

М.А. Шервашидзе, Д.С. Смирнова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

# Антилейкемические эффекты глюкокортикоидов при лечении острого лимфобластного лейкоза

**Автор, ответственный за переписку:**

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов НИИ ДООИ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, тел.: +7 (499) 324-42-87, e-mail: timurvaliev@mail.ru

Глюкокортикоиды (ГК) на протяжении нескольких десятилетий используются в клинической медицине в качестве противовоспалительных, иммуносупрессивных и противоопухолевых агентов благодаря их свойству ингибировать клеточный цикл и индуцировать апоптоз, однако точный механизм их действия не изучен до конца. Ключевую роль препараты ГК играют в лечении острого лимфобластного лейкоза, занимая одну из базовых позиций на этапе индукции и реиндукции ремиссии. Ответ опухолевого клона на ГК детерминирует группу риска и прогноз заболелания. Ряд механизмов антилейкемического действия ГК и факторов резистентности к ним будут рассмотрены в настоящей статье.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, антилейкемический эффект, острый лимфобластный лейкоз, лечение

**Для цитирования:** Шервашидзе М.А., Смирнова Д.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Антилейкемические эффекты глюкокортикоидов при лечении острого лимфобластного лейкоза. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):303–308. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2603>

## ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоиды (ГК) одними из первых были использованы для лечения пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и до сих пор являются базовым компонентом индукционной терапии. В 1920-х гг. лечение преднизолоном в течение 4 нед в монорежиме позволило достичь ремиссии почти у 60% детей с ОЛЛ [1]. Дальнейший поиск оптимальной терапии ОЛЛ, расширение представлений о биохимических и иммунобиологических особенностях лейкемической клетки привели к современному многокомпонентному лечению ОЛЛ с включением 6-меркаптопурина, метотрексата, L-аспарагиназы, винкристина, цитарабина, даунорубицина/доксорубицина, циклофосамида/ифосфамида, но ГК (пред-

низолон и дексаметазон) по-прежнему являются основой лечения ОЛЛ [2]. Кроме того, элиминация бластных клеток из периферической крови в ответ на терапию преднизолоном является важным фактором прогноза. Так, в VFM<sup>1</sup>-ориентированных протоколах терапии ОЛЛ первая неделя индукции представляет собой монотерапию преднизолоном в сочетании с однократным интратекальным введением метотрексата. Пациенты, у которых получен неудовлетворительный ответ на преднизолон (абсолютное число бластных клеток в периферической крови превышает 1000/мкл), стратифицируются в группу высокого риска (наряду с другими критериями — возрастом, инициальным лейкоцитозом, превышающим  $20 \times 10^9/\text{л}$ , обнаружением транслокаций t(9;22) и t(4;11)) и имеют худшие результаты терапии.

<sup>1</sup> Berlin-Frankfurt-Munster.

Meri A. Shervashidze, Daria S. Smirnova, Timur T. Valiev, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian Federation

## Antileukemic impact of glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia treatment

Glucocorticoids (GC) are used as anti-inflammatory, immunosuppressive and anti-tumor agents for several decades due to their ability to cell cycle inhibition and apoptosis induction but mechanism of action is not fully explored. Glucocorticoids play one of the key roles in acute lymphoblastic leukaemia treatment and are at the forefront in induction and reinduction phases. The response of tumor clone to GC determines a risk group and prognosis. A number of mechanisms of antileukemic action and resistance factors will be describe in this article.

**Key words:** glucocorticoid, antileukemic effect, acute lymphoblastic leukemia, treatment

**For citation:** Shervashidze Meri A., Smirnova Daria S., Valiev Timur T., Kirgizov Kirill I., Varfolomeeva Svetlana R. Antileukemic impact of glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):303–308. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2603>

Результаты лечения ОЛЛ в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России подтверждают неблагоприятное прогностическое влияние неудовлетворительного ответа на преднизолон. Так, при анализе бессобытийной выживаемости (БСВ) 122 детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ неудовлетворительный ответ на 8-й день терапии преднизолоном отмечен у 9 (7,4%), и БСВ в данной небольшой группе больных составила  $47,1 \pm 9,9\%$  (медиана наблюдения —  $104,8 \pm 9,6$  мес) (рис. 1).

В случаях хорошего ответа на преднизолон (снижение числа бластных клеток в крови до уровня менее 1000/мкл), отмеченного у 113 (92,6%) больных, БСВ составила  $88,8 \pm 3,1\%$  (медиана наблюдения —  $109,9 \pm 5,4$  мес).

В первых экспериментальных работах по противоопухолевому действию ГК показано, что кортизон вызывает регрессию лимфосаркомы у мышей. В дальнейшем было продемонстрировано, что ГК подавляют жизнеспособность большого числа опухолей лимфоидного происхождения [3]. Было подтверждено *in vitro* и *in vivo*, что лимфоидные клетки наиболее чувствительны к ГК: в них наблюдается значительное снижение синтеза нуклеиновых кислот и белков, за которым следует гибель клеток [4].

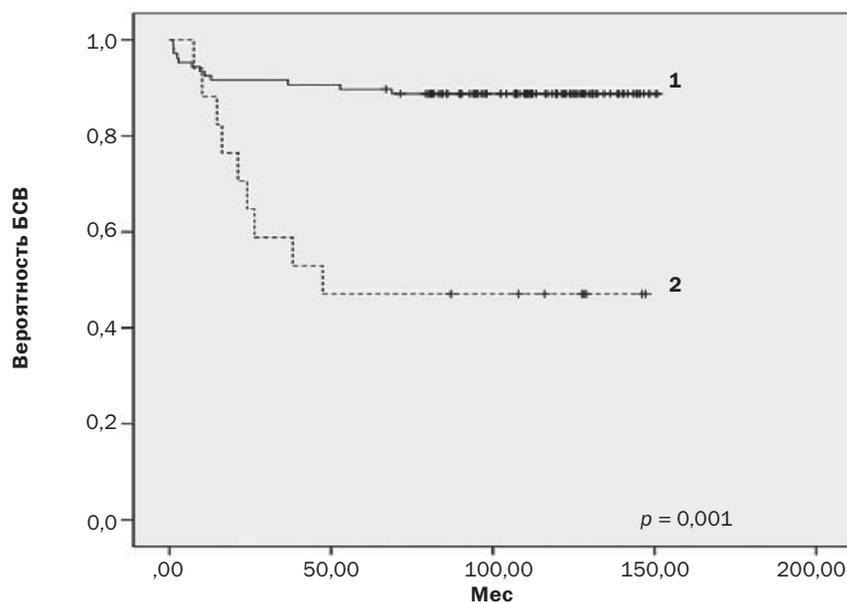
Первоначально было высказано предположение о том, что механизм снижения жизнеспособности бластных клеток основан на нарушении энергетического обмена за счет снижения транспорта и/или фосфорилирования глюкозы [5]. Однако современные данные демонстрируют, что антилейкемический эффект ГК реализуется через индукцию апоптоза и блокирование пролиферации бластных лимфоидных клеток. Важным преимуществом апоптотического разрушения клеток является тот факт, что это не приводит к накоплению погибших клеток в органах или тканях за счет их эли-

минации макрофагами. Апоптотические клетки обладают интактной цитоплазматической мембраной, и, соответственно, их гибель, индуцированная действием ГК, не вызывает системного иммунного ответа.

### МЕХАНИЗМЫ АНТИЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Определяющим этапом для цитотоксического действия является связывание ГК с глюкокортикоидными рецепторами (ГР) в цитоплазме лейкемических клеток [6]. Эти рецепторы могут образовывать комплекс с молекулой ГК, который транслоцируется в ядро клетки, реализуя свой эффект посредством трансрегуляции экспрессии генов. Трансрегуляцией называют влияние на активность генов регуляторной молекулы, значительно удаленной от места транскрипции. Эффекты ГК могут быть осуществлены также через непосредственное межбелковое взаимодействие и подавление факторов транскрипции, таких как активирующий протеин-1 (AP-1) или ядерный фактор каппа-би (NF-κB). Оба пути подавляют выработку цитокинов, влияют на экспрессию различных онкогенов, таких как Rb, p53, E2F, вызывая остановку клеточного цикла в фазе G1 [6].

Транскрипционный фактор NF-κB находится в цитоплазме клеток в составе транскрипционно-неактивного комплекса с его ингибитором IκB-α. Посредством внеклеточных сигналов различной природы происходит активация NF-κB, которая индуцирует протеолиз IκB-α, вследствие чего NF-κB перемещается в ядро, запуская процесс транскрипции. Результатом транскрипции является в том числе ресинтез белка IκB-α и вновь образование транскрипционно-неактивного комплекса с NF-κB. Реализация антипролиферативного действия ГК происходит как через индукцию синтеза IκB-α, так и путем непосредственного ингибирующего межбелкового взаимодействия с фактором транскрипции NF-κB.



**Рис. 1.** Бессобытийная выживаемость больных острым лимфобластным лейкозом в зависимости от ответа на преднизолон на 8-й день терапии по протоколу ALL-IC BFM 2002

Примечание. 1 — группа больных с количеством бластов менее 1000/мкл, 2 — группа больных с количеством бластов более 1000/мкл. БСВ — бессобытийная выживаемость.

**Fig. 1.** Event-free survival of patients with acute lymphoblastic leukemia depending on the response to prednisone on the 8th day of therapy according to the ALL-IC BFM 2002 protocol

Note. 1 — group of patients with the number of blasts less than 1000/mcl, 2 — group of patients with the number of blasts more than 1000/mcl. EFS (БСВ) — event-free survival.

Другой мишенью ГК является транскрипционный фактор AP-1, с которым происходит непосредственное взаимодействие молекулы ГК и взаимное ингибирование трансктивации друг друга. Это взаимодействие блокирует дальнейшую транскрипцию AP-1 и пропролиферативных генов ГР [7].

Внеклеточный ГК попадает в клетку путем пассивного транспорта из-за своего небольшого размера и липофильности. Свободный ГР образует гетерокомплексы с шаперонными белками теплового шока 90 (hsp90) и 70 (hsp70) и кошапероном иммунофилином FK506 binding protein (FKBP) 52, которые необходимы для оптимального связывания с молекулой ГК. После связывания ГР диссоциирует от своих белков-шаперонов, раскрывая домен ГР, что приводит к ядерной транслокации. ГР могут образовывать гомодимеры и взаимодействовать с элементами глюкокортикоидного ответа, вызывая транскрипцию генов (трансктивацию), или они могут оставаться в виде мономеров и взаимодействовать с факторами транскрипции, такими как AP-1 или NF-κB [8]. Оба механизма вызывают клинические эффекты ГК (антипролиферативный, циторедуктивный) (рис. 2).

Хотя ГК достаточно давно используются в качестве противовоспалительных и противоопухолевых средств благодаря своей способности вызывать остановку клеточного цикла и гибель клеток, точный механизм их действия продолжает изучаться. Были выдвинуты две гипотезы, объясняющие ГК-индуцированную гибель клетки. Первая заключается в том, что ГК инициируют апоптотический каскад через активацию транскрипции генов, специфичных для «рецепторов смерти» (рецепторы Fas (индуктор апоптоза) и TNF — фактора некроза опухоли), в результате чего активированные лигандами ГР напря-

мую связываются с *цис*-активируемыми последовательностями ДНК (участками ДНК, регулирующими экспрессию генов, находящихся на той же хромосоме), которые функционируют как промоторные и энхансерные элементы. Индукция транскрипции приводит к усилению экспрессии гена (генов), вызывающего апоптоз, который генерирует апоптотический сигнал и запускает каскад [4]. Однако до настоящего времени не было выявлено ни одного проапоптотического гена в качестве мишени ГК-опосредованной транскрипции. В настоящее время считается, что гены, индуцируемые ГК, ответственны за огромное количество побочных эффектов, связанных с лечением ГК, а не за цитотоксическое и иммуносупрессивное действия [9].

Вторая теория предполагает, что апоптоз инициируется через негативную модуляцию провоспалительных цитокинов или так называемых генов выживания, что происходит через ингибирование транскрипции, а не трансктивацию [10].

Кроме того, есть некоторые доказательства того, что апоптоз, индуцированный ГК, является лишь следствием остановки клеточного цикла. Многие гены, на которые влияет лечение ГК, являются критическими для реализации клеточного цикла, особенно для перехода от G1 к S-фазе. Но для поддержания клеточного и тканевого гомеостаза необходимы как апоптоз, так и пролиферация. Роль регуляторов клеточного цикла циклина D3 и протоонкогена *c-MYC* была изучена в исследовании действия ГК на модифицированной клеточной линии CCRF-CEM T-линейного острого лимфобластного лейкоза человека M.J. Ausserlechner и соавт. При инкубации клеток CCRF-CEM с ГК отмечалось накопление клеток в G1-фазе в течение 36 ч. При этом происходило снижение активности циклина D3 до неопределяемых уровней.

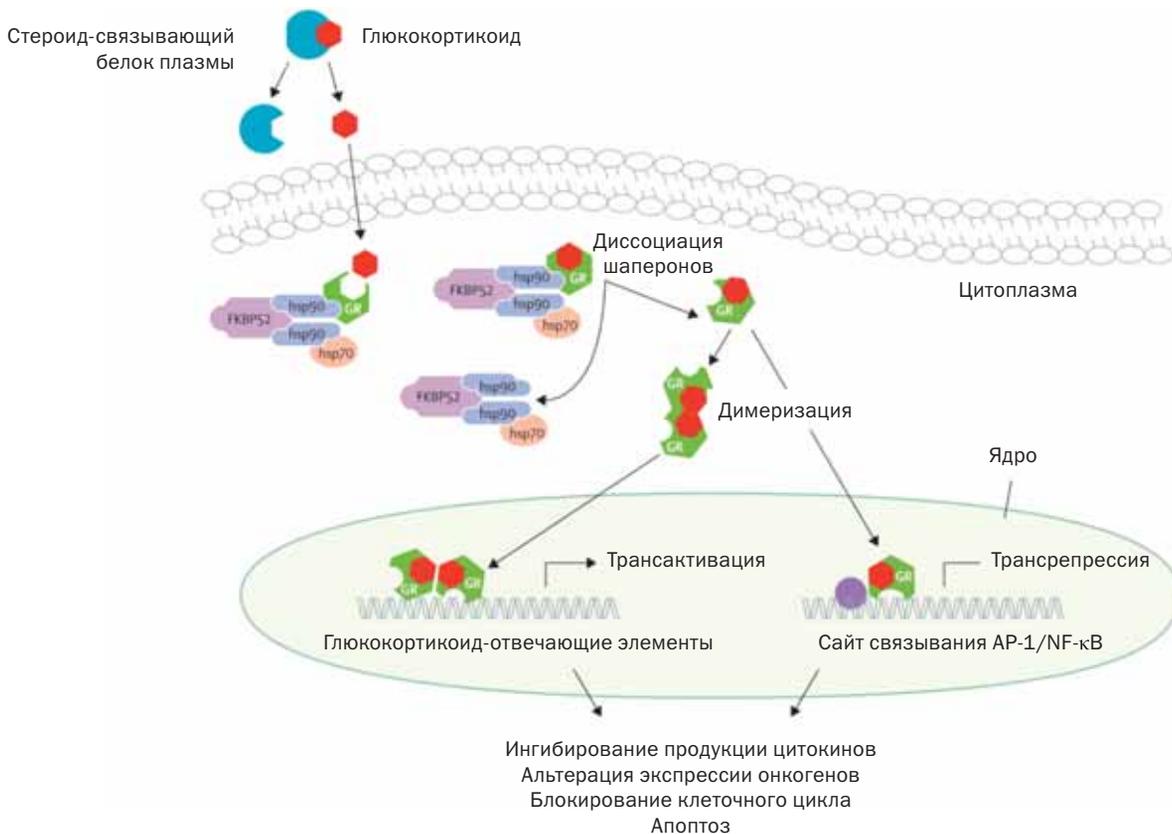


Рис. 2. Молекулярно-биологические основы клинических эффектов глюкокортикоидов [7]

Fig. 2. Molecular biological basis of clinical effects of glucocorticoids [7]

Одновременно почти полностью подавлялась экспрессия протоонкогена *c-MYC*, другого важного регулятора G1-фазы и роста клеток [11]. Остановка клеточного цикла сама по себе может служить апоптотическим сигналом, особенно в высокопролиферирующих опухолевых клетках. Еще одним механизмом остановки клеточного цикла под действием ГК является индукция экспрессии *p21Waf1*, что было показано при раке легкого и раке прямой кишки. Другие регуляторы клеточной фазы G1, такие как *E2F*, *p53* и *Rb*, также были вовлечены в апоптоз, обусловленный ГК, что еще больше связывает клеточный цикл с запрограммированной клеточной смертью. В совокупности эти данные позволяют предположить, что индуцированное ГК прекращение клеточного цикла опосредовано репрессией факторов выживания и пролиферации [12].

Критически важная роль белков *BIM* и *BCL2*, принадлежащих к семейству *BCL2*, в ГК-индуцированном апоптозе лейкоэмических клеток была изучена *D. Jing* и соавт. [2]. Проапоптотический белок *BIM* является важным медиатором индуцируемого ГК апоптоза в нормальных лимфоцитах и лейкоэмических клетках, тогда как антиапоптотический *BCL2* обуславливает их устойчивость. Дисбаланс в системе про- и антиапоптотических представителей белков семейства *BCL2* приводит к активации *BAX*, вследствие чего нарушается трансмембранный потенциал митохондрий и происходит активация каспаз.

Большинство исследователей обнаружили, что, хотя остановка клеточного цикла, вызванная применением цитостатических агентов, повышает чувствительность клеток к ГК и потенцирует апоптоз, сама по себе она не является сигналом смерти. Поэтому маловероятно, что ГК-опосредованный апоптоз является лишь следствием ГК-индуцированного прекращения клеточного цикла [5].

Еще одним регулятором пролиферативной активности клеток является концентрация внутриклеточных ионов

$Ca^{2+}$ . Многочисленные исследования показали, что мобилизация  $Ca^{2+}$  является критическим этапом на пути апоптоза в тимоцитах, клетках лимфомы и В-лимфоцитах. Исследование *J.P. Gardner* и *L. Zhang* показало, что ГК модулируют гомеостаз  $Ca^{2+}$  в В-лимфоцитах человека [13]. В нормальных В-клетках повышение внутриклеточного  $Ca^{2+}$  служит сигналом дифференцировки для антителосекретирующих клеток, секреции интерлейкина 2 и клеточной пролиферации. Ингибирование притока  $Ca^{2+}$  с помощью ГК повышает восприимчивость этих клеток к апоптозу. Таким образом, потеря  $Ca^{2+}$  может служить сигналом для клетки к запуску апоптотического пути [14].

Исследования *C.W. Distelhorst* показали, что два гена, кодирующих каналы  $Ca^{2+}$ , активируются ГК. Один ген кодирует пуринергический рецептор (*P2Xi*), действующий как канал  $Ca^{2+}$ . Второй ген кодирует инозитолтрифосфатный рецептор (*IP3R*), который функционирует как *IP3*-связанный  $Ca^{2+}$ -канал, что приводит к снижению внутриклеточного уровня  $Ca^{2+}$  и затем к снижению пролиферативной активности клетки [15].

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Развитие биологических эффектов ГК в организме (как терапевтических, так и нежелательных) индивидуальны и детерминированы множеством факторов. Интересно, что обнаружена связь многочисленных полиморфных участков в гене *GP (NR3C1)* с прогнозом при ОЛЛ (см. таблицу). Полиморфизмы  $-627A/G$ , интрон 2  $+646C/G$  и  $9bT/C$  *NR3C1* были связаны с бессобытийной выживаемостью при ОЛЛ у пациентов детского возраста. Обнаружение генотипа *NR3C1 AG (1088A>G)* достоверно ассоциировано с костномозговым рецидивом — в отличие от генотипа *NR3C1 AA* при ОЛЛ у детей. Делеционный полиморфизм в глутатион-S-трансферазе тета-1 (*GSTT1*) ассоциирован с ранним ответом на ГК при ОЛЛ: у пациентов с *GSTT1\*0/0* ран-

**Таблица.** Прогностические ассоциации полиморфизмов генов глюкокортикоидных рецепторов и результатов лечения острого лейкобластного лейкоза [17]

**Table.** Prognostic associations of gene polymorphisms of glucocorticoid receptors and results of acute leukoblastic leukemia treatment [17]

Генетические полиморфизмы	Прогностическое и клиническое значение
<i>NR3C1</i> ( 627 AA по сравнению с AG или GG, интрон 2 +646 CG или GG по сравнению с CC и 9b TT по сравнению с CC или TC)	БСВ при ОЛЛ хуже
<i>NR3C1</i> (1088 AG против AA)	Повышен риск костномозгового рецидива ОЛЛ у пациентов с генотипом <i>GSTM null</i>
<i>GSTT1</i> (*0/0 по сравнению с *A/A)	Ранний ответ на преднизолон при ОЛЛ лучше
<i>GSTP1</i> (кодон 105 Val/Val или Val/Ile по сравнению с Ile/Ile, кодон 114 Ala/Ala по сравнению с Ala/Val или Val/Val)	Повышен риск ЦНС-рецидива ОЛЛ
<i>GSTM1</i> (нулевой или нормальный)	Тяжелые инфекции у пациентов с ОЛЛ
SNP в <i>CNTNAP2</i> , <i>LEPR</i> , <i>CRHR1</i> , <i>NTAN1</i> , <i>SLC12A3</i> , <i>ALPL</i> , <i>BGLAP</i> и <i>APOB</i>	Ассоциированы с развитием артериальной гипертензии на этапе индукции ремиссии ОЛЛ
<i>ACP1</i> (rs12714403 AA или AG против GG)	Чаще развитие клинически выраженного остеонекроза при ОЛЛ
<i>TYMS</i> (2/2 по сравнению с 3/3 или 2/3), <i>VDR</i> (rs2228570, CC по сравнению с TT или CT) и <i>PAI-1</i> (rs6092, AA или GA по сравнению с GG)	Чаще развитие остеонекроза при ОЛЛ

*Примечание.* БСВ — бессобытийная выживаемость; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ЦНС — центральная нервная система.

*Note.* EFS (БСВ) — event-free survival; ALL (ОЛЛ) — acute lymphoblastic leukemia; CNS (ЦНС) — central nervous system.

ний ответ на преднизолон был чаще, чем у пациентов с GSTT1\*А/А.132. Полиморфизмы в кодоне 105 (Ile/Val) и кодоне 114 (Ala/Val) глутатион-S-трансферазы рi-1 (GSTP1) были связаны преимущественно с ЦНС-рецидивом ОЛЛ [14, 16].

Проводимые исследования, анализирующие полиморфизмы генов ГР, позволяют не только прогнозировать эффективность противоопухолевой терапии, но и вероятность развития осложнений инфекционного, сердечно-сосудистого, обменного генеза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГК занимают ключевую позицию в комплексной терапии ОЛЛ за счет их мультифакторного антилейкемического действия. Согласно BFM-ориентированным программам терапии ОЛЛ, неудовлетворительный ответ на монотерапию преднизолоном в течение первой недели индукции является важнейшим фактором, позволяющим стратифицировать пациента в группу высокого риска. Подобный подход позволяет провести максимально раннюю интенсификацию терапии и повысить выживаемость больных.

Благодаря молекулярно-биологическим и фармакогенетическим исследованиям были определены ключевые пути антилейкемических эффектов ГК, реализуемые через AP-1, NF-κB, белки семейства BCL2 и внутриклеточный кальциевый гомеостаз.

Дальнейшее изучение механизмов противоопухолевого действия ГК и расширение наших представлений о фармакогенетических основах токсичности станет базисом для оптимизации и индивидуализации терапии ОЛЛ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hunger SP. Glucocorticoid selection for pediatric ALL. *Blood*. 2016;127(17):2049–2051. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-701664>
2. Jing D, Bhadri VA, Beck D, et al. Opposing regulation of BIM and BCL2 controls glucocorticoid-induced apoptosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood*. 2015;125(2):273–283. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-576470>
3. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1096–1106. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70114-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70114-5)
4. Gruber G, Carlet M, Türtscher E, et al. Levels of glucocorticoid receptor and its ligand determine sensitivity and kinetics of glucocorticoid-induced leukemia apoptosis. *Leukemia*. 2009;23(4):820–823. doi: <https://doi.org/10.1038/leu.2008.360>
5. Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;300(1-2):7–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.10.001>
6. Carlet M, Manjetovic K, Rainer J, et al. Expression, regulation and function of phosphofructo-kinase/fructose-biphosphatases (PFKFBs) in glucocorticoid-induced apoptosis of acute lymphoblastic leukemia cells. *BMC Cancer*. 2010;10:638. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-638>
7. Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(1):42–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.10.010>
8. Catts VS, Farnsworth ML, Haber M, et al. High level resistance to glucocorticoids, associated with a dysfunctional glucocorticoid receptor, in childhood acute lymphoblastic leukemia cells selected for methotrexate resistance. *Leukemia*. 2001;15(6):929–935. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402128>
9. Sun F, Zhou JL, Wei SX, et al. Glucocorticoids induce osteonecrosis of the femoral head in rats via PI3K/AKT/FOXO1 signaling

## ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равный вклад в поиск, анализ и интерпретацию литературных данных по теме статьи, в написание текста статьи, коррекцию и редактирование, а также в финальное одобрение рукописи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

All the authors have made an equal contribution to the search, the data analysis, the text writing, correction, editing and final approval of the manuscript.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

**М.А. Шервашидзе**

<https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

**Д.С. Смирнова**

<https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

**Т.Т. Валиев**

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**К.И. Киргизов**

<https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

**С.Р. Варфоломеева**

<https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

pathway. *PeerJ*. 2022;10:e13319. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.13319>

10. Schmidt S, Rainer J, Ploner C, et al. Glucocorticoid-induced apoptosis and glucocorticoid resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cell Death Differ*. 2004;11(Suppl 1):S45–S55. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401456>

11. Ausserlechner MJ, Obexer P, Böck G, et al. Cyclin D3 and c-MYC control glucocorticoid-induced cell cycle arrest but not apoptosis in lymphoblastic leukemia cells. *Cell Death Differ*. 2004;11(2):165–174. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.44013281>

12. Mansha M, Carlet M, Ploner C, et al. Functional analyses of Src-like adaptor (SLA), a glucocorticoid-regulated gene in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2010;34(4):529–534. doi: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.06.029>

13. Gardner JP, Zhang L. Glucocorticoid modulation of Ca<sup>2+</sup> homeostasis in human B lymphoblasts. *J Physiol*. 1999;514(Pt 2):385–396. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.385ae.x>

14. Durmaz B, Bagca BG, Cogulu O, et al. Antileukemic Effects of Anti-miR-146a, Anti-miR-155, Anti-miR-181a, and Prednisolone on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biomed Res Int*. 2021;2021:3207328. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/3207328>

15. Distelhorst CW. Recent insights into the mechanism of glucocorticosteroid-induced apoptosis. *Cell Death Differ*. 2002;9(1):6–19. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400969>

16. Schmidt S, Rainer J, Rimi S, et al. Identification of glucocorticoid-response genes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(5):2061–2069. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2853>

17. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, et al. Nathan and Oskis Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th edition. Elsevier Saunders, 2015, 2752p

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

---

**Валиев Тимур Теймуразович**, д.м.н. [**Timur T. Valiev**, MD, PhD]; **адрес:** 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24 [**address:** 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation]; **телефон:** +7 (905) 797-70-06; **e-mail:** timurvaliev@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9802-8610

**Шервашидзе Мери Алексеевна** [**Meri A. Shervashidze**, MD]; **e-mail:** shervashidze85@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 2343-7985

**Смирнова Дарья Сергеевна** [**Daria S. Smirnova**, MD]; **e-mail:** stratostat55@gmail.com

**Киргизов Кирилл Игоревич**, к.м.н. [**Kirill I. Kirgizov**, MD, PhD]; **e-mail:** k.kirgizov@ronc.ru; **eLibrary SPIN:** 3803-6370

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, д.м.н., профессор [**Svetlana R. Varfolomeeva**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** s.varfolomeeva@ronc.ru; **eLibrary SPIN:** 5177-1073