

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-80-86>

Селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора как альтернатива глюкокортикоидам в терапии острого лимфобластного лейкоза: клинический ответ на глюкокортикоиды в сопоставлении с молекулярными эффектами *in vitro*

О.А. Власова¹, Е.М. Жидкова¹, Е.С. Лылова¹, А.Н. Демко², М.Г. Якубовская^{1,3}, Т.Т. Валиев¹, Е.А. Лесовая¹⁻³¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9;³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6**Контакты:** Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru,
Екатерина Андреевна Лесовая lesovenok@yandex.ru

Введение. Глюкокортикоиды широко используются при терапии острых лимфобластных лейкозов, однако реализуемые антилейкемические эффекты сопровождаются развитием серьезных метаболических и атрофических осложнений. Более безопасной альтернативой могут стать препараты класса селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора с более благоприятным терапевтическим профилем.

Цель исследования – оценка эффектов новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора класса производных синефрина *in vitro* на бластных клетках костного мозга пациентов с острым лимфобластным лейкозом и сопоставление полученных результатов с клиническим ответом на терапию.

Материалы и методы. Бластные клетки костного мозга от пациентов с острым лимфобластным лейкозом выделяли в градиенте фиколла-урографина. Долю жизнеспособных клеток определяли с помощью резазуринового теста. Экспрессию специфических генов-маркеров ответа на глюкокортикоиды оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции. Терапевтический ответ на лечение оценивали в соответствии с программой ALL IC-BFM 2009 на 8, 15 и 33-й дни.

Результаты. Рассчитаны концентрации новых селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора 10S-E2 и 13S-G2, при которых наблюдали гибель 50 % бластных клеток. Оценены эффекты наиболее цитотоксичного соединения 10S-E2 на экспрессию генов, регулируемых глюкокортикоидами (*FKBP51* и *COX2*), проведены сопоставления с клиническим ответом на лечение.

Заключение. Чувствительность бластных клеток костного мозга к соединению 10S-E2 *in vitro* коррелирует с клиническим ответом пациентов на терапию глюкокортикоидами, что позволяет предположить хороший клинический ответ пациентов на терапию потенциальными препаратами класса селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, глюкокортикоид, лечение, прогноз, селективный агонист глюкокортикоидного рецептора

Для цитирования: Власова О.А., Жидкова Е.М., Лылова Е.С. и др. Селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора как альтернатива глюкокортикоидам в терапии острого лимфобластного лейкоза: клинический ответ на глюкокортикоиды в сопоставлении с молекулярными эффектами *in vitro*. Онкогематология 2025;20(2):80–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-80-86>

Selective glucocorticoid receptor agonists as an alternative to glucocorticoids in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: clinical response to glucocorticoids compared with molecular effects *in vitro*

O.A. Vlasova¹, E.M. Zhidkova¹, E.S. Lylova¹, A.N. Demko², M.G. Yakubovskaya^{1,3}, T.T. Valiev¹, E.A. Lesovaya¹⁻³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru,
Ekaterina Andreevna Lesovaya lesovenok@yandex.ru

Background. Glucocorticoids are widely used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. However, antileukemic effects are often accompanied by the development of serious metabolic and atrophic complications. A safer alternative may be drugs of the class of selective glucocorticoid receptor agonists with a more favorable safety profile.

Aim. To evaluate the effects of new selective glucocorticoid receptor agonists of the synephrine derivative class *in vitro* on bone marrow blasts of patients with acute lymphoblastic leukemia and compare the results with the clinical response to therapy.

Materials and methods. Bone marrow blasts of patients with acute lymphoblastic leukemia were isolated in a ficoll-urographin gradient. The proportion of viable cells was assessed using a resazurin test. The expression of specific glucocorticoid response marker genes was assessed using quantitative polymerase chain reaction. Therapeutic treatment response was assessed according to ALL IC-BFM 2009 protocol on 8, 15 and 33 days.

Results. IC50 values of novel selective glucocorticoid receptor agonists 10S-E2 and 13S-G2 were calculated with blasts death level in 50 %. The effects of the most cytotoxic compound 10S-E2 on the expression of glucocorticoid-regulated genes (*FKBP51* and *COX2*), were evaluated and compared with clinical response to treatment.

Conclusion. The sensitivity of bone marrow leukemic blast cells to the 10S-E2 compound *in vitro* correlates with the clinical response of patients to glucocorticoid therapy, which suggests a good clinical response to therapy with potential drugs of selective glucocorticoid receptor agonists class.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, glucocorticoid, treatment, prognosis, selective glucocorticoid receptor agonist

For citation: Vlasova O.A., Zhidkova E.M., Lylova E.S. et al. Selective glucocorticoid receptor agonists as an alternative to glucocorticoids in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: clinical response to glucocorticoids compared with molecular effects *in vitro*. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):80–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-80-86>

Введение

Высокие показатели эффективности современно-го противоопухолевого лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей стали возможны благодаря использованию риск-адаптированных программ, основанных на клинических (возраст больного, инициальный лейкоцитоз, ответ на терапию), иммунофенотипических (Т- или В-линейный ОЛЛ) и цитогенетических (гипо-/гипердиплоидный набор хромосом, транслокации t(9;22)(q34;q11.2), t(4;11)(q21;q23), TCF4) характеристиках заболевания. Применение многокомпонентной химиотерапии позволило достичь 10-летней общей выживаемости у 87–90,4 % детей с ОЛЛ [1, 2].

Первыми препаратами, используемыми в лечении ОЛЛ, стали глюкокортикоиды (glucocorticoids, GC) и метотрексат. Несмотря на то что история терапии ОЛЛ началась около 80 лет назад, GC по-прежнему являются одним из основных компонентов программного лечения ОЛЛ [3].

Противоопухолевое действие GC при гематологических новообразованиях обусловлено активацией апоптоза и подавлением жизнеспособности опухолевых клеток. Реализация этих эффектов происходит за счет связывания GC с глюкокортикоидным рецептором (GR), описанным в литературе фактором транскрипции [4–9]. Мономер GR способен далее связывать

пропролиферативные транскрипционные факторы (NF-κB, AP-1, белки семейства STAT) и подавлять их активность (механизм трансрессии), приводя к гибели опухолевой клетки и тем самым опосредуя терапевтическое действие GC. Однако GR после связывания с GC способен также формировать гомодимерный комплекс, который после транслокации в ядро связывается с палиндромными последовательностями в промоторах и энхансерах пропролиферативных и антиапоптотических генов (механизм трансаактивации), что приводит к развитию резистентности к GC, а также серьезным метаболическим осложнениям [4, 6, 7, 10]. Более безопасной альтернативой GC в данном случае могут стать селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора (SEGRA), избирательно индуцирующие трансрессию. Ряд соединений класса SEGRA находится на различных стадиях разработки, однако на данный момент ни одна молекула данного класса не достигла фармацевтического рынка и клинической практики [7, 11–13]. Длительное применение GC приводит к нарушению водно-солевого баланса, возникновению отеков, развитию синдрома Иценко–Кушинга, остеопороза и остеонекроза и многих других метаболических и атрофических осложнений [14].

Ранее *in vitro* и *in vivo* на моделях лейкозов и лимфом нами были исследованы молекула класса SEGRA

природного происхождения — 2-(4-ацетоксифенил)-2-хлор-N-метилэтиламмоний хлорид (CpdA) и разработанные нами его синтетические аналоги [6, 7, 11, 15–18]. В настоящее время в отделе химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина разработана альтернативная стратегия получения новых SEGRA: синтез производных синефрина, конечного продукта гидролиза CpdA, обладающего также собственной биологической активностью [11]. Для 26 производных синефрина проведен скрининг активности в отношении модельных клеток линии ОЛЛ *in vitro*. По нашим данным, наиболее выраженным цитотоксическим эффектом *in vitro* и аффинностью к GR *in silico* обладают соединения 1-[4-(бензилокси)фенил]-2-(гексиламино)этанол (10S-E2) и 2-(гексиламино)-1-(4-нитрофенил)этанол (13S-G2) [18].

Цель исследования — сравнительный анализ клинического ответа пациентов с ОЛЛ на терапию GC и ответа лейкоэмических бластных клеток костного мозга пациентов *in vitro* на GC, известный селективный агонист глюкокортикоидного рецептора CpdA, и новые соединения класса SEGRA 10S-E2 и 13S-G2.

Материалы и методы

Пациенты

Для исследования использовали материал костного мозга 2 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получавших лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2024 г. Диагноз ОЛЛ был установлен на основании клинических, морфocyтохимических, иммунологических и цитогенетических данных в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения [19].

Выделение моноцитарной фракции из образцов костного мозга

Для выделения моноцитарной фракции (включающей в большом количестве лейкоэмические бластные клетки) использовали образцы костного мозга. Взятие материала для анализа производили у пациентов при первичной диагностике заболевания в пробирке со стерильным фосфатно-солевым буфером с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты (2 мг/мл), эмбриональной бычьей сыворотки (2,5 %), пенициллина (50 ЕД/мл) и стрептомицина (50 мкг/мл). При подсчете миелограммы количество бластных клеток составляло 95–99 %. Фракцию моноцитов выделяли на градиенте фикола-урографина плотностью 1,077 г/мл центрифугированием (800 rpm, 30 мин, 20 °C), после чего отмывали полученную взвесь клеток фосфатно-солевым буфером и осаждали при тех же условиях в течение 10 мин. Осадок клеток лизировали раствором ACK Lysing Buffer (ThermoFisher Scientific, США) в течение 3 мин и дважды отмывали фосфатно-солевым

буфером. Подсчитывали количество клеток в полученной взвеси в камере Горяева и определяли долю жизнеспособных клеток с помощью окраски 1 % раствором трипанового синего. Клетки культивировали в условиях 5 % CO₂ и 37 °C в питательной среде RPMI-1640 с добавлением L-глутамина (150 мг/мл), пенициллина (50 ЕД/мл), стрептомицина (50 мкг/мл) и эмбриональной бычьей сыворотки (10 %) (все реактивы «ПанЭко», Россия).

Оценка цитотоксического эффекта с помощью резазуринового теста

Бластные клетки моноцитарной фракции высевали в 96-луночные планшеты по 200 тыс. клеток в лунку в объеме среды 180 мкл. Затем клетки обрабатывали 10S-E2 или 13S-G2 в широком диапазоне концентраций (2–200 мкМ). 10S-E2 и 13S-G2 были подготовлены в ходе предыдущих исследований [18]. Жизнеспособность клеток анализировали через 24 и 48 ч инкубации, оценивая метаболическую активность при добавлении 0,177 мг/мл резазурина за 8–10 ч до окончания времени инкубации. Результаты в виде интенсивности сигнала флуоресценции считывали на микропланшетном флуориметре Fluoroskan FL (Thermo Scientific, США). Значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀) определены с помощью программного обеспечения GraphPad Prism версии 8.2.1. Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M ± SD).

Количественный анализ методом полимеразной цепной реакции

Клетки высевали в 6-луночные планшеты по 10 млн в лунку, культивировали в присутствии GC в концентрации 10 мкМ, CpdA в концентрации 1 мкМ или 10S-E2 в концентрациях 50 и 20 мкМ в течение 18 ч, после чего с помощью реагента ExtractRNA («Евроген», Россия) по протоколу производителя выделяли тотальную РНК, с помощью набора MMLV RT («Евроген», Россия) проводили реакцию обратной транскрипции. Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) к 10 нМ смеси прямого (F) и обратного (R) праймеров (табл. 1) добавляли 100 мкг комплементарной ДНК, готовую смесь для ПЦР qPCRmix-HS («Евроген», Россия) и проводили амплификацию (95 °C, 5 мин, 40 циклов: 95 °C, 15 с; 58 °C, 20 с; 72 °C, 25 с). Относительное изменение экспрессии исследуемой матричной РНК вычисляли методом $\Delta\Delta C_t$ путем вычитания среднего значения разницы пороговых циклов (ΔC_t) для референсного гена из ΔC_t для экспериментальных образцов [20]. Для каждого гена интереса ПЦР-анализ проведен в 3 повторах. Число ПЦР-продуктов оценивали и нормализовали относительно экспрессии рибосомного белка L0 (RPL0). Результаты представляли в относительных долях, принимая экспрессию в контрольных образцах за 1.

Таблица 1. Последовательности используемых праймеров

Table 1. Primer sequences

Ген Gene	Кодируемый белок Protein	Последовательности праймеров 5'–3' Primer sequences 5'–3'
COX2	Циклооксигеназа-2 Cyclooxygenase-2	F: CCGGGTACAATCGCACTTAT R: GGCGCTCAGCCATACAG
FKBP51	Белок, связывающий FK506-51 FK506-51 binding protein	F: GAATGGTGAGGAAACGCCGAT R: TGCCAAGACTAAAGACAAATGGT
RPLP0	Рибосомный белок P0 Ribosomal protein P0	F: CCTTCTCCTTTGGGCTGGTCATCCA R: CAGACACTGGCAACATTGCGGACAC

Статистическая обработка данных

Эксперименты на бластных клетках ОЛЛ проведены в 3 технических повторах. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ GraphPad Prizm версии 8.2.1. Нормальность полученных выборок значений проверяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Для сравнения выборок нормального распределения и равных дисперсий применяли тест Стьюдента; для 3 и более выборок сравнение проводили с помощью дисперсионного анализа с последующим применением критерия Даннета. Результаты, представленные в формате столбчатых диаграмм, отражают средние значения (М), а планки погрешностей – стандартные отклонения (SD). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с протоколом лечения ALL IC-BFM 2009 терапевтический ответ на GC оценивается на 8-й день терапии и является важным фактором прогноза, а также риск-стратифицирующим критерием в лечении ОЛЛ у детей. Так, при снижении абсолютного числа бластных клеток в крови < 1000 кл/мкл на 8-й день терапии GC больной продолжает лечение в рамках инициальной группы риска. В случае если это значение превышает 1000 кл/мкл, происходит рестратификация в группу риска, предполагающую более интенсивную химиотерапию.

Клинический случай 1

Пациент, 4 лет, с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз, L2-морфологический вариант, ВП-иммунологический подвариант. Первый острый период», получал терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009. На 8-й день лечения отмечен хороший ответ на GC, число бластных клеток в крови составляло 37 кл/мкл (< 1000 кл/мкл, что соответствует хорошему ответу на GC).

При оценке противоопухолевого эффекта по миелограмме на 15-й и 33-й дни (сроки, регламентированные протоколом) достигнута клинико-гематологическая ремиссия. В настоящее время пациент продолжает по-

лучать терапию по протоколу, ремиссия сохраняется в течение 5 мес.

Клинический случай 2

Пациентка, 5 лет, с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз, L2-морфологический вариант, ВП-иммунологический подвариант. Первый острый период», получала терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009. На 8-й день лечения достигнут хороший ответ на GC, число бластных клеток в периферической крови составляло 55 кл/мкл.

В миелограмме на 15-й и 33-й дни терапии число бластных клеток соответствовало статусу ремиссии. В настоящее время пациентка продолжает программное лечение, признаков рецидива ОЛЛ нет в течение 9 мес.

Инициально, до начала терапии и оценки ее эффективности, от пациентов были получены образцы костного мозга, из которых выделена фракция моноцитов, представленная бластными клетками, и проведены исследования активности синтетических SEGRA *in vitro*. Наиболее выраженные цитотоксические эффекты показаны для производного 10S-E2: после 24 ч инкубации с данным соединением значения IC50 для обоих пациентов находились в пределах 70–90 мкМ (табл. 2). После 48 ч инкубации с 10S-E2 значения IC50 составили 58–66 мкМ. Значения IC50 для соединения 13S-G2 при 24 и 48 ч инкубации не достигнуты (> 200 мкМ). Данное производное в связи с низкой цитотоксической активностью не включено в дальнейший анализ.

Далее была оценена степень запуска маркера трансактивации, GR-зависимого гена *FKBP51*, кодирующего белок-шаперон GR, который удерживает GR в цитоплазме и усиление экспрессии которого связано с механизмом трансактивации и развитием резистентности к GC [21, 22]. Данный ген содержит в промоторной области палиндромные сайты связывания с GR, что опосредует увеличение его экспрессии при воздействии GC на клетку и трансактивации GR [23–25]. Продemonстрировано повышение экспрессии *FKBP51* в лейкоэмических бластных клетках костного мозга при обработке GC *in vitro*, что свидетельствует об экспрессии в клетках данного пациента активного GR и индукции

Таблица 2. Показатели IC_{50} для соединений 10S-E2 и 13S-G2 на бластных клетках костного мозга при остром лимфобластном лейкозе
Table 2. IC_{50} values for the compounds 10S-E2 and 13S-G2 on bone marrow blasts from patients with acute lymphoblastic leukemia

№ пациента Patient number	10S-E2, IC_{50} 24 ч, мкМ 10S-E2, IC_{50} 24 h, μ M	10S-E2, IC_{50} 48 ч, мкМ 10S-E2, IC_{50} 48 h, μ M	13S-G2, IC_{50} 24 ч, мкМ 13S-G2, IC_{50} 24 h, μ M	13S-G2, IC_{50} 48 ч, мкМ 13S-G2, IC_{50} 48 h, μ M
1	$86 \pm 9,1$	$66 \pm 7,3$	Не достигнуто Not reached	Не достигнуто Not reached
2	$68 \pm 4,7$	$58 \pm 9,8$	Не достигнуто Not reached	$197 \pm 16,9$

механизма трансаактивации. Представленные результаты согласуются с данными, полученными нами ранее [6, 15–17]. В отличие от GC, нестероидные лиганды GR CpdA и 10S-E2 не стимулируют транскрипцию данного гена и, соответственно, не вызывают запуска трансаактивации GR. В качестве маркера транспрессии был исследован NF- κ B-зависимый ген *COX2*, функциональная активность которого напрямую связана с воспалением. Простагландины, образующиеся под действием *COX2*, напрямую или опосредованно усиливают продукцию самого фермента по механизму положительной обратной связи [26]. Ингибирование *COX2* рассматривается как один из основных механизмов активности противовоспалительных средств, в том

числе GC. Как было показано, экспрессия данного гена статистически значимо снижалась при обработке GC бластных клеток костного мозга у обоих пациентов (рис. 1). Производное 10S-E2, как и известный SEGRA CpdA, либо не вызывало увеличения экспрессии данного гена, либо даже приводило к ее снижению, что демонстрирует высокий терапевтический потенциал исследуемого соединения 10S-E2 в отношении ОЛЛ.

Заключение

Таким образом, клинический ответ пациентов с ОЛЛ на проводимую терапию GC коррелирует с результатами, полученными *in vitro*. В частности, показано, что при хорошем ответе на GC и быстрой

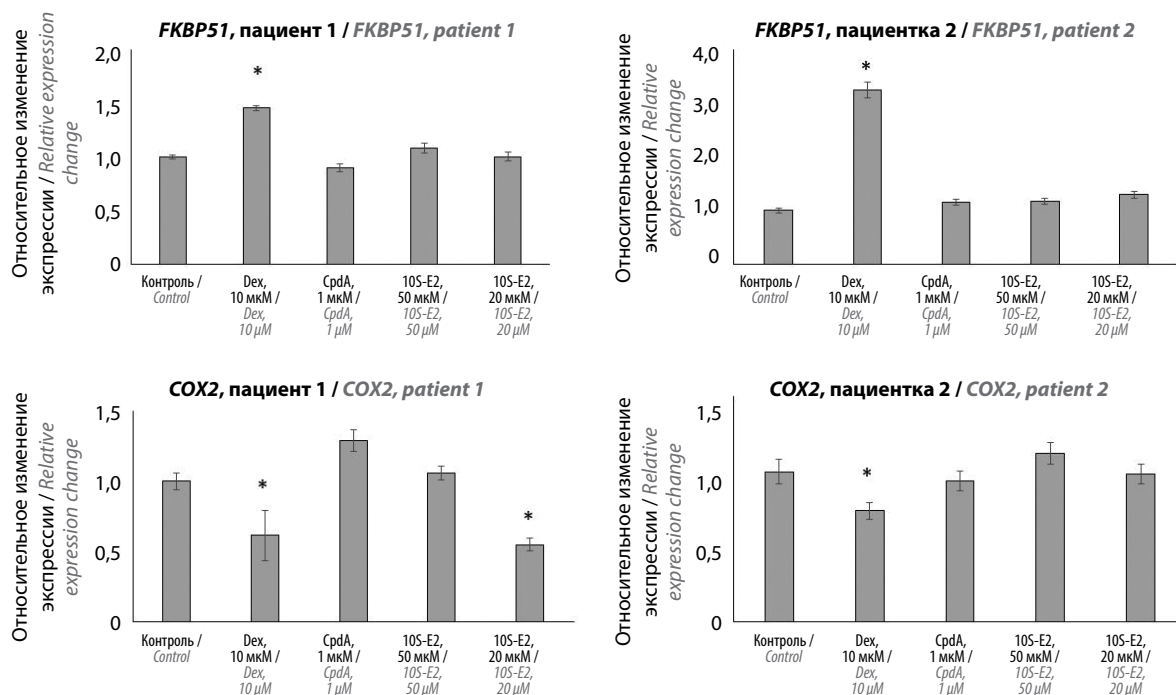


Рис. 1. Экспрессия маркерных генов транспрессии и трансаактивации глюкокортикоидного рецептора в бластных клетках костного мозга от пациентов 1 и 2 при инкубации с производным синефрина 10S-E2. Клетки инкубировали с глюкокортикоидом дексаметазоном (Dex), CpdA или 10S-E2 в течение 18 ч для оценки экспрессии маркеров трансаактивации (FKBP51) и транспрессии (COX2). Оценку уровня экспрессии генов проводили методом количественной полимеразной цепной реакции. Результаты нормировали на уровень экспрессии гена RPL0. *Статистически значимые отличия от контроля; $p < 0,05$

Fig. 1. Expression of glucocorticoid receptor transrepression and transactivation marker genes in bone marrow blasts from patients 1 and 2 after incubation with synephrine derivative 10S-E2. The cells were incubated with glucocorticoid dexamethasone (Dex), CpdA, or 10S-E2 for 18 hours to evaluate the expression of transactivation (FKBP51) and transrepression (COX2) markers. The level of gene expression was assessed by quantitative polymerase chain reaction. The results were normalized to the RPL0 gene expression level. *Statistically significant differences from the control; $p < 0.05$

редукции опухолевой массы отмечаются подавление жизнеспособности бластных клеток костного мозга, повышение экспрессии GR-зависимого гена *FKBP51* в ответ на обработку GC, который также является первичным маркером потенциального развития резистентности к GC. В то же время показано отсутствие

влияния соединения 10S-E2 на экспрессию данного гена, что косвенно свидетельствует об отсутствии запуска трансактивации GR и меньшей возможности развития побочных эффектов. Снижение или тенденцию к снижению провоспалительного гена *COX2* отмечали в случае всех лигандов GR.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Алескерова Г.А., Шеваршидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия 2016;3(4):302–8. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635
Aleskerova G.A., Shevarshidze M.A., Popa A.V. et al. Results of acute lymphoblastic leukemia treatment in children by ALL IC-BFM 2002. Onkopediatriya = Oncopediatry 2016;3(4):302–8. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635
2. Zawitkowska J., Lejman M., Romiszewski M. et al. Results of two consecutive treatment protocols in Polish children with acute lymphoblastic leukemia. Sci Rep 2020;10(1):20168. DOI: 10.1038/s41598-020-75860-6
3. Gao J., Liu W.-J. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018;22(22):7858–66. DOI: 10.26355/eurrev_201811_16411
4. Ratman D., Vanden Berghe W., Dejager L. et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. Mol Cell Endocrinol 2013;380(1-2):41–54. DOI: 10.1016/j.mce.2012.12.014
5. Clarisse D., Offner F., De Bosscher K. Latest perspectives on glucocorticoid-induced apoptosis and resistance in lymphoid malignancies. Biochim Biophys Acta Rev Cancer 2020;1874(2):188430. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188430
6. Lesovaya E., Yemelyanov A., Swart A.C. et al. Discovery of compound A – a selective activator of the glucocorticoid receptor with anti-inflammatory and anti-cancer activity. Oncotarget 2015;6(31):30730–44. DOI: 10.18632/oncotarget.5078
7. Lesovaya E.A., Chudakova D., Baida G. et al. The long winding road to the safer glucocorticoid receptor (GR) targeting therapies. Oncotarget 2022;13:408–24. DOI: 10.18632/oncotarget.28191
8. Kadmiel M., Cidlowski J.A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. Trends Pharmacol Sci 2013;34(9):518–30. DOI: 10.1016/j.tips.2013.07.003
9. Ramamoorthy S., Cidlowski J.A. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. Rheum Dis Clin N Am 2016;42(1):15–31. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.08.002
10. Sacta M.A., Chinenov Y., Rogatsky I. Glucocorticoid signaling: an update from a genomic perspective. Annu Rev Physiol 2016;78:155–80. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105323
11. Dodonova S.A., Zhidkova E.M., Kryukov A.A. et al. Synephrine and its derivative compound A: common and specific biological effects. Int J Mol Sci 2023;24(24):17537. DOI: 10.3390/ijms242417537
12. Hua G., Zein N., Daubeuf F., Chambon P. Glucocorticoid receptor modulators CpdX and CpdX-D3 exhibit the same *in vivo* antiinflammatory activities as synthetic glucocorticoids. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116(28):14191–9. DOI: 10.1073/pnas.1908258116
13. Baiula M., Bedini A., Baldi J. et al. Mapracorat, a selective glucocorticoid receptor agonist, causes apoptosis of eosinophils infiltrating the conjunctiva in late-phase experimental ocular allergy. Drug Des Devel Ther 2014;8:745–57. DOI: 10.2147/DDDT.S62659
14. Toft N., Birgens H., Abrahamsson J. et al. Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL 2008 – comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol 2016;96(2):160–9. DOI: 10.1111/ejh.12562
15. Lesovaya E.A., Yemelyanov A.Yu., Kirsanov K.I. et al. Antitumor effect of non-steroid glucocorticoid receptor ligand CpdA on leukemia cell lines CEM and K562. Biochemistry (Mosc) 2011;76(11):1242–52. DOI: 10.1134/S000629791111006X
16. Lesovaya E., Yemelyanov A., Kirsanov K. et al. Combination of a selective activator of the glucocorticoid receptor compound A with a proteasome inhibitor as a novel strategy for chemotherapy of hematologic malignancies. Cell Cycle 2013;12(1):133–44. DOI: 10.4161/cc.23048
17. Zhidkova E.M., Tilova L.R., Fetisov T.I. et al. Synthesis and anti-cancer activity of the novel selective glucocorticoid receptor agonists of the phenylethanolamine series. Int J Mol Sci 2024;25(16):8904. DOI: 10.3390/ijms25168904
18. Zhidkova E.M., Oleynik E.S., Mikhina E.A. et al. Synthesis and anti-cancer activity *in vitro* of synephrine derivatives. Biomolecules 2024;15(1):2. DOI: 10.3390/biom15010002
19. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
20. Kubista M., Andrade J.M., Bengtsson M. et al. The real-time polymerase chain reaction. Mol Aspects Med 2006;27(2-3):95–125. DOI: 10.1016/j.mam.2005.12.007
21. Westberry J.M., Sadosky P.W., Hubler T.R. et al. Glucocorticoid resistance in squirrel monkeys results from a combination of a transcriptionally incompetent glucocorticoid receptor and overexpression of the glucocorticoid receptor co-chaperone FKBP51. J Steroid Biochem Mol Biol 2006;100(1-3):34–41. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.03.004
22. Denny W.B., Valentine D.L., Reynolds P.D. et al. Squirrel monkey immunophilin FKBP51 is a potent inhibitor of glucocorticoid receptor binding. Endocrinology 2000;141(11):4107–13. DOI: 10.1210/endo.141.11.7785
23. Wiederrecht G., Hung S., Chan H.K. et al. Characterization of high molecular weight FK-506 binding activities reveals a novel FK-506-binding protein as well as a protein complex. J Biol Chem 1992;267(30):21753–60.
24. Stechschulte L.A., Sanchez E.R. *FKBP51* – a selective modulator of glucocorticoid and androgen sensitivity. Curr Opin Pharmacol 2011;11(4):332–7. DOI: 10.1016/j.coph.2011.04.012
25. Chun E., Lee H.-S., Bang B.-R. et al. Dexamethasone-induced *FKBP51* expression in peripheral blood mononuclear cells could play a role in predicting the response of asthmatics to treatment with corticosteroids. J Clin Immunol 2011;31(1):122–7. DOI: 10.1007/s10875-010-9463-9
26. Kurumbail R.G., Stevens A.M., Gierse J.K. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents [published correction appears in Nature 1997;385(6616):555]. Nature 1996;384(6610):644–8. DOI: 10.1038/384644a0

Вклад авторов

О.А. Власова, Е.М. Жидкова, Е.С. Лылова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных; А.Н. Демко: обзор публикаций по теме статьи;

М.Г. Якубовская: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Т.Т. Валиев, Е.А. Лесовая: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.A. Vlasova, E.M. Zhidkova, E.S. Lylova: design development, obtaining data for analysis, data analysis;

A.N. Demko: review of publications on the article topic;

M.G. Yakubovskaya: data analysis, review of publications on the article topic, article writing;

T.T. Valiev, E.A. Lesovaya: design development, obtaining data for analysis, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Власова / O.A. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-1498-849X>

Е.М. Жидкова / E.M. Zhidkova: <https://orcid.org/0000-0003-3318-9391>

А.Н. Демко / A.N. Demko: <https://orcid.org/0000-0002-7941-5158>

М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е.А. Лесовая / E.A. Lesovaya: <https://orcid.org/0000-0002-1967-9637>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 23-15-00321.

Funding. This work was funded by the Russian Science Foundation, project No. 23-15-00321.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.