello D., Mareni C., Battistuzzi G., Luzzato L. A new glucose 6-phosphate dehydrogenase variant (G-6-PD Verona) in a patient with myelodysplastic syndrome. *Scand J Haematol*. 1983; 30(5): 407-14. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1983.tb02526.x.
55. Muchi H., Yamamoto Y. Studies on mitochondrial and cytoplasmic malate dehydrogenase in childhood myelodysplastic syndrome. *Blood*. 1983; 62(4): 808-14.
56. Montes P., Guerra-Librero A., García P., Cornejo-Calvo M. E., López M. D. S., Haro T. et al. Effect of 5-Azacytidine Treatment on Redox Status and Inflammatory Condition in MDS Patients. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(1): 139. DOI: 10.3390/antiox11010139.
57. Gabril'chak A.I., Khaliulin A.V., Selezneva I.A., Gusjakova O.A., Radomskaja V.M., Vasil'eva T.V. Method for assessing the metabolic activity of megakaryocytic bone marrow germ. Patent RF № 2672471; 2018. (in Russian)
58. Lin F. Y., Wu H. C., Cheng K. C., Tung C. L., Chang C. P., Feng Y. H. Adiponectin is down-regulated in bone marrow interstitial fluid in hematological malignancy. *Int. J. Hematol*. 2015; 102(3): 312-7. DOI: 10.1007/s12185-015-1831-z.
59. Krashin E., Ellis M., Cohen K., Viner M., Neumark E., Rashid G. et al. Chemical and thyroid hormone profile of the bone marrow interstitial fluid in hematologic disorders and patients without primary hematologic disorders. *Hematol Oncol*. 2018; 36(2): 445-50. DOI: 10.1002/hon.2493.
60. Iversen P. O., Wiig H. Tumor necrosis factor alpha and adiponectin in bone marrow interstitial fluid from patients with acute myeloid leukemia inhibit normal hematopoiesis. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(19 Pt 1): 6793-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1033.