

## УВЕЛИЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО IL-4 КАК ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ ВЕНЕТОКЛАКСОМ В КСЕНОГРАФТНЫХ МОДЕЛЯХ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Богданова Д.А.<sup>1,3</sup>, Шиндяпин В.В.<sup>1</sup>, Колосова Е.Д.<sup>3</sup>, Пухальская Т.В.<sup>1,3</sup>,  
Будкина Н.А.<sup>1</sup>, Шатилова А.А.<sup>2,4</sup>, Демидов О.Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус»», Сириус, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени И. Канта», г. Калининград, Россия

**Резюме.** Несмотря на значительный прогресс в фундаментальных и доклинических исследованиях острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), пятилетняя выживаемость пациентов с ОМЛ остается низкой, что подчеркивает острую необходимость в поиске новых комбинированных методах лечения. За последнее десятилетие повышенное внимание было сосредоточено на выявлении подходящих иммуно-терапевтических стратегий для борьбы с ОМЛ и, в частности, на воздействии на лейкозные клетки и их предшественники с помощью цитокинов. Также одним из уже зарекомендовавших себя подходов для лечения ОМЛ является таргетная терапия. Однако в связи с увеличением вариантов лечения возникает несколько проблем, связанных с пониманием, как подобрать наиболее эффективную терапию и как комбинировать различные лекарственные средства. Венетоклакс – таргетный препарат, мощный и высокоселективный ингибитор белка В-клеточной лимфомы-2 (BCL-2), который является одним из основных анти-апоптотических белков клетки. Венетоклакс стал важным и широко используемым препаратом для лечения ОМЛ. Ингибирование BCL-2 в клетках ОМЛ приводит к сдвигу клеточного ответа в сторону гибели по механизму апоптоза. Исследование подходов для улучшения терапии ОМЛ все еще является сложной задачей в связи с ограниченностью экспериментальных моделей. Несмотря на улучшение протоколов *ex vivo* культивирования, *in vivo* модели остаются единственным способом изучения гетерогенного по своей природе ОМЛ и влияния микроокружения на развитие лейкоза.

### Адрес для переписки:

Богданова Дарья Алексеевна  
АНОО ВО «Научно-технологический университет  
«Сириус»»  
354340, Россия, Краснодарский край, Федеральная  
территория «Сириус», Олимпийский пр., 1.  
Тел.: 8 (952) 273-34-87.  
E-mail: [dasha351rus@gmail.com](mailto:dasha351rus@gmail.com)

### Address for correspondence:

Daria A. Bogdanova  
Sirius University of Science and Technology  
1 Olympic Ave  
Federal Territory Sirius  
Krasnodar Region  
354340 Russian Federation  
Phone: + 7 (952) 273-34-87.  
E-mail: [dasha351rus@gmail.com](mailto:dasha351rus@gmail.com)

### Образец цитирования:

Д.А. Богданова, В.В. Шиндяпин, Е.Д. Колосова,  
Т.В. Пухальская, Н.А. Будкина, А.А. Шатилова,  
О.Н. Демидов «Увеличение сывороточного IL-4 как  
ответ на терапию венетоклаксом в ксенографтных  
моделях острого миелоидного лейкоза» // Медицинская  
иммунология, 2024. Т. 26, № 4. С. 827-834.  
doi: 10.15789/1563-0625-IIS-16926

© Богданова Д.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

D.A. Bogdanova, V.V. Shindyapin, E.D. Kolosova,  
T.V. Pukhalskaya, N.A. Budkina, A.A. Shatilova,  
O.N. Demidov "Increase in serum IL-4 in response to  
venetoclax therapy in xenograft models of acute myeloid  
leukaemia", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 4, pp. 827-834.  
doi: 10.15789/1563-0625-IIS-16926

© Bogdanova D.A. et al., 2024

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

DOI: 10.15789/1563-0625-IIS-16926

В своем исследовании мы показываем, что в ксенографтной мышинной модели острого миелоидного лейкоза в мышцах линии NSG-SGM3 происходит увеличение сывороточного IL-4 в ответ на терапию венетоклаксом. Ранее было показано, что IL-4 может вызывать апоптоз клеток ОМЛ. Эти данные открывают новые перспективы в использовании стратегий, основанных на синергизме венетоклакса и IL-4 при запуске апоптоза. Данные также показывают увеличение уровня сывороточного человеческого MCP-1 при приживлении лейкозных клеток OCI-AML-2 в сыворотке мышей с ксенографтами, который снижается после терапии венетоклаксом, что может служить прогностическим маркером успешности проводимой терапии. Очевидным преимуществом ксенографтных моделей на мышах стала возможность отделить экспрессию и секрецию мышинных цитокинов и хемокинов, определяющих реакцию микроокружения, от цитокинового профиля самих человеческих опухолевых клеток. В целом, полученные нами данные свидетельствуют о дополнительных функциональных особенностях действия венетоклакса на опухолевые клетки посредством регуляции цитокиновой секреции и перспективности использования линии иммунодефицитных мышей линии NSG-SGM3 для тестирования новых подходов лечения ОМЛ.

*Ключевые слова:* ксенографтная модель, острый миелоидный лейкоз, мыши линии NSG-SGM3, венетоклак, IL-4, апоптоз

## INCREASE IN SERUM IL-4 IN RESPONSE TO VENETOCLAX THERAPY IN XENOGRAFT MODELS OF ACUTE MYELOID LEUKAEMIA

Bogdanova D.A.<sup>a,c</sup>, Shindyapin V.V.<sup>a</sup>, Kolosova E.D.<sup>c</sup>,  
Pukhalskaya T.V.<sup>a,c</sup>, Budkina N.A.<sup>a</sup>, Shatilova A.A.<sup>b,d</sup>, Demidov O.N.<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Russian Federation

<sup>b</sup> Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> Institute of Medicine and Life Sciences, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Abstract.** Despite significant progress in basic and preclinical research into acute myeloid leukaemia (AML), the five-year survival rate for patients with AML remains poor, highlighting the urgent need for new combination therapies. Over the past decade, increased attention has been focused on identifying suitable immunotherapeutic strategies to combat AML, in particular targeting leukaemia cells and their precursors with cytokines. Targeted therapy is also an established approach for the treatment of AML. However, with the increasing number of treatment options, there are challenges in understanding how to select the most effective therapy and how to combine different drugs. Venetoclax is a targeted agent, a potent and highly selective inhibitor of B cell lymphoma protein-2 (BCL-2), one of the cell's major anti-apoptotic proteins. Research into approaches to improve the treatment of AML remains challenging due to the limitations of experimental models. Despite improvements in *ex vivo* culture protocols, *in vivo* models remain the only way to study the inherently heterogeneous nature of AML and the influence of the microenvironment on leukaemia development. In our study, we show that in a xenograft mouse model of acute myeloid leukaemia in mice of the NSG-SGM3 line, there is an increase in serum IL-4 in response to venetoclax therapy. IL-4 has previously been shown to induce apoptosis in AML cells. These data provide new perspectives for the use of strategies based on the synergism of venetoclax and IL-4 in inducing apoptosis. The data also show an increase in serum human MCP-1 levels upon engraftment of OCI-AML-2 leukaemia cells in the serum of xenografted mice, which decreases after venetoclax therapy and may serve as a prognostic marker for the success of ongoing therapy. An obvious advantage of xenograft models in mice was the ability to separate the expression and secretion of murine cytokines and chemokines that determine the microenvironmental response from the cytokine profile of the human tumor cells themselves. Overall, our data suggest additional functional features of venetoclax action on tumor cells through the regulation of cytokine secretion and the prospect of using the immunodeficient mouse line NSG-SGM3 to test new approaches to the treatment of AML.

*Keywords:* xenograft model, acute myeloid leukaemia, NSG-SGM3 mice, venetoclax, IL-4, apoptosis

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 19-75-20128).

## Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — наиболее распространенный острый лейкоз у взрослых. Считается, что ОМЛ возникает в результате соматически приобретенных мутаций, что является довольно распространенным процессом во время старения человека [2]. Однако ОМЛ может возникнуть как *de novo*, так и вторично по отношению к другим процессам, включая предшествующие гематологические нарушения или воздействие иммуносупрессивной или цитотоксической терапии. Поиск новых препаратов против ОМЛ является актуальной задачей, однако не менее важным вопросом является поиск терапевтических подходов с использованием комбинаций уже применяемых препаратов, а также более глубокое понимание фундаментальных механизмов действующих веществ. С 2017 года произошло быстрое расширение арсенала лекарственных средств против этого заболевания, появились такие препараты, как олутасидениб, эназидениб, венетоклакс и др. [5]. Однако с увеличением вариантов лечения возникают вопросы: как подобрать наиболее эффективную терапию и как комбинировать лекарственные средства для профилактики рецидивов. Венетоклакс стал важным и широко используемым препаратом первой линии для лечения ОМЛ. Ингибирование BCL-2 в клетках ОМЛ с помощью венетоклакса приводит к сдвигу клеточного ответа в сторону апоптоза. Несмотря на значительное улучшение показателей ответа по сравнению с монотерапией азацитидином, почти 30-40% пациентов с ОМЛ изначально невосприимчивы к лечению венетоклаксом (первичная резистентность). У другой части пациентов, несмотря на продолжительную ремиссию после прекращения терапии, может возникать рецидив ОМЛ, устойчивый к венетоклаксу (приобретенная резистентность) [5]. Поскольку венетоклакс — новый препарат, используемый часто в терапии пациентов с ОМЛ независимо от возраста, клинико-патогенетических характеристик заболевания и выбранной схемы лечения, важно исследовать механизмы резистентности к терапии на основе венетоклакса.

С уточнением знаний о том, как клетки ОМЛ ведут себя в организме, происходит разработка новых иммунотерапевтических стратегий лечения, таких как терапия с помощью лимфоцитов, несущих химерные антигенные рецепторы Т-клеток (от англ. chimeric antigen receptor, CAR-T), би-специфические активаторы Т-клеток (BiTE) и ингибиторы контрольных то-

чек [14]. Более того, стало очевидно, что развитие и прогрессирование ОМЛ связано с нарушением регуляции иммунных реакций. В частности, недавние исследования показали, как лейкозные клетки манипулируют и изменяют микроокружение опухоли, создавая уникальную нишу, которая напрямую способствует их выживанию, а также устойчивости к лекарствам. Сами клетки ОМЛ человека секретируют широкий спектр цитокинов/хемокинов, участвующих в пролиферации бластов, хемотаксисе иммунокомпетентных клеток и способствующие прогрессированию заболевания [12]. Так, клетки ОМЛ способны секретировать иммуноингибирующие факторы, такие как IL-10, IL-35, трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), которые делают микроокружение более иммуносупрессивным и способствуют ускользанию опухолевых клеток от иммунного надзора [4]. Сообщалось также, что большинство клеток ОМЛ, экспрессируют TNF и IL-1 $\beta$ , как факторы, способствующие росту и выживанию. Кроме того, двойное ингибирование TNF и IL-1 $\beta$  синергично с эффектом лечения ингибитором NF- $\kappa$ B оказывает противолейкемический эффект на мышинных моделях *in vivo* [8]. Интересно отметить, что IL-4 является негативным регулятором клеток ОМЛ. IL-4 индуцировал апоптоз клеток ОМЛ STAT6-зависимым образом, тем самым раскрывая ранее неизвестную роль IL-4, как ингибитора роста и выживания клеток ОМЛ [13]. Дополнительное использование стратегий, направленных на систему иммунного контроля ОМЛ, представляется перспективным подходом для увеличения показателей выживаемости пациентов, которые зачастую в силу своего возраста плохо переносят классическую химиотерапию, имеющую множество негативных побочных эффектов.

Основной сложностью при работе с ОМЛ является ограниченное число экспериментальных моделей. Так, на сегодняшний день, несмотря на улучшение систем культивирования клеток *ex vivo*, значительный рост первичных клеток ОМЛ при сохранении их наивных свойств в течение длительного периода остается сложной задачей [7]. Кроме того, значительная гетерогенность клеток от пациента к пациенту и вовлеченность микроокружения опухолевых клеток усложняют изучение общих механизмов, контролирующих биологию ОМЛ *ex vivo* и *in vitro*. Таким образом, комплексная функциональная характеристика многих патогенных явлений может быть решена только с использованием *in vivo* моделей на животных, в частности на генетически модифицированных линиях мышей. Мыши линии NSG-SGM3 являются золотым стандартом для создания ксенографтных моделей ОМЛ, так как

экспрессируют человеческие цитокины интерлейкин-3 (IL-3), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор стволовых клеток (KITLG) [3], которые поддерживают приживание и рост миелоидных клеток.

В нашей работе мы исследовали цитокиновый ответ в ксенографтных моделях ОМЛ в мышцах линии NSG-SGM3 при лечении венетоклаксом.

## Материалы и методы

### Мыши

Мышей линии NSG-SGM3 в возрасте 6-9 недель содержали на базе Автономного экспериментально-биологического комплекса для временного размещения и исследования генетически модифицированных линий лабораторных мышей категории SPF при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2019-1660). Все манипуляции с животными были выполнены в соответствии протоколом, утвержденным Комиссией по биоэтике ИМБ РАН (Протокол № 4 от 04.03.2024).

### Трансплантация клеток OCI-AML-2 иммунодефицитным мышам NSG-SGM3

Для эксперимента использовали мышей в возрасте 6-9 недель. Клетки линии OCI-AML-2 вводили по  $1 \times 10^6$  клеток в среде RPMI в объеме 100 мкл в латеральную хвостовую вену мышам NSG-SGM3. Приживание по данному протоколу происходит в 100% случаев, как описано нами ранее [1]. Были сформированы 2 группы мышей, контрольные, получающие инъекции 7% раствором DMSO (NT), и получающие лечение венетоклаксом 75 мг/кг (Venetoclax), по 5-6 животных в каждой. Инъекции проводились интраперитонеально через день, начиная с 8-го дня после введения OCI-AML-2 и заканчивая 18-м днем эксперимента. Для анализа цитокинов, также производился забор крови для сыворотки у группы из 5 интактных мышей линии NSG-SGM3.

### Измерение продукции цитокинов

Анализ продукции цитокинов в сыворотке крови мышей проводили с использованием мультиплексной технологии Luminex xMAP и набора MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel в соответствии со стандартным протоколом производителя (Merck).

### Измерение экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени (qRT-PCR)

Тотальную РНК выделяли из крови и костного мозга мышей с помощью реагента ExtractRNA (ЗАО «Евроген», Москва, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Одноцепочечную комплементарную ДНК (кДНК) получали пу-

тем обратной транскрипции 500 нг РНК с помощью набора для RT-PCR MINT (ЗАО «Евроген», Москва, Россия). qRT-PCR проводили с использованием SYBR Green (5X qPCRmix-HS SYBR+LowROX, ЗАО «Евроген», Москва, Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Данные нормировали на экспрессию *Gapdh*. Режим амплификации был одинаков для всех праймеров: 95 °C 5 мин, 40X (95 °C 15 сек, 60 °C 60 сек). Каждый образец анализировали в трех экземплярах. Экспрессию генов анализировали методом 2-ΔΔCt. Последовательности праймеров для гена *Cxcl2* (Прямой: CTCAAGGGCGGTCAAAAAGT, Обратный: TTTTCTTTCTCTTTGGTTCTTCC) для гена *Gapdh* (Прямой: CATCACTGCCACCCAGAAGACTG, Обратный: ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTCAG).

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили в программе GraphPad Prism 6 при помощи теста one-way ANOVA. Различия считали достоверными при \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*  $p < 0,0001$ , ns (non-significant) – нет разницы.

## Результаты и обсуждение

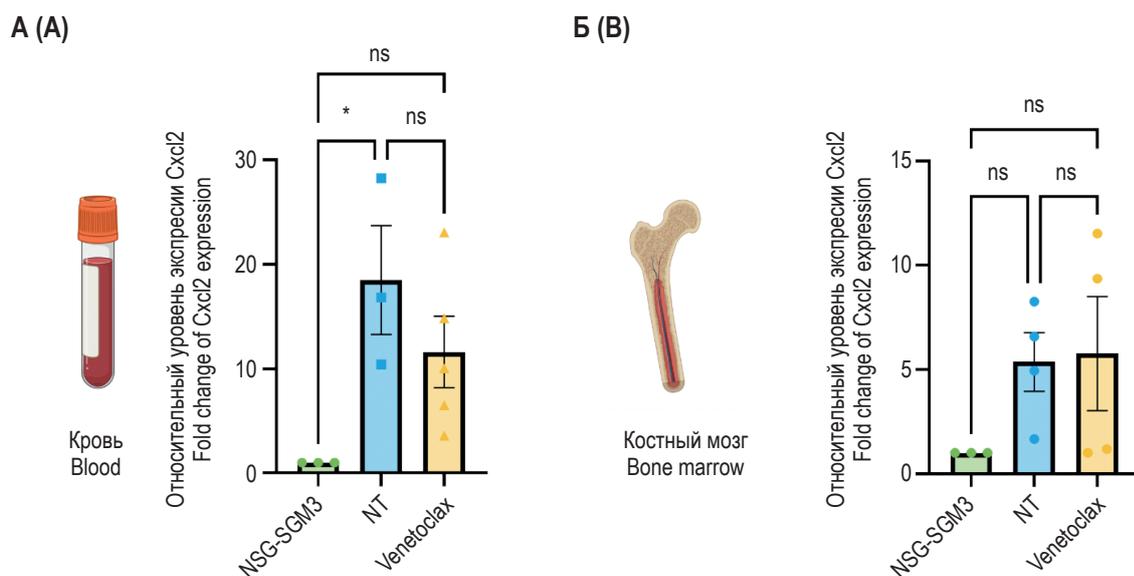
Схема эксперимента представлена на рисунке 1А, мышам вводили  $1 \times 10^6$  клеток OCI-AML-2 в хвостовую вену, после чего через неделю начинали курс лечения: контрольной группе (NT) вводили 7% раствор DMSO, а группе венетоклакс (Venetoclax), препарат в концентрации 75 мг/кг в течении 10 дней, с инъекцией интраперитонеально через день. На 19-й день мыши были выведены из эксперимента с забором сыворотки, цельной крови и костного мозга. Сыворотка была проанализирована с помощью мультиплексного анализа на цитокины. Было показано, что после приживания опухолевой линии ОМЛ человека и лечения венетоклаксом уровень секреции GM-CSF и IL-3 человека мышью NSG-SGM3 не изменялся (рис. 1Б). Это является важным фактором, так как эти цитокины необходимы для приживания и поддержания пролиферации клеток ОМЛ в организме мыши. При этом, как показал анализ, сами опухолевые клетки OCI-AML-2, после приживания в мыши, начинали секретировать человеческий MCP-1 (CCL2). У контрольных мышей уровень этого цитокина в крови не определялся (рис. 1В). MCP-1 (CCL2) – цитокин, инициирующий хемотаксис и трансэндотелиальную миграцию моноцитов [11]. Интересно, что экспрессия и продукция MCP-1 обнаруживаются на высоком уровне в клетках ОМЛ [11]. Следовательно, по его уровню можно судить об успешном приживлении клеток ОМЛ в мыши, при этом после лечения венетоклаксом происходит достоверное



снижение его уровня в сыворотке. Возможно, уровень сывороточного MCP-1 может являться прогностическим маркером успешности лечения и облегчения опухолевого бремени в ксенографтных моделях ОМЛ в мышах NSG-SGM3. Однако наиболее интересным фактом является то, что в ответ на венетоклакс опухолевые клетки ОМЛ начинают секретировать высокие уровни IL-4. IL-4 в основном известен как противовоспалительный цитокин, который регулирует моноциты/макрофаги и подавляет секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF [13]. Хотя было описано, что IL-4 оказывает, как положительное, так и отрицательное воздействие на раковые клетки [10], механистическая основа отрицательного воздействия увеличения IL-4 остается неясной. В случае ОМЛ было показано, что IL-4 индуцирует опосредованный каспазой-3 апоптоз клеток ОМЛ, что согласуется с ранее описанной ролью IL-4 в индукции апоптоза моноцитов [7]. Стоит отметить, что, так как венетоклакс является таргетным препаратом, увеличивающим чувствительность к апоптозу, секреция

IL-4 при этом может создавать дополнительную петлю положительной обратной связи, которая будет увеличивать процент клеток, входящих в апоптоз [13]. Peña-Martínez P. и соавт. впервые продемонстрировали, что IL-4 является негативным регулятором клеток ОМЛ и одним из первых цитокинов, которые идентифицированы в этой роли. Авторы предложили его как один из подходов при лечении ОМЛ [13].

Еще одним важным и перспективным подходом для лечения ОМЛ является воздействие на микроокружение опухоли, а именно нишу костного мозга. Ксенографтные модели мышей обладают важным преимуществом, в мышах NSG-SGM3 можно отделить экспрессию и секрецию мышечных цитокинов и хемокинов, определяющих реакцию микроокружения, от цитокинового профиля приживляемых человеческих опухолевых клеток. Так была обнаружена тенденция к увеличению экспрессии мышечного Cxcl2 в крови и костном мозге ксенографтных моделей ОМЛ в мышах линии NSG-SGM3 (рис. 2). В предыдущих исследованиях показано, что экс-



**Рисунок 2. Экспрессия Cxcl2 мыши в крови и костном мозге NSG-SGM3 с приживлением человеческой клеточной линии ОМЛ (OCI-AML-2) после лечения венетоклаксом**

**Примечание.** Относительный уровень экспрессии Cxcl2 А – в крови, Б – костном мозге ксенографтных моделей мышей NSG-SGM3 с приживлением человеческой OCI-AML-2 после лечения венетоклаксом. Статистический анализ проведен с помощью one-way ANOVA теста, \* –  $p < 0,05$ , ns – нет разницы. NSG-SGM3 – интактные мыши, NT – контрольная группа с приживлением OCI-AML-2 с инъекциями 7% раствора DMSO, Venetoclax – группа мышей с приживлением OCI-AML2, пролеченная венетоклаксом 75 мг/кг в течение 10 дней.

Figure 2. Expression of mouse Cxcl2 in blood and bone marrow of NSG-SGM3 xenografted human AML cell line (OCI-AML-2) after venetoclax treatment

Note. Relative expression level of Cxcl2 A, in blood; B, in bone marrow of NSG-SGM3 xenografted mouse models transplanted with human OCI-AML-2 after venetoclax treatment. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA test, \*,  $p < 0.05$ , ns-non-significant.. NSG-SGM3, intact mice; NT, control group of mice engrafted with OCI-AML-2 by injection of 7% DMSO solution; Venetoclax, group of mice engrafted with OCI-AML2 treated with venetoclax 75 mg/kg for 10 days.

прессия и секреция Sxcl2 у мыши в мезенхимальных стволовых клетках (МСК) значительно повышаются в гипоксическом микроокружении ОМЛ. В качестве «коммуникатора» CXCL2 может рекрутировать МСК в окружение опухолевых клеток, тем самым защищая клетки ОМЛ и поддерживая их устойчивость к терапии [9]. Прогностическая ценность CXCL2 при различных видах рака, включая гематологические злокачественные новообразования и лейкемию, была подтверждена различными исследованиями [6].

## Заключение

Наша работа подтвердила преимущества использования NSG-SGM3 мышей для моделирования ОМЛ человека. Интересно, что помимо прямого действия венетоклакса на митохондриальный апоптоз, терапия венетоклаксом вызывает увеличение секреции IL-4, способного потенцировать гибель клеток ОМЛ. Дополнительное введение IL-4 может в значительной степени сместить клеточный ответ ОМЛ в сторону апоптоза и увеличить эффективность терапии.

Дальнейшее изучение ОМЛ *in vivo* поможет определить важные мишени, в том числе и цитокины, воздействуя на которые можно увеличить эффективность противоопухолевой терапии.

## Благодарности

Работа Богдановой Д.А., Будкиной Н.А., Пухальской Т.В. частично финансировалась Министерством науки и высшего образования РФ (Соглашение № 075-10-2021-093; Проект НИР-ИМБ-2102). Мыши содержались в виварии Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН. Также выражаем благодарность магистру Научно-технологического университета «Сириус» Литвиновой А.А. и сотрудникам лаборатории молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН Друцкой М.С., Губернаторовой Е.О., Сысоеву Ф.А., за помощь в проведении экспериментов.

## Список литературы / References

1. Байдюк Е.В., Белоцерковская Е.В., Гиршова Л.Л., Голотин В.А., Левчук К.А., Васютина М.Л., Портная Я.А., Щелина Е.В., Бреднева О.Г., Петухов А.В., Зарицкий А.Ю., Демидов О.Н. Создание ксенографтных моделей от больных острыми миелоидными лейкозами с использованием иммунодефицитных мышей линии NSG-SGM3 // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика, 2021. Т. 14, № 4. С. 414-425. [Baidyuk E.V., Belotserkovskaya E.V., Girshova L.L., Golotin V.A., Levchuk K.A., Vasyutina M.L., Portnaya Y.A., Schelina E.V., Bredneva O.G., Petukhov A.V., Zaritsky A.Yu., Demidov O.N. «Construction of xenography models from survivors of acute mieloid leacoses with the use of immunodeficient muses of the NSG-SGM3 line. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*, 2021, Vol. 14, no. 4, pp. 414-425. (In Russ.)]
2. Belotserkovskaya E., Golotin V., Uyanik B., Demidov O.N. Clonal haematopoiesis – a novel entity that modifies pathological processes in elderly. *Cell Death Discov.*, 2023, Vol. 19, no. 9 (1), 345. doi: 10.1038/s41420-023-01590-z.
3. Billerbeck E., Barry W.T., Mu K., Dorner M., Rice C.M., Ploss A. Development of human CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in human stem cell factor-, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-, and interleukin-3-expressing NOD-SCID IL2R $\gamma$ (null) humanized mice. *Blood*, 2011, Vol. 117, no. 11, pp.3076-3086.
4. Cools N., van Tendeloo V.F.I., Smits E.L.J.M., Lenjou M., Nijs G., van Bockstaele D.R., Berneman Z.N., Ponsaerts P. Immunosuppression induced by immature dendritic cells is mediated by TGF- $\beta$ /IL-10 double-positive CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008, Vol. 12, pp. 690-700.
5. Dhakal P., Bates M., Tomasson M.H., Sutamtewagul G., Dupuy A., Bhatt V.R. Acute myeloid leukemia resistant to venetoclax-based therapy: What does the future hold? *Blood Rev.*, 2023, Vol. 59, no. 10, 1036. doi: 10.1016/j.blre.2022.101036.
6. Hao X., Gu M., Sun J., Cong L. A-kinase interacting protein 1 might serve as a novel biomarker for worse prognosis through the interaction of chemokine (C-X-C motif) ligand 1/chemokine (C-X-C motif) ligand 2 in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020, Vol. 34, 230520. doi: 10.1002/jcla.23052.
7. Ito S., Barrett A.J., Dutra A., Pak E., Miner S., Keyvanfar K., Hensel N.F., Rezvani K., Muranski P., Liu P., Larochelle A., Melenhorst J.J. Long term maintenance of myeloid leukemic stem cells cultured with unrelated human mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res.*, 2015, Vol. 14, pp. 95-104.
8. Li J., Volk A., Zhang J., Cannova J., Dai S., Hao C., Hu C., Sun J., Xu Y., Wei W., Breslin P., Nand S., Chen J., Kini A., Zhu J., Zhang J. Sensitizing leukemia stem cells to NF-kappaB inhibitor treatment *in vivo* by inactivation of both TNF and IL-1 signaling. *Oncotarget*, 2017, Vol. 31, no. 8 (5), pp 8420-8435.

9. Li L., Zhao L., Man J., Liu B. CXCL2 benefits acute myeloid leukemia cells in hypoxia. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2021, Vol. 43, no. 5, pp. 1085-1092.
10. Li Z., Chen L., Qin Z. Paradoxical roles of IL-4 in tumor immunity. *Cell. Mol. Immunol.*, 2009, Vol. 6, pp. 415-422.
11. Macanas-Pirard P., Quezada T., Navarrete L., Broekhuizen R., Leisewitz A., Nervi B., Ramírez P.A. The CCL2/CCR2 axis affects transmigration and proliferation but not resistance to chemotherapy of acute myeloid leukemia cells. *PLoS One*, 2017, Vol. 12, no. 1, e0168888. doi: 10.1371/journal.pone.0168888.
12. Mirantes C., Passegue E., Pietras E.M. Pro-inflammatory cytokines: emerging players regulating HSC function in normal and diseased hematopoiesis. *Exp. Cell Res.*, 2014, Vol. 329, pp. 248-254.
13. Peña-Martínez P., Eriksson M., Ramakrishnan R., Chapellier M., Högberg C., Orsmark-Pietras C., Richter J., Andersson A., Fioretos T., Järås M. Interleukin 4 induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells in a Stat6-dependent manner. *Leukemia*, 2018, Vol. 32, no. 3, pp. 588-596.
14. Tettamanti S., Pievani A., Biondi A., Dotti G., Serafini M. Catch me if you can: how AML and its niche escape immunotherapy. *Leukemia*, 2022, Vol. 36, no. 1, pp 13-22.

---

**Авторы:**

**Богданова Д.А.** – аспирант, младший научный сотрудник, направление «Иммунобиология и биомедицина», АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», Сириус; младший научный сотрудник, Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

**Шиндяпин В.В.** – аспирант, младший научный сотрудник, направление «Иммунобиология и биомедицина», АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», Сириус, Россия

**Колосова Е.Д.** – лаборант-исследователь, Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

**Пухальская Т.В.** – лаборант-исследователь, Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург; магистр АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», Сириус, Россия

**Будкина Н.А.** – магистр АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», Сириус, Россия

**Шатилова А.А.** – младший научный сотрудник НИО иммуноонкологии НИЦ персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург; младший научный сотрудник ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени И. Канта», г. Калининград, Россия

**Демидов О.Н.** – д.м.н., профессор, АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», Сириус, Россия, в.н.с., Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Bogdanova D.A.**, Postgraduate Student, Junior Research Associate, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius; Junior Research Associate, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

**Shindyapin V.V.**, Postgraduate Student, Junior Research Associate, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Russian Federation

**Kolosova E.D.**, Senior Laboratory Assistant, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

**Pukhalskaya T. V.**, Senior Laboratory Assistant, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg; Master Student, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Russian Federation

**Budkina N. A.**, Master Student, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Russian Federation

**Shatilova A.A.**, Junior Research Associate, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg; Junior Research Associate, Institute of Medicine and Life Sciences, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

**Demidov O.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius; Senior Research Associate, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 03.04.2024

Отправлена на доработку 04.04.2024

Принята к печати 10.04.2024

---

Received 03.04.2024

Revision received 04.04.2024

Accepted 10.04.2024