

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Расиля Рахимьяновна БАШАРОВА¹, Мехти Магомедович АГАКИШИЕВ²,
Ольга Валерьевна БЕРЕЗИНА¹, Игорь Борисович КОВЫНЕВ¹,
Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Городской гематологический центр
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 2

Представлены данные собственных исследований экспрессии регуляторных молекул микроРНК miR-155 и miR-223 в клетках костного мозга и периферической крови больных хроническим лимфоидным лейкозом (ХЛЛ) на различных этапах опухолевой прогрессии. Методом высокочувствительной ПЦР микроРНК определялись в разных субстратах периферической крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костном мозге у больных ХЛЛ. Показатели экспрессии соотносились с клиническими данными и эффективностью стандартной терапии. Отмечено, что повышение экспрессии miR-155 и снижение экспрессии miR-223 ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, резистентностью к терапии и высокими темпами опухолевой прогрессии ХЛЛ. Гиперэкспрессия miR-155 во всех исследуемых субстратах крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костном мозге и снижение экспрессии miR-223 в лимфоцитах, костном мозге и плазме были статистически значимо ассоциированы со стадиями ХЛЛ по J. Binet. Пациенты, имеющие низкий уровень miR-223 в костном мозге, внеклеточных везикулах и плазме и высокое содержание miR-155 до начала лечения, не достигали оптимального ответа на терапию.

Ключевые слова: miR-155, miR-223, хронический лимфоидный лейкоз, опухолевая прогрессия лимфом.

В последние годы большой интерес вызывает роль микроРНК в различных патологических процессах. К настоящему времени хорошо известно, что микроРНК участвуют во многих внутриклеточных процессах, включая дифференцировку, пролиферацию, регуляцию клеточного цикла и апоптоз, – механизмах, которые нарушаются при опухолевых заболеваниях человека. Их основная функция – регулирование экспрессии генов, продукты которых могут выступать в роли внеклеточных биологических сигнальных молекул, контролирующих взаимодействие между опухолью и окружающей ее средой. Учитывая это взаимодействие, микроРНК можно представить в качестве кандидатов для диагностики хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) [13]; так, микроРНК

принимают участие в регуляции гомеостаза, определяя способность клеток к пролиферации либо апоптозу, дифференцировке либо сохранению плюрипотентности. Особое внимание уделяется изучению роли микроРНК в стимуляции неоангиогенеза и иммуносупрессии – процессах, которые могут привести к прогрессии опухоли. В ряде случаев микроРНК можно выделить из биологических жидкостей, что позволяет проводить малоинвазивный мониторинг.

ХЛЛ является первым описанным примером участия микроРНК в развитии злокачественной опухоли [19]. Изучение роли микроРНК в патогенезе ХЛЛ началось с открытия кластера *miR-15a/16-1* на хромосоме 13q14, которая часто подвергается делеции при ХЛЛ. Это показало, что

Башарова Р.Р. – клинический ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,
e-mail: post_gem@mail.ru

Агакишиев М.М. – врач-гематолог отделения гематологии, e-mail: m_agakishiev@mail.ru

Березина О.В. – м.н.с., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,
e-mail: post_gem@mail.ru

Ковынев И.Б. – д.м.н., доцент, проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,
e-mail: kovin_gem@mail.ru

Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,
e-mail: post_gem@mail.ru

микроРНК могут выступать в качестве опухолевого супрессора, и впервые продемонстрировало их непосредственную роль в патогенезе неоплазий. Дерегулирование экспрессии микроРНК отмечено при гематологических злокачественных новообразованиях и многих других типах опухолей [9].

Настоящее исследование посвящено анализу экспрессии miR-155 и miR-223 у больных ХЛЛ. По данным литературы, исследование уровня микроРНК в плазме до начала лечения может помочь в прогнозировании ответа на терапию. Так, K. Vargova показала, что уровень miR-155 значительно выше у пациентов с ХЛЛ, которые не достигают полной ремиссии по сравнению с теми, кто достиг полного ответа на лечение [17]. Содержание циркулирующих микроРНК, обнаруженных в плазме крови больных ХЛЛ, почти на треть выше, чем у здоровых доноров [19].

MiR-155 является многофункциональной микроРНК, которая участвует в физиологических и патологических клеточных процессах. В норме miR-155 влияет на гемопоэтические стволовые клетки, регулируя их дальнейшее созревание на ранних стадиях миелоидной и лимфоидной дифференцировки. Гиперэкспрессия miR-155 ассоциируется с плохим прогнозом при многих типах неоплазий. Кроме того, miR-155 участвует в формировании химиорезистентности опухоли [4, 14]. При прогрессировании заболевания ее содержание увеличивается по мере трансформации нормальных В-клеток в направлении к моноклональному В-клеточному лимфоцитозу и к ХЛЛ [10]. В опытах на трансгенных мышах гиперэкспрессия miR-155 в В-клетках ассоциировалась с прелейкемической фазой пролиферации В-лимфом, что может указывать на ее способность индуцировать поликлональную активацию и пролиферацию. Предположительно miR-155 непосредственно участвует в инициации и прогрессировании В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний [11]. Кроме того, miR-155 снижает экспрессию гена инозитол-5-фосфатазы-1, содержащей домен SH2 (SHIP1), повышая тем самым чувствительность В-клеток к стимуляции через сигнальные пути, зависящие от рецептора к антигену В-клеток (BCR). Т-клетки или вспомогательные клетки лимфоидной ткани могут увеличивать экспрессию miR-155, стимулируя BCR через взаимодействие CD154/CD40 или BAFF/APRI. Передача сигналов с помощью BCR-пути играет важную роль в патогенезе ХЛЛ и выживании опухолевых клеток [18].

MiR-223 – это распространенная опухоль-ассоциированная микроРНК, нарушение экспрессии которой наблюдается при различных опу-

холях человека, таких как гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальная карцинома, остеосаркома, рак желудка, хронический лимфолейкоз [6]. Факты повышения экспрессии miR-223 опухолевой тканью подтвердили ее важное место в развитии неоплазий. Показано, что циркулирующая miR-223 связана с процессом метастазирования, в связи с чем возможно ее использование в качестве прогностического фактора [20].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При выполнении работы использовали образцы периферической крови и костного мозга 35 пациентов с ХЛЛ (19 мужчин и 16 женщин, средний возраст $63,37 \pm 8,67$ года (46–79 лет)), которые наблюдались в Городском гематологическом центре и проходили лечение в отделении Городской клинической больницы № 2 с 2016 по 2018 г. Больные были обследованы до начала курсов полихимиотерапии. Диагностика ХЛЛ и показания к началу терапии определялись в соответствии с международными критериями IWCLL 2008 г. и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [2, 8]. Стадия заболевания определялась согласно классификации J.L. Binet et al. [3], 19 (54 %) человек имели стадию В, 10 (29 %) – стадию А, 6 (17 %) – стадию С.

Все пациенты были разделены на две группы: в группу с показаниями к терапии вошел 21 человек, в группу без показаний к терапии – 14. В первой группе шесть пациентов достигли полного ответа, у восьми человек наблюдался частичный ответ на терапию, четверо достигли стабилизации состояния после проведенной терапии, у троих не достигнуто ответа на терапию и было зафиксировано прогрессирование заболевания. У больных с показаниями к терапии была произведена оценка прогноза на основании выявленных генетических аномалий при стандартном цитогенетическом и молекулярно-генетическом (FISH) исследованиях. К подгруппе нейтрального прогноза отнесены пациенты с трисомией 12-й хромосомы, нормальным кариотипом или генетическими аномалиями неопределенного значения – 11 человек (52,4 %), в подгруппу неблагоприятного прогноза вошли 10 больных (47,6 %) с делецией 11q и делецией 17p. Пациентов с благоприятным прогнозом (делецией 13q) выявлено не было.

Суммарную РНК выделяли из венозной крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костного мозга пациентов с помощью TRIzol Reagent («Thermo Fisher Scientific», США). Экспрессию микроРНК оценивали с помощью ПЦР в реальном времени по принципу TaqMan на обо-

рудовании iCycler CFX96 real-time PCR detection system («Bio-Rad Laboratories», США). Для оценки экспрессии применялся показатель ΔCT . В качестве гена-нормализатора была выбрана малая ядерная РНК U6 [15].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD) и представляли в виде $M \pm SD$. Различия между группами оценивали с помощью критериев Стьюдента и Манна – Уитни, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Связь между содержанием микроРНК в разных группах определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наибольшая экспрессия miR-155 отмечена в костном мозге, в то время как miR-223 – во внеклеточных везикулах, однако различия между субстратами не достигли уровня статистической значимости. Наиболее стабильное выделение и детекция РНК достигнуты из плазмы, лимфоцитов и костного мозга, что обусловлено большим объемом материала, в то время как во внеклеточных везикулах реакция прошла лишь у половины

больных в связи с маленьким объемом субстрата и невозможностью проведения повторного выделения.

Различия между содержанием miR-223 и miR-155 в разных субстратах не достигли уровня статистической значимости (таблица). В общей группе пациентов наблюдается прямая корреляционная связь средней силы между экспрессией miR-155 ($r = 0,43$; $p < 0,04$) и miR-223 ($r = 0,63$; $p < 0,02$) в плазме и лимфоцитах крови, а также экспрессией miR-155 ($r = 0,51$; $p < 0,01$) в костном мозге и внеклеточных везикулах. При ХЛЛ в периферической крови значительно возрастает содержание лимфоцитов, соответственно увеличивается и уровень микроРНК в плазме крови [7].

В группе неблагоприятного прогноза уровень miR-155 во всех исследуемых субстратах был значительно выше, чем в группе нейтрального прогноза (см. таблицу). И наибольшего значения экспрессия достигает в костном мозге и лимфоцитах, что связано с большим объемом опухолевой массы у таких пациентов. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, в которых показана взаимосвязь между высоким уровнем miR-155 и прогрессированием ХЛЛ [5]. Содержание miR-223 не достигает таких высоких значений, различия в зависимости от субстрата статистически не значимы

Таблица

Экспрессия miR-223 и miR-155 в образцах периферической крови и костного мозга пациентов с ХЛЛ

Группа пациентов	Плазма	Лимфоциты	Внеклеточные везикулы	Костный мозг
Экспрессия miR-223				
Все пациенты	83,70 ± 29,1	5,10 ± 2,52	125,14 ± 77,19	18,01 ± 4,17
Нейтральный прогноз	0,47 ± 0,31	3,51 ± 1,69	2,31 ± 1,47	4,11 ± 2,83
Неблагоприятный прогноз	1,40 ± 0,62	1,50 ± 0,57	9,65 ± 8,67	4,89 ± 3,15
Стадия А	302,2 ± 172,8	10,21 ± 3,35		4,17 ± 1,77
Стадии В и С	0,40 ± 0,29**	1,13 ± 0,68*		2,95 ± 0,94**
Частичная или полная ремиссия	0,94 ± 0,89		12,11 ± 3,46	65,16 ± 17,36
Отсутствие оптимального ответа на терапию	0,67 ± 0,15 [#]		2,30 ± 1,03 ^{##}	15,06 ± 4,21 ^{##}
Экспрессия miR-155				
Все пациенты	2246,6 ± 11823,2	3872,1 ± 9384,2	3940,5 ± 13376,6	5117,6 ± 15665,1
Нейтральный прогноз	802,5 ± 1189,3	1182,7 ± 806,5	387,8 ± 152,5	391,1 ± 318,3
Неблагоприятный прогноз	7677,8 ± 21096,2	5819,4 ± 1724,5	1776,3 ± 625,6	11924,01 ± 26352,5
Стадия А	114,5 ± 236,6	3846,3 ± 4959,01		125,7 ± 174,5
Стадии В и С	521,1 ± 1429,2**	8508,4 ± 2530,8*		21846,0 ± 15171,2**
Частичная или полная ремиссия	7872,9 ± 23834,8		369,9 ± 225,5	1033,4 ± 1897,3
Отсутствие оптимального ответа на терапию	920,6 ± 1929,1 [#]		2239,3 ± 413,3 ^{##}	11736,6 ± 220622,3 ^{##}

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей пациентов со стадией А (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$) и достигших частичной или полной ремиссии ([#] – при $p < 0,05$, ^{##} – при $p < 0,01$).

(см. таблицу). Данных о роли miR-223 при ХЛЛ не так много. Известно, что при прогрессировании ХЛЛ ее экспрессия не изменяется, а в некоторых случаях – снижается.

Вышесказанное подтверждает проведенный анализ уровней экспрессии микроРНК в группах пациентов в зависимости от стадии заболевания. Стадия заболевания отражает объем опухолевой массы, распространенная стадия (в данном случае В и С) свидетельствует о прогрессии заболевания. Уровень микроРНК-155 в группе больных со стадиями В и С статистически значимо выше, чем у пациентов с начальной стадией А, в то время как miR-223 – напротив, ниже (см. таблицу). Разными авторами показано, что при прогрессировании ХЛЛ экспрессия miR-223 не изменяется или уменьшается, так же как и при таких В-клеточных неоплазиях, как лимфома зоны мантии и лимфома маргинальной зоны, что связывают с эпигенетическим «молчанием» генов [16, 21].

Одним из показателей долгосрочного прогноза заболевания является ответ на лечение. Экспрессия miR-223 в биологических субстратах пациентов, не достигавших оптимального ответа на терапию, была меньше, чем у достигших частичной или полной ремиссии (см. таблицу). Полученные данные согласуются с результатами исследований [1,12], в которых показано, что снижение уровня miR-223 является маркером неблагоприятного прогноза и резистентности к терапии. В отношении miR-155 картина не была столь единообразной: пациенты, имевшие высокий уровень экспрессии miR-155 в костном мозге до начала терапии, не достигали оптимального ответа, что согласуется с данными литературы, в то же время в их плазме и внеклеточных везикулах содержание miR-155 было меньше, чем в соответствующих субстратах больных, достигших частичной или полной ремиссии (см. таблицу).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

MiR-155 и miR-223 выделены из всех исследуемых субстратов крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костного мозга больных ХЛЛ. Повышение экспрессии miR-155 и снижение экспрессии miR-223 ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и прогрессией ХЛЛ. Гиперэкспрессия miR-155 во всех исследуемых субстратах крови (плазма, лимфоциты, внеклеточные везикулы) и костном мозге и снижение экспрессии miR-223 в лимфоцитах, костном мозге и плазме статистически значимо ассоциированы со стадиями ХЛЛ по J. Binet. Пациенты с ХЛЛ, имеющие до начала терапии низкий уро-

вень miR-223 в костном мозге, внеклеточных везикулах и плазме и высокий уровень miR-155, не достигали оптимального ответа на терапию.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и написании статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кислицина Д.Г., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Наумова Е.В., Бидерман Б.Б., Сударинов А.Б., Никитин Е.А., Долгов В.В. Особенности оценки экспрессии Zap-70 в опухолевых клетках при В-клеточном хроническом лимфолейкозе методом проточной иммуноцитометрии // Клини. лаб. диагностики. 2012. (6). 47–52.
2. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Буки-Веди, 2016. 324 с.
3. Binet J.L., Leparrier M., Dighiero G., Charron D., D'Athis P., Vauquier G., Beral H.M., Natali J.C., Raphael M., Nizet B., Follezo J.Y. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance // Cancer. 1977. 40. (2). 855–864.
4. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., Bichi R., Zupo S., Noch E., Aldler H., Rattan S., Keating M., Rai K., Rassenti L., Kipps T., Negrini M., Bullrich F., Croce C.M. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. 99. (24). 15524–15529.
5. Ferrajoli A., Shanafelt T.D., Ivan C., Shimizu M., Rabe K.G., Nourae N., Ikuo M., Ghosh A.K., Lerner S., Rassenti L.Z., Xiao L., Hu J., Reuben J.M., Calin S., You M.J., Manning J.T., Wierda W.G., Estrov Z., O'Brien S., Kipps T.J., Keating M.J., Kay N.E., Calin G.A. Prognostic value of miR-155 in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and patients with B chronic lymphocytic leukemia // Blood. 2013. 122. (11). 1891–1899.
6. Gentner B., Pochert N., Rouhi A., Boccalatte F., Plati T., Berq T., Sun S.M., Mah S.M., Mirkovic-Hösle M., Ruschmann J., Muranyi A., Leierseder S., Arqiroopoulos B., Starczynowski D.T., Karsan A., Heuser M., Hogge D., Camargo F.D., Enkelhardt S., Döhner H., Buske C., Jongen-Lavrencic M., Naldini L., Humphries R.K., Kuchenbauer F. MicroRNA-223 dose-levels fine-tune proliferation and differentiation in human cord blood progenitors and acute myeloid leukemia // Exp. Hematol. 2015. 43. (10).
7. Glinge C., Clauss S., Boddum K., Jabbari R., Jabbari J., Risgaard B., Tomsits Ph., Hildebrand B., Käb S., Wakili R., Jespersen Th., Tfelt-Hansen J. Stability of circulating blood-based microRNAs – pre-

analytic methodological considerations // PLoS One. 2017. 1223. 446–452.

8. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligiaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., Hillmen P., Keating M.J., Montserrat E., Rai K.R., Kipps T.J. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines // Blood. 2008. 111. (12). 5446–5456.

9. Horschler B.A., Ding X.C., Großhans H. MiRNA Regulation of the Translational Machinery // Progress in Molecular and Subcellular Biology. 2010. 50. 21–4.

10. Jing, Y., Juanmin Z. Correlation of Obesity and Osteoporosis: Effect of Free Fatty Acids on Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Differentiation // Experimental and Therapeutic Medicine. 2010. 1 (4). 603–610.

11. Li J., Wan Y., Ji Q., Fang Y., Wu Y. The role of microRNAs in B-cell development and function // Cell. Mol. Immunol. 2013. 10. (2). 107–112.

12. Li S., Moffett H.F., Lu J., Werner L., Zhang H., Ritz J., Neuberg D., Wucherpfennig K.W., Brown J.R., Novina C.D. MicroRNA expression profiling identifies activated B cell status in chronic lymphocytic leukemia cells // PLoS One. 2011. 6.

13. O'Connell R.M., Zhao J.L., Rao D.S. MicroRNA function in myeloid biology // Blood. 2011. 118. (11). 2960–2969.

14. Roosbroeck K.V., Calin G.A. MicroRNAs in chronic lymphocytic leukemia: miRacle or miRage for prognosis and targeted therapies? // Semin. Oncol. 2016. 43. (2). 209–214.

15. Schwarzenbach H., da Silva A.M., Calin G., Pantel K. Data normalization strategies for microRNA quantification // Clin. Chem. 2015. 61. (11). 1333–1342.

16. Stamatopoulos B., Meuleman N., Haibe-Kains B., Saussoy P., Neste E.V.D., Michaux L., Heimann P., Martiat Ph., Bron D., Lagneaux L. MicroRNA-29c and MicroRNA-223 down-regulation has *in vivo* significance in chronic lymphocytic leukemia and improves disease risk stratification // Blood. 2016. 113. (21). 5237–5246.

17. Vargova K. The role of oncogenic microRNA-155 and proto-oncogen MYB in chronic lymphocytic leukemia. Prague, 2013. 170 p.

18. Yeh Y.-Y., Ozer H.G., Lehman A.M., Maddocks K., Yu L., Johnson A.J., Byrd J.C. Characterization of CLL Exosomes Reveals a Distinct MicroRNA Signature and Enhanced Secretion by Activation of BCR Signaling // Blood. 2016. 125. (21). 3297–3306.

19. Zhang Y., Lin J., Huang W., Cao Y., Liu Y., Wang T., Zhong W., Wang D., Mao R., Chen X. The effect of circulating miR-223 on surveillance of different cancers: a meta-analysis // Onco Targets Ther. 2017. 10. 3193–3201.

20. Zhou H., Xiao J., Wu N., Liu C., Xu J., Liu F., Wu L. MicroRNA-223 regulates the differentiation and function of intestinal dendritic cells and macrophages by targeting C/EBP β // Cell Rep. 2015. 13. (6). 1149–1160.

21. Zhou K., Yi S., Yu Z., Li Z., Wang Y., Zou D., Qi J., Zhao Y., Qiu L. MicroRNA-223 expression is uniformly down-regulated in B cell lymphoproliferative disorders and is associated with poor survival in patients with chronic lymphocytic leukemia // Leuk. Lymphoma. 2012. 53. (6). 1155–1161.

EPIGENETIC MECHANISMS OF TUMOR PROGRESSION IN CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA

**Rasilya Rakhim'yanovna BASHAROVA¹, Mekhti Magomedovich AGAKISHIEV²,
Ol'ga Valer'yevna BEREZINA¹, Igor' Borisovich KOVYNEV¹, Tat'yana Ivanovna POSPELOVA¹**

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

² *City Hematological Center
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21*

The data on studies of the expression of microRNA regulatory molecules miR-155 and miR-223 in bone marrow and peripheral blood cells in patients with chronic lymphoid leukemia (CLL) at various stages of the disease progression are presented. The microRNAs were determined by the method of highly sensitive PCR in various peripheral blood substrates (plasma, lymphocytes, extracellular vesicles) and bone marrow in patients with CLL. The expression rates correlated with clinical data and the effectiveness of standard therapy. It is noted that an increase in the miR-155 expression and decrease in the miR-223 expression are associated with poor prognosis, resistance to therapy and high rate of the tumors progression of chronic lymphocytic leukemia. MiR-155 overexpression in all studied blood substrates (plasma, lymphocytes, extracellular vesicles) and bone marrow and decrease in miR-223 expression in lymphocytes, bone marrow and plasma were significantly associated with the stages of chronic lymphocytic leukemia according to J. Binet. The patients with CLL with the miR-223 low level in the bone marrow, extracellular vesicles and plasma and the miR-155 high level before treatment initiation did not achieve an optimal response to the therapy.

Key words: miR-155, miR-223, chronic lymphoid leukemia, tumor progression of lymphomas.

Basharova R.R. – resident of department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru

Agakishiev M.M. – hematologist, e-mail: m_agakishiev@mail.ru

Berezina O.V. – assistant professor of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru

Kovynev I.B. – doctor of medical sciences, associate professor of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: kovin_gem@mail.ru

Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, vice rector on scientific work, head of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru