

<https://doi.org/10.47183/mes.2026-461>

УДК 616-006:612.017.1:616-079.7



ПОИСК ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИММУННЫХ МАРКЕРОВ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОБАНКОВ: ОБЗОР

Т.В. Глазанова[✉], Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Ранняя диагностика злокачественных опухолей, в том числе опухолей лимфоидной и кроветворной ткани, чрезвычайно важна для улучшения прогноза и исхода этих заболеваний. Одним из подходов к выявлению заболеваний на ранних стадиях являются чувствительные и специфичные, основанные на биомаркерах, скрининговые тесты. Установление биомаркеров заболеваний и состояний и создание на их основе новых диагностических тестов может быть реализовано путем исследований глобальных баз данных биологического материала.

Цель. Оценка возможности поиска преclinical диагностических иммунных маркеров В-клеточных лимфолиферативных заболеваний в ретроспективных исследованиях на основе данных мировых популяционных биобанков.

Обсуждение. Наиболее часто выявляемыми ранними маркерами при неходжкинских лимфомах являются sCD23, sCD27, sCD30, CXCL13, а также ряд цитокинов и их рецепторов, в том числе IL-10, TNF- α и sTNF-R2, sIL-2R α . При множественной миеломе к таким маркерам отнесены IL-10, MIP-1 α , VEGF и TGF- α . Эти маркеры могут быть обнаружены у пациента более чем за 10 лет до дебюта В-клеточных лимфолиферативных заболеваний. Поиск и изучение взаимосвязи данных маркеров с онкозаболеванием были проведены в популяционных биобанках, позволяющих проводить ретроспективные исследования после появления клинических признаков заболевания, таких как банки сывороток крови Janus (Норвегия), PLCO (США), UK Biobank (Великобритания), а также биобанки Швеции и ряда других стран.

Выводы. Исследование материалов популяционных биобанков является одним из эффективных инструментов для обнаружения связи между иммунными маркерами и прогнозом развития онкозаболевания и разработки новых методов ранней диагностики онкозаболеваний. Таким образом, опыт мировых биобанков свидетельствует о перспективности развития биобанков в России и необходимости их интеграции и сотрудничества с ведущими мировыми биобанками.

Ключевые слова: ранние преclinical маркеры; диагностические маркеры; биобанки; В-клеточные лимфолиферативные заболевания; неходжкинская лимфома; множественная миелома; иммунный маркер

Для цитирования: Глазанова Т.В., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е. Поиск преclinical диагностических иммунных маркеров В-клеточных лимфолиферативных заболеваний в исследованиях с использованием биобанков: обзор. *Экстремальная биомедицина*. 2026. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-461>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Глазанова Татьяна Валентиновна tatyana-glazanova@yandex.ru

Статья поступила: 09.02.2026 **После доработки:** 09.04.2026 **Принята к публикации:** 10.04.2026 **Online first:** 12.05.2026

SEARCH FOR EARLY PRECLINICAL IMMUNE MARKERS OF B-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS IN BIOBANK-BASED STUDIES: A REVIEW

Tatyana V. Glazanova[✉], Elena V. Kuzmich, Irina E. Pavlova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Introduction. Early diagnosis of malignant tumors, including those of lymphoid and hematopoietic tissues, is paramount for improving prognosis and survival outcomes. A key strategy for early detection involves the use of sensitive and specific biomarker-based screening tests. The identification of such biomarkers and the subsequent development of novel diagnostic assays can be achieved through the study of large-scale biorepositories.

Objective. To evaluate the feasibility of identifying early preclinical immune markers of B-cell lymphoproliferative disorders in retrospective studies drawing on data from global population-based biobanks.

Discussion. The most frequently identified early preclinical markers for non-Hodgkin lymphomas include sCD23, sCD27, sCD30, and CXCL13, along with several cytokines and their receptors, such as IL-10, TNF- α , sTNF-R2, and sIL-2R α . In multiple myeloma, early preclinical markers comprise IL-10, MIP-1 α , VEGF, and TGF- α . Notably, these biomarkers can be detected more than a decade prior to the clinical onset of B-cell lymphoproliferative disorders. Research into the association between these markers and cancer has been facilitated by population-based biobanks, which enable retrospective analysis following clinical diagnosis. Notable examples include the Janus Serum Bank (Norway), the PLCO biorepository (USA), the UK Biobank (United Kingdom), and repositories in Sweden and other countries.

Conclusions. Analysis of population-based biobank materials represents an effective tool for identifying associations between immune markers and cancer prognosis, thus facilitating the development of novel methods for early diagnosis. The proven success of global biorepositories demonstrates the potential for advancing biobanking infrastructure in Russia, as well as the need for fostering integration and collaboration with leading international institutions.

© Т.В. Глазанова, Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова, 2026

Keywords: early preclinical markers; biobanks; diagnostic biomarkers; B-cell lymphoproliferative disorders; non-Hodgkin lymphoma; multiple myeloma; immune marker

For citation: Glazanova T.V., Kuzmich E.V., Pavlova I.E. Search for early preclinical immune markers of B-cell lymphoproliferative disorders in biobank-based studies: A review. *Extreme Medicine*. 2026. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-461>

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Tatyana V. Glazanova tatyana-glazanova@yandex.ru

Received: 9 Feb. 2026 **Revised:** 9 Apr. 2026 **Accepted:** 10 Apr. 2026 **Online first:** 12 May 2026

ВВЕДЕНИЕ

В 2024 г. в Российской Федерации зафиксировано 698 693 новых случая злокачественных новообразований, что на 3,6% превышает показатели 2023 г. Злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной тканей составили 4,8% в структуре онкозаболеваемости. За период 2014–2024 гг. в России отмечается рост абсолютного количества впервые выявленных злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной тканей: показатель увеличился с 12 441 до 15 375 случаев¹.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфо-пролиферативных опухолей, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. В-клеточные лимфомы — это клональные опухоли из зрелых и незрелых В-клеток, которые составляют большинство (80–85%) неходжкинских лимфом. НХЛ чаще всего диагностируются у лиц в возрасте 65–74 лет. Заболеваемость НХЛ в мире колеблется в пределах 1–13 чел. у мужчин и 1–7 чел. у женщин на 100 000 населения. В России показатель заболеваемости НХЛ среди мужчин 8,2 чел., а у женщин 7,2 чел. на 100 000 населения. Среди всех злокачественных новообразований в России доля НХЛ составляет 2,6%. В целом частота выявления НХЛ постоянно возрастает на 5–10% в год практически во всех странах мира, за последние 20–25 лет увеличилась более чем на 50%, опережая по темпу прироста лимфому Ходжкина² [1].

Множественная миелома (ММ) — злокачественное В-лимфо-пролиферативное заболевание, определяемое клональной пролиферацией плазматических клеток. Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и 10–15% среди всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы, средний возраст вновь заболевших ≈70 лет, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2%³ [2].

Ранняя диагностика злокачественных опухолей, в том числе опухолей лимфоидной и кроветворной тканей, чрезвычайно важна для улучшения результатов лечения онкологических больных, снижения

бремени затрат на терапию и сокращения онкологической смертности. Несмотря на доказанную клиническую эффективность современных протоколов ранней диагностики ряда солидных опухолей (в частности, рака молочной железы и шейки матки), экстраполяция этих результатов на другие нозологии ограничена. Недостаточная чувствительность и специфичность существующих скрининговых систем препятствует их успешному внедрению в диагностику злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной тканей. В связи с этим поиск новых биомаркеров различных групп онкозаболеваний, а также разработка методологии такого поиска остаются чрезвычайно актуальными. Одним из инструментов поиска может быть использование биоматериала, сосредоточенного в крупных биобанках⁴.

Цель работы — оценка возможности поиска пре-клинических диагностических иммунных маркеров В-клеточных лимфо-пролиферативных заболеваний в ретроспективных исследованиях на основе данных мировых биобанков.

Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLIBRARY.RU, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed) языках. Поискковые запросы включали ключевые слова: биобанк, В-клеточные лимфо-пролиферативные заболевания, множественная миелома, неходжкинская лимфома, ранние пре-клинические прогностические маркеры, плазменные иммунные маркеры (biobanks, B-cell lymphoproliferative disorders, multiple myeloma, non-Hodgkin's lymphoma, early preclinical markers, pre-diagnostic markers, plasma immune markers). Глубина поиска составила 25 лет. Критериями включения были: наличие данных о результатах исследований, в которых ретроспективно сравнивались сопоставимые по ключевым характеристикам группы заболевших В-клеточными лимфо-пролиферативными заболеваниями и здоровых лиц.

Под пре-клиническими диагностическими маркерами понимались лабораторные показатели, изменения которых могли быть определены ретроспективно в образцах крови, отобранных задолго (за несколько лет) до клинической манифестации заболевания. В настоящей работе основное внимание уделено маркерам, определяемым в плазме крови.

¹ Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. *Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025.

² Рукавицын ОА. Гематология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.

³ Бессмельцев СС, Сидоркевич СВ. Федеральное руководство по гематологии. М.: СИМК; 2024.

⁴ Биобанкирование. Национальное руководство. М.: Триумф; 2022.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Биобанки образцов крови

Маркеры, способствующие выявлению опухолей на ранних стадиях, а в наилучшей ситуации — до клинической манифестации заболевания, являются одним из наиболее перспективных инструментов для улучшения прогноза при злокачественных новообразованиях⁵ [3]. Безусловно, важен вопрос о том, за какое время до постановки диагноза можно обнаружить молекулярные изменения. Для решения подобных проблем необходимы очень большие массивы собранных образцов, для чего по всему миру, в особенности в последние 20 лет, создаются крупные биобанки. В России в 2018 г. также была создана Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, которая объединяет более 20 российских биобанков, все больше интегрирующихся в мировое сообщество [4].

Из наиболее крупных и давно существующих в мире следует отметить несколько биобанков. Банк сывороток крови Janus в Осло (Норвегия) — это масштабный популяционный биобанк, созданный для изучения онкологических заболеваний, в котором содержатся образцы крови и данные медицинских обследований 292 850 чел., участвовавших в одном из пяти крупных национальных исследований, проведенных в Норвегии в период 1972–2004 гг. [5]. Одним из главных преимуществ банка Janus является большое количество собранных образцов и длительный период хранения и наблюдения за пациентами, что позволяет подобрать для каждого случая заболевания контрольный образец даже при применении строгих критериев. Возможность подбора пар с близкими характеристиками крайне важна для дизайна исследований «случай — контроль», в которых необходимо проанализировать пары образцов, каждая из которых включает пациента с диагностированным онкозаболеванием и соответствующего ему участника с не диагностированным ни на одном из этапов исследования онкозаболеванием. Еще одним преимуществом банка Janus является многократный повторный отбор проб у участников, что позволяет отслеживать изменения уровня биомаркера во времени.

Проведенное в 1993–2001 гг. в США исследование PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer), включавшее 74 000 участников (37 000 мужчин и 37 000 женщин в возрасте 55–74 лет), проходивших специфическое тестирование на обнаружение онкологических заболеваний, и аналогичное количество участников контрольной группы, не проходивших скрининг, которым оказывалась обычная медицинская помощь, предоставляет уникальную возможность изучения этиологии онкологических и других заболеваний, а также оценки потенциальных молекулярных маркеров на ранних стадиях заболевания. Помимо отбора образцов биоматериала, проводили анкетирование участников с целью получения информации об анамнезе жизни, семейном анамнезе онкологических заболеваний, применении отдельных

лекарственных препаратов и других факторах риска. Образцы сыворотки крови отбирали в ходе следующих пяти ежегодных скрининговых обследований. Случаи онкозаболеваний выявляли с помощью ежегодного анкетирования при последующем наблюдении, случаи смерти фиксировали путем отслеживания жизненного статуса [6]. Подробное описание исследования PLCO представлено в работах [7–9].

По аналогичному принципу действует и ряд биобанков в других странах. В частности, в середине 1980-х гг. в Северной Швеции было инициировано проспективное лонгитудинальное когортное исследование на основе данных о более чем 140 000 участниках из двух северных регионов Швеции с более чем 240 000 образцами крови и 1,5 млн человеко-лет наблюдения (NSHDS) [10].

Прогностические иммунные маркеры новообразований лимфоидной ткани

Некоторым подтипам злокачественных новообразований лимфоидной ткани предшествуют состояния, выявляемые за несколько лет до развития клинических признаков заболевания. Примерами таких состояний являются: моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, предшествующий хроническому лимфоцитарному лейкозу (ХЛЛ); циркулирующие t(14;18)-позитивные В-клетки, предшествующие развитию фолликулярной лимфомы (ФЛ); не-IgM моноклональная гаммапатия неясного значения (MGUS), предшествующая множественной миеломе; IgM-MGUS, предшествующая макроглобулинемии Вальденстрема [11–13]. Выраженная дисрегуляция иммунитета является установленным фактором риска развития перечисленных состояний, однако важность субклинических иммунологических изменений в этом процессе не вполне ясна. Обнаружение ранних, от нескольких лет до нескольких десятков лет, доклинических проявлений злокачественной трансформации лимфоидной ткани, изменений содержания биомаркеров клеточной активации и воспаления может свидетельствовать о длительном периоде индолентного течения, предшествующем манифестации лимфоидного злокачественного новообразования. Изучение ранних стадий развития лимфоидных неоплазий может дать ключевое представление об этиологии этих состояний и биологических факторах, способствующих прогрессированию доклинической формы злокачественной опухоли [14].

Неходжкинские лимфомы

В литературе имеются сведения о связи концентраций циркулирующих маркеров активации иммунной системы, таких как sCD27, sCD30 и CXCL13, с риском развития НХЛ в целом, однако в отношении различных вариантов НХЛ исследования были ограничены размером выборки. Для изучения взаимосвязей между этими показателями J. Rhee и соавт. [15] провели анализ объединенных данных восьми исследований, включавших 3 310 пациентов с различными вариантами НХЛ. В него были включены результаты пациентов

⁵ Vale AJ, Filho IA, Pinheiro FI, de Azevedo P, Guzen FP, Cobucci RN. Role of tumor markers in early detection and prevention of complications in oncology. In: Rezaei N, ed. *Handbook of Cancer and Immunology*. Springer Nature Switzerland AG; 2025. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80962-1_324-1

с ХЛЛ/лимфомой из малых лимфоцитов ($n = 623$), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) ($n = 621$), ФЛ ($n = 398$), лимфомой маргинальной зоны ($n = 138$), мантийноклеточной лимфомой ($n = 82$) и Т-клеточной лимфомой ($n = 92$). Выявлены ассоциации ДВККЛ с повышенным уровнем sCD27, sCD30 и CXCL13. Ассоциации с уровнем sCD27 наблюдались при ХЛЛ/лимфоме из малых лимфоцитов, лимфоме маргинальной зоны и Т-клеточной лимфоме. Для ФЛ выявлена ассоциация с sCD30. При стратификации результатов анализа по времени отбора образца крови относительно даты постановки диагноза ассоциация Т-клеточной лимфомы с sCD27 и ассоциации ДВККЛ со всеми тремя маркерами были одинаковыми для периодов с различной длительностью наблюдения ($<7,5$ и $\geq 7,5$ года). В случае других вариантов НХЛ корреляции с показателями изученных растворимых маркеров были сильнее в течение более короткого периода наблюдения, ближе к моменту забора крови, особенно для индолентных лимфом [15].

При сравнении исходных сывороточных уровней 67 маркеров иммунитета и воспаления у пациентов с НХЛ ($n = 301$), диагностированными через 5 и более лет после взятия образца на исследование, с группой контроля наблюдалась статистически значимая ассоциация НХЛ с повышением уровня BCL-1, sTNFR2 и sVEGFR2. Повышение уровня указанных показателей выявлялось существенно раньше установки диагноза НХЛ [16].

Как известно, устойчивая активация В-клеток является важным механизмом, способствующим развитию НХЛ. Повышенные уровни таких маркеров активации иммунной системы, как sCD27 и sCD30, в сыворотке крови до постановки диагноза ассоциированы с развитием этого заболевания. Повышение уровня в сыворотке sCD27, нарастающее по мере прогрессирования заболевания, было также зафиксировано у пациентов с развернутой формой ХЛЛ [17]. Однако исследование только одного образца от каждого участника ограничивало возможность этиологических выводов. В биобанке Janus для каждого пациента имелись два образца, полученные в среднем с интервалом в 5 лет, что позволило провести анализ показателей как в общей группе пациентов с НХЛ, так и в подгруппах в соответствии с вариантами НХЛ. В наблюдение были включены 422 пациента и 434 субъекта контрольной группы. ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов ассоциировались с повышенным уровнем sCD27 только в более позднем образце, а фолликулярная лимфома — с повышенным уровнем sCD30 в обоих образцах, взятых в разные сроки. В объединенном анализе у пациентов с НХЛ чаще, чем в контрольной группе, наблюдалось снижение уровня sCD27 ниже среднего в «ранних» образцах и повышение уровня sCD27 выше среднего в «поздних» образцах. У субъектов с ФЛ уровень sCD30 был выше среднего в обоих образцах. Эти результаты согласуются с представлением о том, что повышенный уровень sCD27 коррелирует с изменениями, вызванными заболеванием, а sCD30 является маркером повышенной восприимчивости к ФЛ [18].

В рамках другого исследования для подтверждения значимости роли маркеров активации В-клеток в прогнозировании риска развития различных

вариантов НХЛ F. Saberi Hosnijeh и соавт. [19] проводили определение уровней sCD23, sCD27, sCD30 и CXCL13 в сыворотке крови у 517 пациентов с НХЛ и 525 пациентов контрольной группы. Более высокие уровни всех маркеров были связаны с повышенным риском развития ХЛЛ, ФЛ и ДВККЛ. После взаимной корректировки по другим иммунным маркерам sCD23 сохранял ассоциацию со всеми вариантами заболевания, а CXCL13 — с ФЛ и ДВККЛ. Ассоциации sCD23 с ХЛЛ и ДВККЛ, а также CXCL13 с ДВККЛ наблюдались даже среди пациентов, у которых образцы были получены более чем за 9 лет до постановки диагноза. Маркер sCD23 продемонстрировал хорошую прогностическую способность в отношении ХЛЛ, особенно у пожилых пациентов мужского пола. Маркеры sCD23 и CXCL13 показали прямую зависимость между индексом массы тела и риском развития ДВККЛ, в то время как CXCL13 вносил вклад в ассоциацию (обратная зависимость) между физической активностью и риском развития ДВККЛ [19].

В крупномасштабном проспективном когортном исследовании в рамках проекта European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Europe) была изучена экспрессия маркеров, связанных с ранними этапами патогенеза лимфоидных злокачественных новообразований (sBCMA, CXCL13, sCD23, CD28, CD72, FCRL1, FCRL3, SEMA4A и SEMA7A). Оценивались 6 412 циркулирующих белков у 4 565 участников. В общей сложности было выявлено и оценено 484 случая злокачественных лимфоидных неоплазий. Выделены следующие ключевые сывороточные маркеры: CD72, CD28 и SLAMF6 для ХЛЛ, FDCSP, CD72, CD28, LAG3 и INSL4 для ДВККЛ, FDCSP, CD72 и CD28 для ФЛ, TAC1 и FCRLB для множественной миеломы. Преобладание циркулирующих белков, характерных для клеточной поверхности, среди маркеров, связанных с риском развития злокачественных новообразований лимфоидной ткани, ставит вопросы о том, секретируются ли эти белки активно, или их появление в сыворотке крови отражает процесс слущивания с мембраны малигнизированных или премалигнизированных клеток. Хотя ценность белка как фактора риска не обязательно зависит от его происхождения, понимание механизма, посредством которого изменяются уровни циркулирующих молекул, поможет с течением времени интерпретировать значение колебаний их уровня для диагностики злокачественных новообразований лимфоидной ткани [14].

Как и ожидалось, не все выявленные ассоциации «белок–лимфома» оказались новыми. В частности, уровень сывороточного sCD23 ранее уже связывали с ранним развитием В-клеточных лимфом, особенно ХЛЛ, а уровень сывороточного CXCL13 — с развитием ДВККЛ. Так, на основании обследования 170 чел., предоставивших два образца крови до постановки диагноза В-клеточной лимфомы, и 170 подобранных по параметрам здоровых контрольных лиц из биобанка NSHDS были изучены ассоциации риска развития лимфомы в зависимости от подтипа и уровня маркеров, определенных на исходном этапе, во время повторного взятия образца, а также в зависимости от скорости изменения уровня маркеров. Сильные ассоциации между CXCL13, sCD23, sCD27 и sCD30 и риском

развития лимфомы наблюдались даже в образцах крови, собранных за 15–25 лет до постановки диагноза. Уровни маркеров активации В-клеток со временем повышались в случаях последующего развития лимфомы, оставаясь при этом стабильными в контрольной группе. Наиболее сильная связь с риском развития заболевания наблюдалась для индолентных подтипов лимфомы, была отмечена выраженная связь sCD23 с ХЛЛ. Среди агрессивных лимфом связь между риском и скоростью развития ДВККЛ ограничивалась CXCL13. Активация В-клеток, по-видимому, играет роль в развитии В-клеточной лимфомы на ранних стадиях при различных подтипах. Результаты предполагают полезность этих маркеров для прогнозирования наличия ранней скрытой формы заболевания и/или для скрининга и мониторинга индолентной лимфомы у отдельных пациентов [20].

Изучение связи уровней циркулирующих цитокинов и других иммунных маркеров с риском развития в последующем НХЛ также проводилось в рамках исследования PLCO [18]. Использовались образцы сыворотки крови, взятые до постановки диагноза у 297 пациентов с впервые выявленной НХЛ, и у 297 подобранных по соответствующим параметрам контрольных лиц. Измерялись уровни отдельных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α) и других иммунных маркеров, среди них растворимые рецепторы TNF (sTNF-R1, sTNF-R2), С-реактивный белок и sCD27. Статистически значимые ассоциации с увеличением риска развития НХЛ наблюдались для повышенных уровней сывороточного sTNF-R1 ($p = 0,02$) и sCD27 ($p < 0,0001$). Эти ассоциации сохранялись при анализе случаев, диагностированных более чем через 6 лет после взятия крови (sTNF-R1, $p = 0,01$; sCD27, $p = 0,0001$). Повышенные уровни IL-10, TNF- α и sTNF-R2 также были значимо связаны с увеличением риска развития НХЛ в целом. Однако эти ассоциации ослабевали с увеличением времени, прошедшего с момента взятия крови до постановки диагноза, и были нулевыми для случаев, диагностированных более чем через 6 лет после взятия крови. Полученные данные о sTNF-R1 и sCD27, возможных маркерах воспалительного процесса и стимуляции В-клеток соответственно, подтверждают роль субклинического воспаления и хронической стимуляции В-клеток в лимфомогенезе [21].

Ранее эти же авторы обследовали 234 индивидуума с развившейся НХЛ и 234 субъекта контрольной группы. Исследователи сообщали о сильной зависимости «доза-эффект» между концентрацией sCD30 до постановки диагноза и риском развития НХЛ ($p < 0,001$). Зависимость сохранялась для случаев, диагностированных через 6–10 лет после отбора образца крови [22].

После окончания периода наблюдения было выявлено 297 случаев НХЛ среди 54 829 участников скрининговой группы, соответствующих критериям исследования (среди критериев — отсутствие злокачественного новообразования в течение первого года наблюдения). Контрольная группа подбиралась индивидуально к группе случаев в равном соотношении на основе возраста на момент начала исследования (с разбросом в 5 лет), пола, расы, центра проведения исследования PLCO и даты взятия крови на исходном этапе (с разбросом в 3 мес.) среди субъектов,

у которых на момент постановки диагноза не было выявлено никаких злокачественных новообразований, кроме немеланомного рака кожи. Число случаев повышения уровня IL-10, TNF- α , sTNF-R1, sTNF-R2 и sCD27 у индивидуумов с развившейся НХЛ было значимо выше по сравнению с группой подобранного контроля (p в диапазоне от 0,003 до $<0,0001$). Уровни IL-4, IL-6 и СРБ не различались в обеих группах [21].

Было проведено изучение связи воспалительных маркеров и адипокинов с риском развития НХЛ, поскольку считается, что в основе развития заболевания лежит иммунная дисфункция, а ожирение и хроническое воспаление могут играть роль в ее этиологии [23]. Авторы провели анализ результатов обследования многоэтнической когорты, включавшей 272 индивидуума с развившейся НХЛ и 541 представителя подобранной контрольной группы соответственно. После периода с медианой продолжительности в 2,7 года от взятия крови до постановки диагноза оказалось, что уровень IL-10 был значимо связан с риском развития НХЛ ($p < 0,001$). TNF- α и IL-8 показали погранично повышенный риск, в то время как IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 и СРБ не были связаны с НХЛ. Лептин, но не адипонектин, был ассоциирован с риском развития НХЛ ($p < 0,001$). Коррекция с учетом индекса массы тела существенно не повлияла на оценки риска. Стратификация по подтипам показала значимые ассоциации с IL-10 и лептином для ФЛ, но не для ДВККЛ. Исключение случаев, диагностированных менее чем через год после взятия крови, ослабило все ассоциации. Таким образом, IL-10 был единственным цитокином, а лептин — единственным адипокином, связанным с НХЛ, но из-за короткого периода наблюдения нельзя было исключить доклинические эффекты, воздействующие на этот показатель. Хотя маркеры воспаления и ожирения могут дать новое представление об этиологии НХЛ, их необходимо оценивать за много лет до клинической диагностики [23].

Еще в одном исследовании [24], в котором изучали образцы сыворотки из хранилища сывороток Министерства обороны США (US Department of Defense Serum Repository), также была продемонстрирована связь повышения уровней sCD30, CXCL13 и, в меньшей степени, IL-10 с последующим развитием ФЛ и ДВККЛ. В сравнении с контрольной группой медиана периода наблюдения составила 5,5 года с момента взятия первого образца до даты постановки диагноза. Было отмечено значительное увеличение уровней sCD30 и CXCL13, начиная с самых ранних временных точек, при этом уровни IL-10 значительно повышались в моменты времени, более близкие к дате постановки диагноза.

Хроническое воспаление приводит к постоянному высвобождению различных медиаторов. Такие цитокины, как семейство TNF- α , IL-6, играют важную роль в медиации воспаления, в то время как IL-10 считается цитокином с противовоспалительными функциями. TGF проявляет широкую биологическую активность в процессах опухолевой инвазии, клеточной пролиферации и адгезии. CXCL13 принимает участие в аккумуляции злокачественных В-клеток [25]. С учетом связи процессов воспаления и гиперактивации В-клеток с развитием НХЛ целью проспективного анализа, выполненного в рамках исследования

Nurses' Health Study и Health Professionals Follow-up Study, было дальнейшее изучение профилей иммунных маркеров плазмы крови [26]. Авторы выявили 598 случаев впервые диагностированной лимфомы и сравнили с 601 соответствующим контрольным случаем среди участников наблюдения, для которых имелись архивные образцы плазмы, взятые до постановки диагноза. С помощью мультиплексного иммунологического анализа измерялись уровни 13 иммунных маркеров. Была проведена дополнительная стратификация по периоду времени (<5 лет, 5–10 лет, ≥10 лет), прошедшего после взятия крови. Для растворимого рецептора интерлейкина-2α (sIL-2Rα), CXCL13, sCD30 и sTNF-R2 были установлены положительные ассоциации, а для фактора активации В-клеток (BAFF), члена суперсемейства лигандов семейства TNF, также известного как CD257 — отрицательная ассоциация со всей группой НХЛ и одним или несколькими ее подтипами. Комбинации биомаркеров, независимо связанные с лимфомой, несколько различались в зависимости от подтипа и количества лет, прошедших после взятия крови. Следует отметить, что неожиданная обратная связь между фактором активации В-клеток и риском ХЛЛ/мелкоклеточной лимфомы сохранялась более десяти лет после взятия крови. Таким образом, активация иммунной системы предшествует диагностике НХЛ как минимум на несколько лет. Снижение уровня фактора активации В-клеток может указывать на начало развития ХЛЛ за много лет до постановки диагноза [26].

Выраженное ослабление иммунитета является серьезным фактором риска развития НХЛ, а активация В-клеток и воспаление связаны с повышенным риском развития НХЛ, ассоциированной со СПИДом. У ВИЧ-позитивных лиц повышенные до постановки диагноза уровни маркеров стимуляции В-клеток (CXCL13, IL-6, sCD30) в плазме крови являлись прогностическими факторами риска развития СПИД-ассоциированной НХЛ. В некоторых случаях повышение уровня этих маркеров наблюдалось уже за пять лет до постановки диагноза [27].

Некоторые из маркеров также продемонстрировали связь с риском развития НХЛ у иммунокомпетентных лиц в проспективных исследованиях. Интересно, что уровни sCD30 в плазме были положительно связаны с риском развития НХЛ за 6–10 лет [13] и даже за 15–23 года до постановки диагноза [28]. В другом небольшом когортном исследовании было выявлено значительное (2,5-кратное) увеличение риска НХЛ у женщин с повышенным уровнем растворимого рецептора IL-2α (sIL-2Rα) как маркера активации Т-клеток и повышения уровня IL-2), а также небольшое, но значимое увеличение риска НХЛ у женщин с более высокими уровнями TNF-α и sTNF-R2 до постановки диагноза [29]. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что хроническая стимуляция В-клеток играет роль в лимфомогенезе у лиц с нормальным иммунитетом.

В последние годы внимание ученых направлено на изучение микроРНК, которые играют важную роль в регуляции иммунологических реакций, включая развитие, созревание, активацию, функционирование и старение различных иммунных клеток [30]. Результаты, полученные М. Abu-Halima и соавт. [31], по-

казывают, что наличие опухолей может быть выявлено по сывороточным микроРНК за десятилетия до клинических проявлений. Тот факт, что ХЛЛ стал первым заболеванием человека, для которого была установлена связь с нарушениями функционирования микроРНК [32], подтверждает важность определения этого показателя задолго до появления клинических признаков.

Множественная миелома

Множественной миеломе часто предшествует моноклональная гаммапатия неопределенного значения. Лишь у меньшинства пациентов с MGUS развивается ММ, однако точное прогнозирование прогрессирования с использованием стандартных клинических биомаркеров невозможно. В крупном проспективном популяционном скрининговом исследовании, включающем более 75 000 чел., выявили 3725 (4,9%) чел. с моноклональной гаммапатией. После 3 лет наблюдения у 194 пациентов развились ММ или другое лимфопролиферативное заболевание [33].

Данные по некоторым представляющим интерес маркерам, таким как моноцитарный хемотаксический белок-3 (MCP-3), макрофагальный воспалительный белок-1 альфа (MIP-1α), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фракталкин и трансформирующий фактор роста-альфа (TGF-α), остаются противоречивыми. Для оценки взаимосвязи между уровнями этих потенциальных биомаркеров в сыворотке крови и риском дальнейшего развития ММ, а также изменений маркеров с течением времени было проведено исследование с применением проспективных образцов из банка сывороток Janus [34]. В него были включены 293 пациента с развившейся впоследствии ММ, у которых образцы сыворотки были собраны за 20 лет (медиана) до постановки диагноза, и 293 подобранных по параметрам здоровых индивидуума контрольной группы. У пациентов с ММ имелся дополнительный образец, взятый в срок до 20 лет до постановки диагноза, для выявления динамики изменений маркеров. В статистический анализ были включены маркеры с частотой обнаружения >60% (MIP-1α, VEGF и TGF-α). Не было выявлено статистически значимых связей между риском развития ММ и уровнями MIP-1α, VEGF или TGF-α в образцах сыворотки крови, собранных за 20 лет до постановки диагноза. Однако у пациентов с ММ уровень TGF-α значительно снижался ближе к моменту постановки диагноза, т.е. менее чем за 20 лет ($p < 0,001$). По мнению авторов, это снижение может отражать небольшие изменения микроокружения, связанные с прогрессированием ММ [34].

В рамках исследования PLCO группой авторов [21] было проведено определение концентраций 45 иммунологических и проангиогенных маркеров в сыворотке пациентов с ММ ($n = 241$), пациентов с MGUS без прогрессии в ММ ($n = 441$) и субъектов группы контроля без MGUS ($n = 258$). Ученые показали, что уровни шести маркеров (EGF, HGF, Ang-2, CXCL12, CCL8 и BMP-9) были статистически значимо повышены у пациентов с ММ по сравнению с группой контроля без MGUS при уровне ложноположительных результатов 10%. Из этих маркеров три ангиогенных маркера были ассоциированы с последующей

Таблица. Изменение уровня преклинических иммунных маркеров при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях

Маркер	Заболевание	Изменение уровня	Источник
sCD23	Неходжжинская лимфома	↑	[20]
	Хронический лимфоцитарный лейкоз	↑	[19, 20]
	Фолликулярная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома	↑	[19]
sCD27	Неходжжинская лимфома	↑	[16, 20, 21]
	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	↑	[15]
sCD30	Неходжжинская лимфома	↑	[15, 20, 22, 26, 28]
	Неходжжинская лимфома у ВИЧ-позитивных лиц	↑	[27]
	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	↑	[15, 24]
	Фолликулярная лимфома	↑	[15, 18, 24]
CXCL13	Неходжжинская лимфома	↑	[20, 26, 27]
	Неходжжинская лимфома у ВИЧ-позитивных лиц	↑	[27]
	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	↑	[15, 19, 24]
	Фолликулярная лимфома	↑	[19, 24]
TNF-α	Неходжжинская лимфома	↑	[21, 25]
	Неходжжинская лимфома у женщин	↑	[29]
sTNF-R1	Неходжжинская лимфома	↑	[21]
sTNF-R2	Неходжжинская лимфома	↑	[16, 21, 26]
	Неходжжинская лимфома у женщин	↑	[29]
IL-2	Неходжжинская лимфома у женщин	↑	[29]
sIL-2Rα	Неходжжинская лимфома	↑	[26]
	Неходжжинская лимфома у женщин	↑	[29]
IL-6	Неходжжинская лимфома у ВИЧ-позитивных лиц	↑	[27]
IL-8	Неходжжинская лимфома (пограничный риск)	↑	[23]
IL-10	Неходжжинская лимфома	↑	[21]
	Фолликулярная лимфома	↑	[23, 24]
	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	↑	[24]
TGF-α	Множественная миелома	↓	[34, 36]
BCA-1, sVEGFR2	Неходжжинская лимфома	↑	[16]
BAFF (фактор активации В-клеток)	Неходжжинская лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз	↓	[26]
EGF, HGF, Ang-2, CXCL12, CCL8, BMP-9	Множественная миелома	↑	[25]
MCP-3, MIP-1α, FGF-2, VEGF, фракталкин	Множественная миелома	↓	[35]
Лептин	Фолликулярная лимфома	↑	[23]

Таблица составлена авторами по данным источников литературы

Примечание: ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение.

прогрессией MGUS в MM: EGF ($p = 0,00028$), HGF ($p = 0,015$) и Ang-2 ($p = 0,07$) [35].

При проспективном анализе образцов, полученных в рамках исследования European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study, наблюдались ассоциации риска MM и низкого уровня в крови MCP-3, MIP-1 α , FGF-2, VEGF, фракталикина и TGF- α [36].

L. Bingjie и соавт. [37] в рамках проекта UK Biobank на основе анализа данных крупной проспективной когорты (378 930 чел., из которых у 980 в процессе наблюдения развилась MM), полученных в течение 10 лет, показали, что появление лабораторных «CRAB-симптомов», характерных для этого заболевания, предшествует развернутой клинической манифестации на несколько лет.

Также в последнее время внимание ученых привлекает возможность раннего обнаружения предраковых системных изменений с помощью клинического анализа крови и определения стандартных показателей: соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), тромбоцитов и лимфоцитов (PLR) и ширины распределения эритроцитов (RDW). Изменения этих параметров могут быть вызваны персистирующим воспалительным процессом в премалигнизированных тканях микроокружения, существующим в течение нескольких лет до развития клинической картины опухолевого заболевания системы крови [38–40].

В обобщенном виде приведенные выше данные представлены в таблице.

Литература / References

1. Бессмельцев СС. Злокачественные лимфомы: история, распространенность, этиология и патогенез (лекция). *Вестник гематологии*. 2023;19(1):64–80. Bessmeltsev SS. Malignant lymphomas: history, prevalence, etiology and pathogenesis. *Bulletin of Hematology*. 2023;19(1):64–80 (In Russ.). EDN: [iIWBFEW](https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2025.101074)
2. Ghaffari K, Hasan-Abad AM, Etedali M, Alizadeh S, Ghasemi A. Hematologic malignancies and an overview of emerging therapies for hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2026;46:101074. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2025.101074>
3. Prasanth BK, Alkhowaiter S, Sawarkar G, Dharshini BD, Baskaran AR. Unlocking early cancer detection: exploring biomarkers, circulating DNA, and innovative technological approaches. *Cureus*. 2023;15(12):e51090. <https://doi.org/10.7759/cureus.51090>
4. Мешков АН, Покровская МС, Глотов АС, Ершова АИ, Родионова ЮВ, Драпкина ОМ. От идеи к внедрению: развитие биобанкирования в России. Сотрудничество ведущих научных центров с журналом «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»: Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(11):3864. Meshkov AN, Pokrovskaya MS, Glotov AS, Ershova AI, Rodionova YuV, Drapkina OM. From idea to implementation: the development of biobanking in Russia. The Cardiovascular Therapy and Prevention journal's top contributing institutions: National Association of Biobanks and Biobanking Specialists (NASBIO). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(11):3864 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3864>
5. Langseth H, Gislefoss RE, Martinsen JI, Dillner J, Ursin G. Cohort profile: the Janus Serum bank cohort in Norway. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(2):403–4g. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw027>
6. Gohagan JK, Prorok PC, Greenwald P, Kramer B. The PLCO Cancer Screening Trial: background, goals, organization, operations, results. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2015;(10):173–80. <https://doi.org/10.2174/1574887110666150730123004>
7. Hayes RB, Reding D, Kopp W, Subar AF, Bhat N, Rothman N, et al. Etiologic and early marker studies in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Controlled Clinical Trials*. 2000;21(6 Suppl):349S–55S. [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(00\)00101-x](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(00)00101-x)
8. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Controlled Clinical Trials*. 2000;21(6 Suppl):251S–72S. [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(00\)00097-0](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(00)00097-0)
9. Hoyt M, Song Y, Gao S, O'Palka J, Zhang J. Prediagnostic BMI trajectories in relation to pancreatic cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Obesity*. 2022;30(11):2275–85. <https://doi.org/10.1002/oby.23550>
10. Späth F, Wennberg P, Johansson R, Weinehall L, Norberg M, Rosen A, et al. Cohort Profile: The Northern Sweden Health and Disease Study (NSHDS). *International Journal of Epidemiology*. 2025;54(1):dyaf004. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaf004>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иммунные маркеры В-клеточных лимфолифферативных заболеваний могут быть обнаружены в плазме крови более чем за 10 лет до клинической манифестации, что доказано в исследованиях с использованием банков биоматериалов (Janus (Норвегия), PLCO (США), UK Biobank (Великобритания), банков, созданных в Швеции и ряде других стран). При НХЛ наиболее частыми прогностическими маркерами являются sCD23, sCD27, sCD30, CXCL13, а также ряд цитокинов и их рецепторов, в том числе IL-10, TNF- α и sTNF-R2, sIL-2R α , а при множественной миеломе — IL-10, MIP-1 α , VEGF и TGF- α .

Проведенный анализ продемонстрировал важную роль биобанков, осуществляющих сбор и долгосрочное хранение образцов крови, в поиске новых биомаркеров онкогематологических заболеваний. Несмотря на накопленный обширный материал по биомаркерам, все еще остается неясным, на каком этапе происходит необратимая злокачественная трансформация, однако патогенетическое значение установленных изменений является несомненным. Обнаружение новых плазменных иммунных маркеров и их внедрение в клиническую практику с целью ранней диагностики будет способствовать улучшению диагностики, результатов лечения онкологических больных, снижению экономических затрат на лечение и сокращению онкологической смертности.

11. Koliijn PM, Hosnijeh FS, Späth F, Hengeveld PJ, Agathangelidis A, Saleh M, et al. High-risk subtypes of chronic lymphocytic leukemia are detectable as early as 16 years prior to diagnosis. *Blood*. 2022;139(10):1557–63. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012890>
12. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(3):241–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709974>
13. Tahiru W, Santamaria AI, Hultdin J, Yi-Ying WW, Späth F. Progression patterns in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma outcome: a cohort study in 42 patients. *Experimental Hematology & Oncology*. 2022;11(1):8. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00259-0>
14. Koliijn PM, Smith-Byrne K, Burk V, Viallon V, Lee M, Papier K. Multi-cohort high-dimensional proteomics reveals early risk markers for lymphoid cancer subtypes. *Nature Communications*. 2025;16(1):9517. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64534-4>
15. Rhee J, Birmann B, De Roos A, Epstein M, Martinez-Maza O, Breen E. Circulating immune markers and risks of non-Hodgkin lymphoma subtypes: A pooled analysis. *International Journal of Cancer*. 2023;152(5):865–78. <https://doi.org/10.1002/ijc.34299>
16. Purdue MP, Hofmann JN, Kemp TJ, Chaturvedi AK, Lan Q, Park JH, et al. A prospective study of 67 serum immune and inflammation markers and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2013;122(6):951–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-481077>
17. Landeira-Viñuela A, Arias-Hidalgo C, Juanes-Velasco P, Alcoceba M, Navarro-Bailón A, Pedreira C, et al. Unravelling soluble immune checkpoints in chronic lymphocytic leukemia: Physiological immunomodulators or immune dysfunction. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:965905. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.965905>
18. Purdue MP, Lan Q, Langseth H, Grimsrud TK, Hildesheim A, Rothman N. Prediagnostic serum sCD27 and sCD30 in serial samples and risks of non-Hodgkin lymphoma subtypes. *International Journal of Cancer*. 2020;146(12):3312–9. <https://doi.org/10.1002/ijc.32684>
19. Saberi Hosnijeh F, Koliijn PM, Casabonne D, Nieters A, Solans M, Naudin S, et al. Mediating effect of soluble B-cell activation immune markers on the association between anthropometric and lifestyle factors and lymphoma development. *Scientific Reports*. 2020;10(1):13814. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70790-9>
20. Späth F, Wibom C, Krop EJ, Johansson AS, Bergdahl IA, Vermeulen R, et al. Biomarker dynamics in b-cell lymphoma: a longitudinal prospective study of plasma samples up to 25 years before diagnosis. *Cancer Research*. 2017;77(6):1408–15. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2345>
21. Purdue MP, Lan Q, Bagni R, Hocking WG, Baris D, Reading DJ, et al. Prediagnostic serum levels of cytokines and other immune markers and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Research*. 2011;71(14):4898–907. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-0165>
22. Purdue MP, Lan Q, Martinez-Maza O, Oken MM, Hocking W, Huang WY, et al. A prospective study of serum soluble CD30 concentration and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009;114:2730–2. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-217521>
23. Conroy SM, Maskarinec G, Morimoto Y, Franke AA, Cooney RV, Wilkens LR, et al. Non-Hodgkin lymphoma and circulating markers of inflammation and adiposity in a nested case-control study: the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2013;22(3):337–47. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0947>
24. Levin LI, Ramirez CM, Liao EL, Guo H, Kim BK, Marrogi AJ, et al. Longitudinal changes in immune activation serum biomarkers prior to diagnosis and risk of B-cell NHL subtypes. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2023;32(2):233–41. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0247>
25. Nigam M, Mishra AP, Deb VK, Dimri DB, Tiwari V, Bungau SG, et al. Evaluation of the association of chronic inflammation and cancer: Insights and implications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;164:115015. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115015>
26. Epstein MM, Rosner B, Breen EC, Batista JL, Giovannucci EL, Magpantay L, et al. Pre-diagnosis plasma immune markers and risk of non-Hodgkin lymphoma in two prospective cohort studies. *Haematologica*. 2018;103(10):1679–87. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.183236>
27. Vendrame E, Hussain SK, Breen EC, Magpantay LI, Widney DP, Jacobson LP, et al. Serum levels of cytokines and biomarkers for inflammation and immune activation, and HIV-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014;23(2):343–9. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0714>
28. Purdue MP, Lan Q, Kemp TJ, Hildesheim A, Weinstein SJ, Hofmann JN, et al. Elevated serum sCD23 and sCD30 up to two decades prior to diagnosis associated with increased risk of non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2015;29(6):1429–31. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.2>
29. Gu Y, Shore RE, Arslan AA, Koenig KL, Liu M, Ibrahim S, et al. Circulating cytokines and risk of B-cell non-Hodgkin lymphoma: a prospective study. *Cancer Causes & Control*. 2010;21(8):1323–33. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9560-3>
30. Chandan K, Gupta M, Sarwat M. Role of host and pathogen-derived microRNAs in immune regulation during infectious and inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 2020;10:3081. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03081>
31. Abu-Halima M, Keller A, Becker LS, Fischer U, Engel A, Ludwig N, et al. Dynamic and static circulating cancer microRNA biomarkers — a validation study. *RNA Biology*. 2023;20(1):1–9. <https://doi.org/10.1080/15476286.2022.2154470>
32. Mesaros O, Veres S, Onciul M, Matei E, Jimbu L, Neaga A, et al. Dysregulated microRNAs chronic lymphocytic leukemia. *Cureus*. 2024;16(9):e68770. <https://doi.org/10.7759/cureus.68770>
33. Kristinsson SY, Rognvaldsson S, Thorsteinsdottir S, Reed ER, Oskarsson JTT, Petursdottir I, et al. Screening for monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based randomized clinical trial. First results from the Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM) study. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):156. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-152333>
34. Herdenberg S, Wibom C, Krop EJ, Langseth H, Vermeulen R, Harlid S, et al. Prediagnostic serum immune marker levels and multiple myeloma: a prospective longitudinal study using samples from the Janus serum Bank in Norway. *Cancer Prevention & Research*. 2025;18(7):383–91. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-24-0501>
35. Hofmann JN, Landgren O, Landy R, Kemp TJ, Santo L, McShane CM, et al. A prospective study of circulating chemokines and angiogenesis markers and risk of multiple myeloma and its precursor. *JNCI Cancer Spectrum*. 2019;4(2):pkz104. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz104>

36. Vermeulen R, Saberi Hosnijeh F, Bodinier B, Portengen L, Liquet B, Garrido-Manriquez J, et al. Pre-diagnostic blood immune markers, incidence and progression of B-cell lymphoma and multiple myeloma: univariate and functionally informed multivariate analyses. *International Journal of Cancer*. 2018;143(6):1335–47. <https://doi.org/10.1002/ijc.31536>
37. Li B, Xu J, Sun Y, Liu P, Yao Z. Early CRAB-like biomarker signatures reveal a preclinical susceptibility continuum for multiple myeloma. *arXiv*. 2025;arXiv:2512.15056. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2512.15056>
38. Ucar MA, Tombak A, Akdeniz A, Dinçyürek HD, Şener M, Koyuncu MB, et al. Immune and inflammation markers as a predictor of overall survival in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort study. *Medicina*. 2025;61:1019. <https://doi.org/10.3390/medicina61061019>
39. Xu J, Li B, Yao Z, Liu P. Pre-diagnostic biomarkers show disease susceptibility continuum and enable early prediction of multiple myeloma. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):2231. <https://doi.org/10.1182/blood-2025-2231>
40. Mandefro B, Addisu B, Kelem A, Workneh M, Adane T. The role of hematological biomarkers as diagnostic tool in pre-cancerous patients. *Discover Oncology*. 2026;17:567. <https://doi.org/10.1007/s12672-026-04661-6>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.В. Глазанова — разработка концепции исследования и статьи, сбор и анализ литературы; Е.В. Кузьмич — подготовка чернового варианта рукописи, редактирование текста рукописи; И.Е. Павлова — редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

Об авторах:

Глазанова Татьяна Валентиновна, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1022-8127>

Кузьмич Елена Витальевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0489-1763>

Павлова Ирина Евгеньевна, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7756-4902>