

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Александрова Т.Н.¹, Мулина И.И.², Лямкина А.С.¹,
Студеникина А.А.^{1,3}, Вараксин Н.А.⁴, Михайлова Е.С.^{1,3},
Поспелова Т.И.¹, Аутеншлюс А.И.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

² ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», г. Якутск, Россия

³ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

⁴ АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Развитие резистентности к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК) в настоящее время является важной клинической проблемой в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Исследования последних лет свидетельствуют о том, что одним из BCR/ABL-независимых факторов резистентности может являться aberrантная секреция цитокинов, способствующая персистенции лейкемических стволовых клеток на фоне непрерывной таргетной терапии.

Цель исследования – изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных ХМЛ в зависимости от эффективности лечения.

Определение концентрации цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IFN α и VEGF-A в сыворотке крови больных ХМЛ в хронической фазе (n = 84) и условно здоровых лиц (n = 30) проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Больные ХМЛ в зависимости от длительности терапии были разделены на 3 группы: группа I – впервые выявленные больные (n = 10), группа II – больные, получающие терапию менее 12 месяцев (n = 10), и группа III – больные, получающие терапию более 12 месяцев – (n = 64).

Результаты исследования показали, что концентрация цитокинов среди больных ХМЛ статистически значимо различалась в зависимости от длительности терапии. Достоверно более высокая концентрация цитокинов IL-17, IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-18, IL-2 и TNF α была характерна для I группы больных по сравнению с контрольной группой. II группа больных также характеризовалась достоверно более высокими концентрациями TNF α , IL-6, IL-10, IL-18 и IFN α по сравнению с контрольной, а также IFN α по сравнению с группами I и III. У III группы больных концентрации IL-17, IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-10, IL-18 были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. При сравнении показателей больных III группы с больными I группы установлено, что концентрации IL-1 β , IL-2 и IL-18 были статистически значимо ниже. Выявлена прямая корреляционная связь

Адрес для переписки:

Александрова Туйара Никоновна
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
Тел./факс: 8 (924) 874-81-34.
E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru

Address for correspondence:

Tuyara N. Aleksandrova
Novosibirsk State Medical University
52 Krasny Ave
Novosibirsk
630091 Russian Federation
Phone/fax: +7 (924) 874-81-34.
E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru

Образец цитирования:

Т.Н. Александрова, И.И. Мулина, А.С. Лямкина,
А.А. Студеникина, Н.А. Вараксин, Е.С. Михайлова,
Т.И. Поспелова, А.И. Аутеншлюс «Цитокиновый
профиль больных хроническим миелолейкозом»
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2.
С. 329-336. doi: 10.15789/1563-0625-CPI-2851

© Александрова Т.Н. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

T.N. Aleksandrova, I.I. Mulina, A.S. Lyamkina,
A.A. Studenikina, N.A. Varaksin, E.S. Mikhaylova,
T.I. Pospelova, A.I. Autenshlyus "Cytokine profile in patients
with chronic myeloid leukemia", *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 2,
pp. 329-336. doi: 10.15789/1563-0625-CPI-2851

© Aleksandrova T.N. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CPI-2851

между уровнем экспрессии химерного гена *BCR/ABL* – маркера ХМЛ и концентрацией IL-1 β и IL-17. Результаты ROC-анализа показали высокое качество моделей, характеризующее достижение большого молекулярного ответа (БМО) при низких концентрациях в сыворотке крови IL-1 β , IL-6, IL-17 и VEGF.

Таким образом, результаты исследования показали, что определение концентрации IL-1 β , IL-6, IL-17 и VEGF может являться прогностическим маркером для оценки эффективности терапии и вероятности достижения БМО у больных ХМЛ.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, цитокины, сыворотка крови, ингибиторы тирозинкиназ, большой молекулярный ответ, резистентность

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Aleksandrova T.N.^a, Mulina I.I.^b, Lyamkina A.S.^a, Studenikina A.A.^{a, c},
Varaksin N.A.^d, Mikhaylova E.S.^{a, c}, Pospelova T.I.^a, Autenshlyus A.I.^{a, c}

^a Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

^b Republican Hospital No. 1 – National Centre of Medicine, Yakutsk, Russian Federation

^c Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

^d JSC Vector-Best, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is currently an important clinical problem in the management of patients with chronic myeloid leukemia (CML). Recent studies suggested that aberrant cytokine secretion may be among the BCR/ABL-independent mechanisms of resistance, thus contributing to the persistence of leukemic stem cells in spite of continuous targeted therapy. The aim of the study was to evaluate concentration of cytokines in the serum of patients with CML depending on the efficiency of therapy.

Quantitative determination of the cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IFN α and VEGF) in blood serum of patients with chronic-phase CML (n = 84) and healthy subjects (n = 30) was performed using enzyme immunoassay (ELISA). The patients with CML were divided into 3 groups depending on the duration of therapy: group I, newly diagnosed patients (n = 10); group II, patients receiving therapy for < 12 months (n = 10); group III included patients receiving therapy for more than 12 months (n = 64).

The results of our study showed that cytokine concentration among CML patients significantly differed, depending on the duration of therapy. Significantly higher concentration of IL-17, IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-18, IL-2 and TNF α was found in group I compared with control group. Group II patients also demonstrated significantly higher concentrations of TNF α , IL-6, IL-10, IL-18 and IFN α by comparison with control group, as well as higher concentration of IFN α compared with in groups I and III. In group III, concentrations of IL-17, IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-10, IL-18 were significantly higher than in control group. When compared with group I, it was found that concentrations of IL-1 β , IL-2 and IL-18 were significantly lower. A direct correlation was found between expression levels of chimeric *BCR/ABL* gene, (a marker of CML malignancy), and concentrations of IL-1 β and IL-17. ROC-analysis demonstrated high-quality models which showed an association between achievement of major molecular response (MMR) and low serum concentrations of IL-1 β , IL-6 and IL-17.

Hence, the results of our study have shown that determination of IL-1 β , IL-6 and IL-17 concentrations may be a prognostic marker for assessing the efficiency of therapy and probability of achieving MMR in CML.

Keywords: chronic myeloid leukemia, cytokines, blood serum, tyrosine kinase inhibitors, major molecular response, resistance

Введение

При хроническом миелолейкозе (ХМЛ) в настоящее время стандартом терапии являются ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), внедрение которых в клиническую практику кардинально изменило прогноз заболевания. Однако нако-

пленный опыт продемонстрировал, что у 20-30% больных наблюдается развитие первичной или вторичной резистентности к ИТК, что является важной клинической проблемой [7].

В основе развития резистентности к таргетному воздействию лежат различные биологиче-

ские механизмы, которые традиционно делят на *BCR/ABL*-зависимые и независимые. Предполагается, что нарушение взаимодействия между популяцией опухолевых клеток и их микроокружением, опосредованное цитокиновым дисбалансом, может являться одним из факторов развития резистентности к терапии. Так, цитокины способствуют ускользанию злокачественного клона от таргетного воздействия и позволяют лейкоэмическим стволовым клеткам (ЛСК) персистировать даже на фоне непрерывной многолетней терапии ИТК, что ведет к развитию резистентности и рецидива заболевания [17, 20]. Кроме того, результаты исследований свидетельствуют о том, что aberrантная секреция цитокинов сопряжена с клиническим фенотипом миелолипролиферативных неоплазий, а также оказывает влияние на исход заболевания [4, 11]. Таким образом, изучение особенностей экспрессии цитокинов при ХМЛ является перспективным направлением в улучшении понимания молекулярных механизмов резистентности к ИТК.

Цель работы – изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных ХМЛ в зависимости от эффективности лечения.

Материалы и методы

В исследование включено 84 больных ХМЛ в хронической фазе заболевания, наблюдающихся в ГАУ Республика Саха (Якутия) «Республиканской больнице № 1 – Национальный центр медицины», г. Якутск и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2, г. Новосибирск». Средний возраст больных ХМЛ составил 54 ± 14 лет (95% ДИ 51-57), соотношение мужчин и женщин: 29 (34,5%) и 55 (65,5%). Всем больным в момент включения в исследование выполнялось клиническое обследование в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями, 2020 [1]. Определение фазы заболевания и глубины ответа проводилось согласно критериям European Leukemia Net, 2020 [7].

Группу контроля составили 30 клинически здоровых доноров Новосибирского клинического центра крови. Средний возраст доноров составил 32 ± 7 лет; распределение по полу: 15 (50%) женщин и 15 (50%) мужчин.

Согласно рекомендациям European Leukemia Net, 2020 [7], в течение ХМЛ принято выделять три фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую, фазу акселерации и бластного криза. Поскольку в настоящее исследование включены больные с различным сроком терапии и уровнем противоопухолевого ответа, для идентификации особенностей цитокинового профиля условно было выделено три группы: впервые выявленные больные (10/11,9%)

(группа I), больные со сроком терапии менее 12 месяцев (10/11,9%) (группа II) и больные со сроком терапии более 12 месяцев (64/76,2%) (группа III). Медиана времени наблюдения составила 4 года (1-9).

На момент включения в исследование первично-сдерживающая терапия гидроксикарбамидом проводилась 10 (11,9%) впервые диагностированным больным, терапия ИТК 1-го поколения (иматиниб) – 48 (57,1%), ИТК 2-го поколения – 26 (31,0%) больным. Среди ИТК 2-го поколения во вторую и последующие линии в 11 (13,1%) случаях назначены нилотиниб, в 11 (13,1%) – дазатиниб и в 4 (4,8%) случаях – бозутиниб. Проводимая терапия позволила 50 (59,5%) больным достичь большого молекулярного ответа (БМО), из них 44 (52,4%) больным – глубокого молекулярного ответа (ГМО). Достижение БМО констатировали при уровне *BCR/ABL* $\leq 0,1\%$. ГМО расценивали как $MO^{4.0}$ при уровне *BCR/ABL* $\leq 0,01\%$, $MO^{4.5}$ при уровне *BCR/ABL* $\leq 0,032\%$, $MO^{5.0}$ при уровне *BCR/ABL* $\leq 0,001\%$ [1, 7].

Больным и лицам контрольной группы проведено количественное определение концентрации цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IFN α и VEGF-A в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и использованием набора реагентов «ИФА-БЕСТ» АО «Вектор-Бест» (Россия). Исследование проведено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение количественных показателей отличалось от нормального, сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Корреляционный анализ между двумя количественными показателями проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании вероятности достижения БМО, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

Результаты исследования показали, что у пациентов I группы (впервые диагностированные пациенты) концентрации IL-17, IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-18, IL-2 и TNF α были статистически значимо выше по сравнению с контрольной (табл. 1). При сравнении пациентов II группы (с длительностью терапии менее 12 месяцев) с контрольной установлены статистически значимые различия концентраций следующих цитокинов – TNF α , IL-6, IL-10, IL-18 и IFN α . Кроме того, обращает на себя внимание достоверно более высокая

концентрация IFN α среди больных группы II по сравнению с больными групп I и III.

У III группы больных, получающих длительную терапию ИТК (более 12 месяцев), концентрации IL-17, IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-10, IL-18 также были статистически значимо выше по сравнению контрольной группой. Однако при сравнении с больными I группы выявлено, что концентрации IL-1 β , IL-2 и IL-18 были статистически значимо ниже.

С целью выявления взаимосвязи между показателями цитокинового профиля больных ХМЛ и эффективностью терапии проведен корреляци-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ ХМЛ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ (пг/мл), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONCENTRATION OF CYTOKINES IN DIFFERENT GROUPS OF PATIENTS WITH CML AND CONTROL GROUP (pg/mL), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Цитокин Cytokine	Контрольная группа Control group	I группа Group I	II группа Group II	III группа Group III	p
TNF α	1,00 (0,43-1,35)	1,80 (1,73-2,05)	2,10 (1,60-3,25)	2,05 (1,20-4,62)	< 0,001* p _{контроль-I} = 0,019** p _{контроль-II} = 0,007** p _{контроль-III} < 0,001**
IL-2	0,78 (0,78-2,00)	2,00 (2,00-2,00)	0,78 (0,78-0,78)	0,78 (0,78-0,78)	0,001* p _{III-I} = 0,003** p _{контроль-I} = 0,040**
IL-1 β	0,88 (0,88-2,19)	6,90 (5,83-8,00)	1,82 (0,88-5,25)	1,35 (0,88-3,00)	< 0,001* p _{III-I} = 0,002** p _{контроль-I} = 0,001**
IL-6	0,75 (0,60-1,00)	9,70 (5,55-16,30)	4,15 (2,65-15,18)	3,10 (2,00-5,12)	< 0,001* p _{контроль-I} < 0,001** p _{контроль-II} < 0,001** p _{контроль-III} < 0,001**
IL-18	149,80 (96,80-98,90)	526,00 (479,78-611,32)	294,25 (265,45-345,38)	289,80 (184,90-379,40)	< 0,001* p _{III-I} = 0,016** p _{контроль-I} < 0,001** p _{контроль-II} = 0,001** p _{контроль-III} < 0,001**
IL-10	0,95 (0,95-1,58)	6,00 (5,20-9,53)	4,70 (2,95-6,33)	3,65 (1,90-6,10)	< 0,001* p _{контроль-I} < 0,001** p _{контроль-II} < 0,001** p _{контроль-III} < 0,001**
IFN α	5,00 (4,00-5,60)	5,00 (5,00-5,45)	7,10 (5,00-8,60)	5,60 (4,00-11,00)	0,044*
IL-17	0,10 (0,10-0,78)	7,60 (6,30-10,80)	1,10 (0,50-4,90)	2,30 (0,60-5,00)	< 0,001* p _{контроль-I} < 0,001** p _{контроль-III} < 0,001**

Примечание. I группа – впервые диагностированные больные, II группа – больные с длительностью терапии менее 12 месяцев, III группа – больные с длительностью терапии более 12 месяцев; * – критерий Краскела–Уоллиса (различия показателей статистически значимы, p < 0,05); ** – апостериорные сравнения (критерий Данна с поправкой Холма) (различия показателей статистически значимы, p < 0,05).

Note. Group I, newly diagnosed patients; group II, patients receiving therapy for less than 12 months; group III, patients receiving therapy for more than 12 months; *, Kruskal–Wallis criteria (differences are statistically significant, p < 0.05); **, Dunn's multiple comparison (differences are statistically significant, p < 0.05).

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ХМЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ОТВЕТА (пг/мл), Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. CONCENTRATION OF CYTOKINES DEPENDING ON MOLECULAR RESPONSE (pg/mL), Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Цитокин Cytokine	Больные без БМО Patients without MMR	Больные с БМО Patients with MMR	р
IL-1 β	5,45 (2,75-7,80)	0,88 (0,88-2,10)	< 0,001
IL-6	5,30 (4,05-17,68)	2,80 (1,75-4,28)	< 0,001
IL-17	5,70 (3,48-7,50)	0,70 (0,30-2,00)	< 0,001
VEGF	295,25 (201,35-449,57)	81,80 (45,20-265,40)	0,002

Примечание. Значения концентраций цитокинов указаны только при $p < 0,05$.

Note. The concentration values of cytokines are indicated only at $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 3. ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ IL-17, IL-1 β , IL-6, VEGF-A И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ. РЕЗУЛЬТАТЫ РОС-АНАЛИЗА

TABLE 3. CUT-OFF VALUE OF CONCENTRATIONS OF CYTOKINES IL-17, IL-1 β , IL-6, VEGF-A AND THEIR DIAGNOSTICS SIGNIFICANCE. RESULTS OF ROC-ANALYSIS

Цитокин Cytokine	Площадь под ROC-кривой Area under curve	р	Точка cut-off "Cut-off" value	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
IL-1 β	0,870	< 0,001	2,5	86,0	80,6
IL-6	0,757	< 0,001	4,2	72,0	75
IL-17	0,916	< 0,001	2,6	94,1	76,7
VEGF-A	0,758	0,002	140,0	62,2	88,9

Примечание. Значения площади под кривой 0,9-1 – отличное качество модели; 0,8-0,9 – очень хорошее качество модели; 0,7-0,8 – хорошее качество модели; 0,6-0,7 – среднее качество модели; 0,5-0,6 – неудовлетворительное качество модели.

Note. Values area under curve 0.9-1, perfect model; 0.8-0.9, very good model; 0.7-0.8, good model; 0.6-0.7, adequate model; 0.5-0.6, unsatisfactory model.

онный анализ между уровнем экспрессии химерного гена *BCR/ABL* и концентрацией цитокинов. Выявлено, что уровень экспрессии *BCR/ABL* прямо коррелирует с концентрацией IL-17 ($r = 0,748$, $p < 0,001$) и IL-1 β ($r = 0,559$, $p < 0,001$). Был проведен сравнительный анализ концентрации цитокинов между больными ХМЛ, достигшими БМО ($n = 50$) и больными без БМО ($n = 34$). Так, у больных, не достигших БМО, концентрации IL-1 β , IL-6, IL-17 и VEGF-A были статистически значимо выше по сравнению с больными, достигшими БМО (табл. 2).

По результатам ROC-анализа выявлены пороговые значения концентрации цитокинов, позволяющие прогнозировать достижение БМО (табл. 3). Так, пороговое значение концентрации IL-1 β в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,5 пг/мл (чувствительность и специфичность модели – 86% и 80,6%, соответствен-

но), IL-6 – 4,2 пг/мл (чувствительность – 72%, специфичность – 76%), IL-17 – 2,6 пг/мл (чувствительность 94,1%, специфичность – 76,7%), а VEGF-A – 140 пг/мл (чувствительность – 62,2%, специфичность – 88,9%). Достижение БМО можно прогнозировать при концентрациях ниже указанных величин. На основании полученных значений площади под ROC-кривой можно сделать вывод о том, что прогностическая модель для IL-17 обладает отличным качеством, для IL-1 β очень хорошим, а для IL-6 и VEGF – хорошим. Все модели являлись статистически значимыми ($p < 0,001$).

Обсуждение

Таким образом, исследование показало, что для больных ХМЛ характерно повышение секреции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, что подтверждается ли-

тературными данными, свидетельствующими об aberrантной секреции цитокинов при миелопролиферативных неоплазиях, в том числе ХМЛ [15, 17, 20].

В дебюте заболевания отмечалась наиболее интенсивная продукция IL-17, IL-6, IL-1 β , IL-18, IL-2, TNF α и IL-10, что связано с высвобождением большого количества биологически активных молекул, в том числе цитокинов, в ответ на опухолевую трансформацию. Было доказано, что лейкоэмические стволовые клетки способны продуцировать IL-1, IL-6, TNF α , G-CSF, которые способствуют поддержанию собственного пролиферативного потенциала на начальном этапе лейкогенеза [10, 17, 19]. Также известно, что гиперпродукция TNF α активирует сигнальный путь NF- κ B, стимулирующий каскадную реакцию синтеза других провоспалительных цитокинов, и создает условия для преимущественной пролиферации злокачественного клона [6, 15, 19]. Повышение концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 у больных ХМЛ свидетельствует о его проонкогенных свойствах, которые способствуют ускользанию опухолевых клеток от иммунного надзора и прогрессированию злокачественного процесса [16].

Необходимо отметить, что в дебюте ХМЛ в наибольшей степени повышена секреция IL-17. Принимая во внимание способность цитокина мобилизовать миелоидные клетки-предшественники и нейтрофилы, можно предположить, что IL-17 способствует пролиферации и экспансии опухолевого клона [21].

Известно, что на фоне ИТК наблюдается редукция пула опухолевых клеток. Это позволяет к 3 и 6 месяцам терапии достичь снижения экспрессии BCR/ABL \leq 10% у 60-80% больных. К 12 месяцам терапии от 20% до 59% больных способны достичь БМО, при котором показатели выживаемости близятся к 100% [7]. Однако, несмотря на уменьшение опухолевой нагрузки, сохраняется достоверно более высокая концентрация некоторых цитокинов. Данный феномен, вероятно, обусловлен перепрограммированием клеток кроветворной ниши в опухолевое микроокружение, которое способствует выживаемости злокачественных клеток даже на фоне непрерывной таргетной терапии [5, 9, 17].

Отличительной чертой цитокинового профиля больных II группы являлась статистически значимо высокая концентрация IFN α по сравнению с больными в дебюте заболевания и получающими терапию ИТК более 12 месяцев. Известно, что интерфероны в канцерогенезе проявляют антипролиферативную активность, а IFN α до эры тирозинкиназ являлся золотым стандартом терапии ХМЛ, впервые позволившим достичь

полного цитогенетического ответа [2, 7]. Можно предположить, что усиление секреции IFN α в первые месяцы терапии обусловлено адаптивными механизмами иммунной системы, которые способствуют элиминации опухолевых клеток [2]. Кроме того, обращают на себя внимание достоверно более низкие концентрации IL-1 β , IL-2 и IL-18 в III группе больных по сравнению с впервые выявленными больными, что свидетельствует об уменьшении секреции провоспалительных цитокинов при длительной терапии ИТК.

Результаты нашего исследования показали неблагоприятную прогностическую роль IL-1 β , IL-6, IL-17 и VEGF-A, подтвержденную данными ROC-анализа. На экспериментальных моделях было показано, что IL-6 способствует дифференцировке мультипотентных клеток-предшественников по миелоидной линии, блокируя их про-B-потенциал, а ингибирование сигнального пути цитокина замедляет прогрессирование ХМЛ [14]. Работы других исследовательских групп также свидетельствуют о том, что высокий уровень IL-6 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, коррелирующим с риском недостижения раннего и глубокого молекулярного ответа, а также трансформации в бластный криз [13, 18], а IL-1-опосредованные сигналы к клеткам опухолевого микроокружения способствуют развитию резистентности к ИТК [3].

В противоположность IL-1 и IL-6, роль IL-17 при ХМЛ менее изучена. Моделирование прогностической способности цитокинов показывает, что IL-17 обладает наибольшей чувствительностью (94,1%), хотя специфичность была относительно низкой (74,1%), что обусловлено широким спектром его биологических эффектов. Имеются данные о том, что при солидных опухолях IL-17 принимает участие в процессах ангиогенеза опухолей и фиброобразования окружающих их тканей [12, 21]. На основании этого предположено, что IL-17 активирует деятельность фибробластов и таким образом ремоделирует архитектуру опухолевого микроокружения, что способствует прогрессированию опухоли и развитию резистентности к лечению [21].

Для больных, не достигших БМО, также был характерен статистически значимо более высокий уровень VEGF-A по сравнению с больными с БМО, что, вероятно, косвенно свидетельствует о большей степени васкуляризации костного мозга и диссеминации опухолевых клеток в экстрамедуллярные очаги. Результаты работ других исследовательских групп подтверждают, что BCR/ABL способствует повышению экспрессии гена VEGF, а достижение БМО приводит к нормализации плотности микроваскулярной сети [8].

Заключение

Достижение стойкого молекулярного ответа является краеугольным камнем лечения больных ХМЛ. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что концентрация цитокинов в сыворотке больных ХМЛ зависит от продолжительности терапии и уровня молекулярного ответа, что, вероятно свидетельствует об их роли в патогенезе заболевания. Выявлено, что повы-

шение концентрации IL-1 β , IL-6, IL-17 и VEGF ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, коррелирующим с риском недостижения БМО. Таким образом, изучение особенностей цитокинового профиля больных ХМЛ может являться перспективным направлением в поиске прогностических маркеров для раннего выявления лиц с неудачей терапии и подбора оптимальной тактики терапии.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Хронический миелолейкоз, 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/142>. [Clinical guidelines. Chronic myeloid leukemia [Electronic resource]. Access mode: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/142>.
2. Соснина А.В., Великая Н.В., Вараксин Н.А., Гришаев М.П., Аутеншлюс А.И. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. Новосибирск, 2014. 128 с. [Sosnina A.V., Velikaya N.V., Varaksin N.A., Grishaev M.P., Autenshlus A.I. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant tumors]. Novosibirsk, 2014. 128 p.
3. Ågerstam H., Hansen N., von Palffy S., Sandén C., Reckzeh K., Karlsson C., Lilljebjörn H., Landberg N., Askmyr M., Högberg C., Rissler M., Porkka K., Wadenvik H., Mustjoki S., Richter J., Järås M., Fioretos T. IL1RAP antibodies block IL-1-induced expansion of candidate CML stem cells and mediate cell killing in xenograft models. *Blood*, 2016, Vol. 128, no. 23, pp. 2683-2693.
4. Fisher D.A.C., Fowles J.S., Zhou A., Oh S.T. Inflammatory pathophysiology as a contributor to myeloproliferative neoplasms. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 683401. doi: 10.3389/fimmu.2021.683401.
5. Greten F.R., Grivennikov S.I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms and consequences. *Immunity*, 2019, Vol. 51, no. 1, pp. 27-41.
6. Herrmann O., Kuepper M.K., Bütow M., Costa I.G., Appelmann I., Beier F., Luedde T., Braunschweig T., Koschmieder S., Brümmendorf T.H., Schemionek M. Infliximab therapy together with tyrosine kinase inhibition targets leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia. *BMC Cancer*, 2019, Vol. 19, no. 1, 658. doi: 10.1186/s12885-019-5871-2.
7. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., Schiffer C., Apperley J.F., Cervantes F., Clark R.E., Cortes J.E., Deininger M.W., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T.P., Janssen J.J.W.M., Kantarjian H.M., Kim D.W., Larson R.A., Lipton J.H., Mahon F.X., Mayer J., Nicolini F., Niederwieser D., Pane F., Radich J.P., Rea D., Richter J., Rosti G., Rousselot P., Saglio G., Sauße S., Soverini S., Steegmann J.L., Turkina A., Zaritskey A., Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2020, Vol. 34, pp. 966-984.
8. Kvasnicka H.M., Thiele J., Staib P., Schmitt-Graeff A., Griesshammer M., Klose J., Engels K., Krieneret S. Reversal of bone marrow angiogenesis in chronic myeloid leukemia following imatinib mesylate (STI571) therapy. *Blood*, 2004, Vol. 103, pp. 3549-3551.
9. Lan T., Chen L., Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. *Cells*, 2021, Vol. 10, no. 1, 100. doi: 10.3390/cells10010100.
10. Luciano M., Krenn P.W., Horejs-Hoek J. The cytokine network in acute myeloid leukemia. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 1000996. doi: 10.3390/cells10010100.
11. Masselli E., Pozzi G., Gobbi G., Merighi S., Gessi S., Vitale M., Carubbi C. Cytokine profiling in myeloproliferative neoplasms: overview on phenotype correlation, outcome prediction, and role of genetic variants. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 9, 2136. doi: 10.3390/cells9092136.
12. Mikkola T., Almahmoudi R., Salo T., Al-Samadi A. Variable roles of interleukin-17F in different cancers. *BMC Cancer*, 2022, Vol. 22, no. 1, 54. doi: 10.1186/s12885-021-08969-0.
13. Nievergall E., Reynolds J., Kok C.H., Watkins D.B., Biondo M., Busfield S.J., Vairo G., Fuller K., Erber W.N., Sadras T., Grose R., Yeung D.T., Lopez A.F., Hiwase D.K., Hughes T.P., White D.L. TGF- α and IL-6 plasma levels selectively identify CML patients who fail to achieve an early molecular response or progress in the first year of therapy. *Leukemia*, 2016, Vol. 30, no. 6, pp. 1263-1272.
14. Reynaud D., Pietras E., Barry-Holson K., Mir A., Binnewies M., Jeanne M., Sala-Torra O., Radich J.P., Passegué E. IL-6 controls leukemic multipotent progenitor cell fate and contributes to chronic myelogenous leukemia development. *Cancer Cell*, 2011, Vol. 20, no. 5, pp. 661-673.
15. Riether C., Schürch C.M., Ochsenbein A.F. Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system. *Cell Death Differ.*, 2015, Vol. 22, no. 2, pp. 187-198.
16. Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 1, e20190418. doi: 10.1084/jem.20190418.
17. Shah M., Bhatia R. Preservation of quiescent chronic myelogenous leukemia stem cells by the bone marrow microenvironment. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018, Vol. 1100, pp. 97-110.

18. Sharma K., Singh U., Rai M., Shukla J., Gupta V., Narayan G., Kumar S. Interleukin 6 and disease transformation in chronic myeloid leukemia: A Northeast Indian population study. *J. Cancer Res. Ther.*, 2020, Vol. 16, no. 1, pp. 30-33.
19. Shen N., Liu S., Cui J., Li Q., You Y., Zhong Z., Cheng F., Guo A.Y., Zou P., Yuan G., Zhu X. Tumor necrosis factor α knockout impaired tumorigenesis in chronic myeloid leukemia cells partly by metabolism modification and miRNA regulation. *Onco Targets Ther.*, 2019, Vol. 29, no. 12, p. 2355-2364.
20. Zhang B., Ho Y.W., Huang Q., Maeda T., Lin A., Lee S.U., Hair A., Holyoake T.L., Huettner C., Bhatia R. Altered microenvironmental regulation of leukemic and normal stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Cell*, 2012, Vol. 21, no. 4, pp. 577-592.
21. Zhao J., Chen X., Herjan T., Li X. The role of interleukin-17 in tumor development and progression. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 1, e20190297. doi: 10.1084/jem.20190297.

Авторы:

Александрова Т.Н. — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

Мулина И.И. — заведующая отделением гематологии ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», г. Якутск, Россия

Лямкина А.С. — к.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

Студеникина А.А. — к.м.н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Вараксин Н.А. — заведующий лабораторией, АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия

Михайлова Е.С. — научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Поспелова Т.И. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

Аутеншлюс А.И. — д.б.н., профессор, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Aleksandrova T.N., Postgraduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Mulina I.I., Head, Department of Hematology, Republican Hospital No. 1 – National Centre of Medicine, Yakutsk, Russian Federation

Lyamkina A.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Studenikina A.A., PhD (Medicine), Research Associate, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Research Associate, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Varaksin N.A., Head of Laboratory, JSC Vector-Best, Novosibirsk, Russian Federation

Mikhaylova E.S., Research Associate, Central Research Laboratory at the Novosibirsk State Medical University; Senior Research Associate, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Pospelova T.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Autenshlyus A.I., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Central Research Laboratory; Main Research Associate, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation