

Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом

Т.Н. Александрова¹, А.С. Лямкина¹, Е.С. Михайлова^{1, 2}, А.И. Аутеншлюс^{1, 2}, Т.И. Поспелова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Изменение секреции цитокинов описано при многих вариантах злокачественных новообразований. Являясь ключевым медиатором межклеточных взаимодействий, они могут вносить вклад в развитие резистентности к воздействию таргетных и цитостатических препаратов при хроническом миелолейкозе (ХМЛ).

Ц е л ь . Оценить взаимосвязь между показателями цитокинового спектра у пациентов с ХМЛ и эффективностью таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено количественное определение концентрации следующих цитокинов – TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, IFN-α в сыворотке крови больных ХМЛ ($n = 60$) и условно здоровых лиц – доноров крови ($n = 22$) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Фазу заболевания и глубину ответа определяли по критериям European Leukemia Net 2020 г. Стратификация больных ХМЛ по группам риска производилась по шкалам Sokal (1984), EUTOS long-term survival (ELTS) (2016). Гематологическая и негематологическая токсичность оценивалась по шкале нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE v.5.0, 2017).

Р е з у л ь т а т ы . Установлено, что концентрация некоторых изучаемых цитокинов в группе больных ХМЛ была достоверно выше по сравнению с контрольной группой: TNF-α – 2.80 и 0.70 пг/мл, $p < 0.001$, IL-6 – 3.10 и 0.70 пг/мл, $p < 0.001$, IL-18 – 296.40 и 122.10 пг/мл, $p < 0.001$, IL-10 – 5.15 и 0.95 пг/мл, $p < 0.001$, IFN-α – 5.60 и 4.00 пг/мл, $p = 0.006$ соответственно. Среди больных ХМЛ уровень цитокинов варьировал в зависимости от уровня молекулярного ответа и вида ИТК. Больные, не достигшие большого молекулярного ответа (БМО), характеризовались достоверно большим повышением секреции TNF-α, IL-6 и IL-1β (6.65 и 2.30 пг/мл, $p = 0.004$, 9.40 и 2.80 пг/мл, $p < 0.001$, 3.69 и 0.88 пг/мл, $p = 0.004$ соответственно) по сравнению с больными с БМО. Однако только IL-6 являлся статистически значимым прогностическим фактором, влияющим на достижение БМО (отношение шансов – 1.131, доверительный интервал – 1.015–1.260, $p = 0.025$). Среди больных, получающих терапию иматинибом, уровень TNF-α оказался ниже по сравнению с больными, получающими нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб (2.10, 4.00, 6.85 и 4.25 пг/мл соответственно, $p = 0.013$).

З а к л ю ч е н и е . Результаты исследования продемонстрировали повышение секреции TNF-α, IL-6, IL-18, IL-10 и IFN-α у больных ХМЛ, что может указывать на их важную роль в механизмах патогенеза ХМЛ. У больных, не достигших БМО, выявлены более высокие уровни TNF-α, IL-6 и IL-1, при этом IL-6 являлся статистически достоверным фактором, влияющим на достижение БМО.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, цитокины.

Образец цитирования: Александрова Т.Н., Лямкина А.С., Михайлова Е.С., Аутеншлюс А.И., Поспелова Т.И. Цитокиновый статус больных хроническим миелолейкозом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(1):77-88. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-77-88

Поступила в редакцию 12.12.2022
Прошла рецензирование 26.12.2022
Принята к публикации 22.01.2023

Автор, ответственный за переписку
Александрова Туйара Никоновна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru

Received 12.12.2022
Revised 26.12.2022
Accepted 22.01.2023

Corresponding author
Tuyara N. Aleksandrova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: alexandrova_tuyara@mail.ru

Cytokine profile of patients with chronic myeloid leukemia

T.N. Aleksandrova¹, A.S. Lyamkina¹, E.S. Mikhailova^{1,2}, A.I. Autenshlus^{1,2}, T.I. Pospelova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Altered cytokine secretion has been described in many types of cancer. Being a key mediator of intercellular interactions, they can contribute to the development of resistance to targeted therapy and cytostatic drugs in chronic myeloid leukemia (CML).

Aim. To evaluate the relationship between cytokine spectrum indicators in patients with CML and the effectiveness of targeted tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapy.

Materials and methods. Quantitative determination of the concentration of cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, IFN- α in blood serum of patients with CML ($n = 60$) and apparently healthy blood donors ($n = 22$) was carried out using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The phase of the disease and the depth of molecular response were determined according to criteria of the European Leukemia Net 2020. Stratification of CML patients by risk groups was carried out according to the Sokal (1984), EUTOS long-term survival (ELTS) (2016) scores. Hematological and non-hematological toxicity was assessed according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v.5.0, 2017).

Results. It was found that the serum concentration of a number of cytokines in the group of patients with CML was significantly higher compared to the control group: TNF- α – 2.80 and 0.70 pg/ml, $p < 0.001$, IL-6 – 3.10 and 0.70 pg/ml, $p < 0.001$, IL-18 – 296.40 and 122.10 pg/ml, $p < 0.001$, IL-10 – 5.15 and 0.95 pg/ml, $p < 0.001$, IFN- α – 5.60 and 4.00 pg/ml, $p = 0.006$, respectively. Among patients with CML, the level of cytokines varied depending on the level of molecular response and the type of TKI. Patients who did not achieve a major molecular response (MMR) were characterized by a significantly greater increase in the secretion of TNF- α , IL-6 and IL-1 β (6.65 and 2.30 pg/ml, $p = 0.004$, 9.40 and 2.80 pg/ml, $p < 0.001$, 3.69 and 0.88 pg/ml, $p = 0.004$, respectively) compared with patients with MMR. However, only IL-6 was a statistically significant prognostic factor influencing the achievement of MMR (odds ratio 1.131, confidence interval 1.015–1.260, $p = 0.025$). Among patients receiving imatinib therapy, the level of TNF- α was lower compared to patients receiving nilotinib, dasatinib and bozutinib (2.10, 4.00, 6.85 and 4.25 pg/ml, respectively, $p = 0.013$).

Conclusion. The results of the research demonstrated increased secretion of TNF- α , IL-6, IL-18, IL-10, and IFN- α in CML patients, which may indicate an important role in the pathogenesis of CML. TNF- α , IL-6, and IL-1 levels were higher in patients who did not achieve MMR, and IL-6 was a statistically significant predictor the achievement of MMR.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, cytokine.

Citation example: Aleksandrova T.N., Lyamkina A.S., Mikhailova E.S., Autenshlus A.I., Pospelova T.I. Cytokine profile of patients with chronic myeloid leukemia. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(1):77-88. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-77-88

ВВЕДЕНИЕ

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) позволило кардинально изменить прогноз заболевания, в результате средняя продолжительность жизни таких больных стала сопоставима с общепопуляционной. У больных с хронической фазой (ХФ) ХМЛ, получавших терапию иматинибом в первой линии, 10-летняя общая выживаемость составляет 82–85 % [1, 2]. Однако, несмотря на высокоспецифическое воздействие, ИТК не способны полностью элиминировать лейкемические стволовые клетки (ЛСК), поэтому в настоящее время большинство пациентов нуждается в пожизненной терапии. Персистенция

INTRODUCTION

The use of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in chronic myeloid leukemia (CML) allowed to radically change the prognosis of the disease. As a result, the average life expectancy of such patients became comparable to that of general population. In patients with chronic phase (CP) of CML treated with imatinib as first-line, the 10-year overall survival rate is 82–85% [1, 2]. However, despite the highly specific effects, TKI is not able to completely eliminate leukemic stem cells (LSCs), so currently most patients need lifelong therapy. The persistence of LSCs observed in 60% of patients with an optimal response to TKI is one of the mechanisms for the development of resistance to therapy and disease progression [3, 4].

ЛСК, наблюдаемое у 60 % больных с оптимальным ответом на ИТК, является одним из механизмов развития резистентности к терапии и прогрессирования заболевания [3, 4].

В настоящее время молекулярные механизмы, регулирующие глубину эрадикации опухолевого клона, мало изучены. В последние годы в рамках поиска новых терапевтических мишеней изучается роль иммунной дисфункции в патогенезе заболевания. В здоровых клетках иммунологический гомеостаз поддерживается цитокинами, секретируемыми гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК) и клетками костномозгового микроокружения (КММ). Являясь важным элементом межклеточного взаимодействия, цитокины принимают участие в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза [5]. При трансформации нормального гемопоэза в aberrantный цитокины способствуют поддержанию пролиферативного потенциала опухолевых клеток-предшественников и подавлению противоопухолевого иммунитета [5, 6].

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что изменение секреции цитокинов вносит вклад в развитие многих злокачественных новообразований, в том числе миелопролиферативных неоплазий (МПН) [7]. Доказана связь между гиперсекрецией провоспалительных цитокинов и конституциональными симптомами, а также риском развития тромботических осложнений при классических Ph-негативных МПН [8, 9]. Однако представления о роли цитокинов в патогенезе ХМЛ неоднозначны. Из опыта нескольких исследовательских групп известно, что в механизмах пролиферации лейкемических клеток могут принимать участие IL-1, IL-2, IL-6, TGF- β и TNF- α [10]. Например, было показано, что TNF- α способствует выживаемости злокачественных клеток за счет подавления процессов апоптоза [11]. TGF- β , TNF- α , IL-4 и IL-10, являясь антагонистами белков МНС II класса, участвуют в механизмах ускользания ЛСК от иммунного надзора [6]. Гиперэкспрессия рецептора IL-1 (IL-1RA), TNF- α и TGF- β на ЛСК при ХМЛ позволяет клеткам персистировать в состоянии покоя и, следовательно, избегать терапевтического воздействия [12, 13]. Большой интерес представляют попытки комбинации ИТК с блокаторами сигнальных путей определенных цитокинов для преодоления резистентности к терапии. На экспериментальных моделях было продемонстрировано, что совместное применение ИТК и блокаторов IL-1, TGF- β и TNF- α приво-

Currently, the molecular mechanisms regulating the extent of eradication of a malignant clone are poorly understood. In recent years, the role of immune dysfunction in the pathogenesis of the disease has been studied as part of the search for new therapeutic targets. In healthy cells, immunological homeostasis is maintained by cytokines secreted by hematopoietic stem cells (HSCs) and bone marrow microenvironment cells (MMCs). Being an important element of intercellular interaction, cytokines take part in the regulation of proliferation, differentiation and apoptosis [5]. During the transformation of normal hematopoiesis into aberrant cytokines contribute to the maintenance of the proliferative potential of tumor progenitor cells and the suppression of antitumor immunity [5, 6].

Studies of recent decades indicate that altered cytokine secretion contributes to the development of many malignant tumors, including myeloproliferative neoplasms (MPNs) [7]. The relationship between hypersecretion of proinflammatory cytokines and constitutional symptoms, as well as the risk of thrombotic complications in classical Ph-negative MPNs has been proven [8, 9]. However, the ideas about the role of cytokines in the pathogenesis of CML are ambiguous. It is known from the experience of several research groups that IL-1, IL-2, IL-6, TGF- β and TNF- α can contribute to leukemic cell proliferation [10]. For example, TNF- α has been shown to promote the survival of malignant cells by suppressing apoptosis [11]. TGF- β , TNF- α , IL-4 and IL-10, being antagonists to MHC-II proteins, are involved in LSCs evading of host immune surveillance [6]. Overexpression of IL-1 receptor antagonist (IL-1RA), TNF- α and TGF- β on LSCs in CML allows cells to persist in a resting state and, consequently, avoid therapy exposure [12, 13]. Of great interest are the attempts to combine TKI with the signaling pathways cytokine blockers to overcome therapy resistance. It has been demonstrated in experimental models that the combination of TKI and IL-1, TGF- β and TNF- α blockers leads to an enhanced eradication of the malignant clone compared with only TKI therapy [14, 15].

Thus, at present, a comprehensive assessment of the cytokine system is an urgent direction in the study of BCR-ABL-independent mechanisms of tumor progression and resistance to TKI.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the relationship between cytokine spectrum indicators in patients with CML and the effectiveness of targeted TKI therapy.

дит к более глубокой эрадикации опухолевого клона по сравнению с монотерапией ИТК [14, 15].

Таким образом, в настоящее время комплексная оценка системы цитокинов является актуальным направлением в изучении BCR-ABL-независимых механизмов опухолевой прогрессии и резистентности к ИТК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь между показателями цитокинового спектра у пациентов с ХМЛ и эффективностью таргетной терапии ИТК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 больных ХМЛ, наблюдающихся в ГАУ РСЯ «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (Якутск) и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск), а также 22 условно здоровых донора в качестве контрольной группы. Критериями включения в исследование являлись: 1) диагноз ХМЛ, подтвержденный в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, 2016; 2) возраст старше 18 лет; 3) наличие добровольного информированного согласия. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 129).

Исследование инициировано в декабре 2020 г. Всем больным на момент включения в исследование выполнялось клиническое обследование, в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г. [16]. Определение фазы заболевания и глубины ответа проводилось согласно критериям European Leukemia Net, 2020 [17]. В дебюте заболевания все больные в ХФ стратифицированы на группы риска по шкалам Sokal, 1984 и EUTOS long-term survival (ELTS), 2016. Гематологическая и негематологическая токсичность классифицировалась по шкале оценки нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE v5.0), 2017.

Группу контроля составили 22 клинически здоровых донора Новосибирского клинического центра крови. Средний возраст доноров составил 33 ± 9 года; распределение по полу: 11 (50 %) женщин и 11 (50 %) мужчин.

Больным и лицам контрольной группы проведено количественное определение уровня цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, IFN- α в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реа-

MATERIALS AND METHODS

The study included 60 patients with CML which were follow-up at the Republican Hospital No. 1 – National Center of Medicine (Yakutsk), and City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk), as well as 22 apparently healthy blood donors as a control group. The inclusion criteria were: 1) diagnosis of CML, confirmed in accordance with the World Health Organization recommendations, 2016; 2) age over 18 years; 3) availability of voluntary informed consent. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (Protocol No. 129).

The study was initiated in December 2020. All patients at baseline underwent a clinical examination, in accordance with the clinical recommendations for management of adult patients with CML [16]. The phase of the disease and molecular response were determined according to criteria of the European Leukemia Net 2020 [17]. At the onset of the disease, all patients in CP were stratified into risk groups according to the Sokal (1984) and EUTOS long-term survival (ELTS, 2016) scores. Hematological and non-hematological toxicity was evaluated according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v5.0, 2017).

The control group consisted of 22 apparently healthy blood donors of the Novosibirsk Clinical Blood Center. The average age of donors was 33 ± 9 years; gender distribution: 11 (50%) women and 11 (50%) men.

Quantitative determination of the concentration of TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, and IFN- α cytokines in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a BEST ELISA diagnostic kit (Vector-Best, Novosibirsk, Russia). The study was conducted on the basis of the Central Research Laboratory of the Novosibirsk State Medical University.

Statistical analysis was carried out using StatTech v. 2.8.4 (Stattech LLC, Russia). Comparison of the two groups by a quantitative indicator having normal distribution was performed using the Student's *t*-test, and with a non-normal distribution – using the Mann-Whitney *U*-test. The direction and tightness of the correlation between the two quantitative indicators were evaluated using the Spearman's rank correlation test. To assess the probability of achieving a major molecular response (MMR, BCR-ABL transcript level < 0.1 %, MR^{3.0}) depending on the cytokine level, the logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) analysis were used. The threshold value of the quantitative variable at

гентов ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Исследование проведено на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента, а при распределении, отличающемся от нормального – с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки вероятности достижения большого молекулярного ответа (БМО, экспрессия BCR-ABL < 0.1 %, МО^{3.0}) в зависимости от уровня цитокинов применялись метод логистической регрессии и ROC-анализ. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Влияние фактора считалось достоверным, если значение площади под ROC-кривой с нижней границей 95% доверительного интервала (ДИ) было более 0.50, а значение *p* – менее 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент инициирования исследования все больные были стратифицированы в ХФ ХМЛ. Терапия первой линии иматинибом проводилась 39 (65 %) больным, ИТК второго поколения (ИТК2) – нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб – во второй и последующих линиях получал 21 пациент (35 %). Причинами перехода на ИТК2 во вторую линию были: 1) неудача лечения иматинибом в стандартной дозе у 9 (42.86 %) больных, 2) непереносимость терапии иматинибом у 12 (57.14 %) больных. Переход на третью линию терапии у 5 больных (8.3 %) осуществлен вследствие непереносимости препарата второй линии (развитие гепатотоксичности, плевральных выпотов, диареи), у 1 пациента (1.67 %) – из-за неудачи терапии. На момент проведения исследования БМО достигнут у 10 больных (16.7 %), глубокий молекулярный ответ (ГМО МО^{4.0}) (BCR-ABL < 0.01 %), МО^{4.5} (BCR-ABL < 0.0032 %) и МО^{5.0} (BCR-ABL < 0.001 %) у 42 (71.2 %) больных.

С момента диагностики заболевания прогрессирование до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) наблюдалось у 2 (3.3 %) больных с наличием дополнительных хромосомных анома-

the cut-off point was determined by the highest Youden's index. The influence of the factor was considered significant if the area under the ROC curve with the limit of 95% confidence interval (CI) was more than 0.50, and *p* < 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

At baseline all patients had CP of CML. The first-line therapy with imatinib was performed in 39 (65%) patients, the second-generation TKI (TKI2) – nilotinib, dasatinib and bosutinib – in the second and subsequent lines – were receive by 21 patients (35%). The reasons for switch to TKI2 in second-line were: 1) failure of treatment with imatinib at the standard dose in 9 (42.86%) patients, 2) intolerance to imatinib therapy in 12 (57.14%) patients. Switch to third-line therapy in 5 patients (8.3%) was realized due to intolerance to the second-line drug (development of hepatotoxicity, pleural effusions, diarrhea), in 1 patient (1.67%) – due to failure of therapy. At baseline MMR was achieved in 10 patients (16.7%), deep molecular response (MR^{4.0}) (BCR-ABL < 0.01%), MR^{4.5} (BCR-ABL < 0.0032%) and MR^{5.0} (BCR-ABL < 0.001%) – in 42 (71.2%) patients.

Since diagnosis of the disease, its progression to accelerated phase (AP) and blast crisis (BC) was observed in 2 (3.3%) patients with additional chromosomal abnormalities in the karyotype. After achieving CP, they were successfully performed an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Detailed clinical characteristics of the patients included in the study are presented in Table 1.

According to the results of the study, it was found that in CML, the secretion of IL-10, IL-6, TNF-α and IL-18 increases to the greatest extent, the serum concentration of which exceeded the values of the control group by 5.4, 4.4, 4.0 and 2.4 times, respectively (Table 2).

The analysis of the relationship between the level of cytokines revealed positive correlations between proinflammatory cytokines IL-6 and IL-18 (*r* = 0.535, *p* < 0.001), IL-6 and TNF-α (*r* = 0.687, *p* < 0.001), IL-18 and TNF-α (*r* = 0.460, *p* < 0.001). IL-10, being by nature an anti-inflammatory cytokine, it directly correlated with IL-6 (*r* = 0.583, *p* < 0.001), TNF-α (*r* = 0.594, *p* < 0.001) and IL-18 (*r* = 0.490, *p* < 0.001). The presence of a noticeable positive correlation indicates the mutually stimulating ability of cytokines, triggering a cascade release reaction in response to malignant transformation, and the synergism of their effects. It is known that in the early stages of tumor transformation, TNF-α-dependent activation of NF-κB and MAPK signaling pathways

лий в кариотипе. После достижения ХФ им успешно проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Подробная клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

По результатам исследования установлено, что при ХМЛ в наибольшей степени усиливается секреция IL-10, IL-6, TNF- α и IL-18, сывороточная концентрация которых превышала показатели контрольной группы в 5.4, 4.4, 4.0 и в 2.4 раза соответственно (табл. 2).

stimulates the synthesis of proinflammatory cytokines (IL-1, IFN- γ , IL-2, IL-6 and IL-8), chemokines and transcription factors [18–20], which form a specific microenvironment, contributing to the predominant proliferation of tumor cells. Further, in response to tumor antigens, macrophages synthesize anti-inflammatory cytokines, in particular, IL-10, which inhibits the activity of antitumor immunity [21–23]. The pro-oncogenic properties of IL-10 are confirmed by the results of meta-analysis of 21 studies that demonstrated a correlation of high levels of IL-10 with worse survival rates [24].

Таблица 1. Клиническая характеристика группы больных ХМЛ
Table 1. Clinical characteristics of patients with CML

Характеристики / Indicator	Значения / Values
Возраст, годы, М $\pm$ SD (95% ДИ/Q ₁ –Q ₃) Age, years, M $\pm$ SD (95% CI /Q ₁ –Q ₃)	55 $\pm$ 13 (52–59)
Мужчины : женщины / Men : women, n (%)	20 (33.3) : 40 (66.7)
Фаза заболевания / Phase of the disease:	
хроническая / chronic, n (%)	60 (100.0)
Группа риска по Sokal на момент установления диагноза, n (%)	
Sokal risk group at diagnosis, n (%):	
низкий риск / low risk	23 (38.3)
промежуточный риск / intermediate risk	22 (36.7)
высокий риск / high risk	15 (25.0)
Группа риска по ELTS на момент установления диагноза, n (%)	
ELTS risk group at diagnosis, n (%):	
низкий риск / low risk	27 (45.0)
промежуточный риск / intermediate risk	20 (33.3)
высокий риск / high risk	13 (21.7)
Терапия / Therapy, n (%):	
иматиниб / imatinib	39 (65.0)
нилотиниб / nilotinib	9 (15)
дазатиниб / dasatinib	8 (13.3)
бозутиниб / bozutinib	4 (6.7)
медиана длительности терапии, мес / median duration of therapy, months, Me (Q ₁ –Q ₃)	60 (4–180)
Ответ / Response, n (%):	
БМО не достигнут / MMR is not achieved	8 (13.3)
МО ^{3.0} / MR ^{3.0}	10 (16.7)
МО ^{4.0} / MR ^{4.0}	6 (10.0)
МО ^{4.5} / MR ^{4.5}	11 (18.3)
МО ^{5.0} / MR ^{5.0}	25 (41.7)
Клинико-лабораторные показатели / Clinical and laboratory parameters:	
лейкоциты / leukocytes, $\times 10^9$ /л, Me (Q ₁ –Q ₃)	6 (5–7)
гемоглобин, г/л, М $\pm$ SD (95% ДИ) hemoglobin, g/l, M $\pm$ SD (95% CI)	122 $\pm$ 15 (118–127)
тромбоциты, $\times 10^9$ /л, Me (Q ₁ –Q ₃) platelets, $\times 10^9$ /l, Me (Q ₁ –Q ₃)	233 $\pm$ 87 (209–257)
ЛДГ, Ед/л, Me (Q ₁ –Q ₃) LDH, U/l, Me (Q ₁ –Q ₃)	206 (190–233)
гепатомегалия / hepatomegaly, n (%)	14 (23.3)
спленомегалия / splenomegaly, n (%)	10 (16.7)

П р и м е ч а н и е . ХМЛ – хронический миелолейкоз; М $\pm$ SD – среднее и его стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; БМО – большой молекулярный ответ; МО^{3.0}, МО^{4.0}, МО^{4.5}, МО^{5.0} – глубокий молекулярный ответ; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.
N o t e . CML – chronic myeloid leukemia; M $\pm$ SD – mean and its standard deviation; CI – confidence interval; MMR – major molecular response; MR^{3.0}, MR^{4.0}, MR^{4.5}, MR^{5.0} – deep molecular response; LDH – lactic dehydrogenase.

Таблица 2. Концентрация цитокинов (пг/мл) больных ХМЛ и у здоровых лиц
Table 2. Cytokine concentration (pg/ml) in CML patients and in healthy individuals

Группа / Group	Me / M ± SD	Q ₁ -Q ₃ /95%	n	p
TNF-α				
Больные / Patients	2.80	1.58-5.58	60	<0.001*
Контрольная группа / Control group	0.70	0.23-1.48	22	
IL-2				
Больные / Patients	0.78	0.78-0.78	60	0.099
Контрольная группа / Control group	0.78	0.78-0.78	22	
IL-1β				
Больные / Patients	0.88	0.88-2.17	60	0.073
Контрольная группа / Control group	0.88	0.88-1.04	22	
IL-6				
Больные / Patients	3.10	1.85-5.12	60	<0.001*
Контрольная группа / Control group	0.70	0.45-0.97	22	
IL-18				
Больные / Patients	296.40	208.80-402.27	60	<0.001*
Контрольная группа / Control group	122.10	92.00-188.30	22	
IL-4				
Больные / Patients	3.89 ± 1.35	3.54-4.24	60	0.090
Контрольная группа / Control group	3.36 ± 0.91	2.95-3.76	22	
IL-10				
Больные / Patients	5.15	2.50-6.60	60	<0.001*
Контрольная группа / Control group	0.95	0.95-0.95	22	
IFN-α				
Больные / Patients	5.60	4.00-9.80	60	0.006*
Контрольная группа / Control group	4.00	4.00-5.60	22	

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0.05$).
Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

При анализе взаимосвязи уровня цитокинов между собой выявлены положительные корреляции между провоспалительными цитокинами IL-6 и IL-18 ($r = 0.535$, $p < 0.001$), IL-6 и TNF- α ($r = 0.687$, $p < 0.001$), IL-18 и TNF- α ($r = 0.460$, $p < 0.001$). IL-10, являясь по своей природе противовоспалительным цитокином, прямо коррелировал с IL-6 ($r = 0.583$, $p < 0.001$), TNF- α ($r = 0.594$, $p < 0.001$) и IL-18 ($r = 0.490$, $p < 0.001$). Наличие заметной положительной корреляционной связи свидетельствует о взаимостимулирующей способности цитокинов, запускающей каскадную реакцию высвобождения в ответ на опухолевую трансформацию, и синергизме их эффектов. Известно, что на ранних этапах опухолевой трансформации TNF- α -зависимая активация сигнальных путей NF- κ B и MAPK стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IFN- γ , IL-2, IL-6 и IL-8), хемокинов и факторов транскрипции [18–20], которые образуют специфическое микроокружение, способствующее преимущественной пролиферации опухолевых кле-

The analysis of the relationship of clinical and laboratory parameters with cytokine profile revealed a direct correlation between the level of IL-18 and leukocytes ($r_{xy} = 0.351$, $p = 0.008$), as well as IL-18 and stab neutrophils ($r_{xy} = 0.349$, $p = 0.029$), which is probably due to its ability to stimulate GM-CSF production [25]. Similarly, in the work of Zhang et al., high levels of IL-18 correlated with initial leukocytosis, as well as CD34+ cell expression and myeloid blast cell immunophenotype, whereby the role of IL-18 in leukemic cell proliferation was assumed [26].

In the group of patients with CML, the level of cytokines varied depending on the extent of molecular response and the type of TKI. Thus, patients receiving imatinib were characterized by significantly lower TNF- α levels compared to patients receiving nilotinib, dasatinib and bozutinib (2.10, 4.00, 6.85 and 4.25 pg/ml, respectively, $p = 0.013$). It can be assumed that imatinib, which is a non-selective tyrosine kinase inhibitor, has a stronger inhibitory effect on TNF- α .

ток. Далее, в ответ на опухолевые антигены макрофаги синтезируют противовоспалительные цитокины, в частности IL-10, который угнетает активность противоопухолевого иммунитета [21–23]. Проонкогенные свойства IL-10 подтверждают результаты метаанализа 21 работы, продемонстрировавшие корреляцию высокого уровня IL-10 с худшими показателями выживаемости [24].

При анализе взаимосвязи клинико-лабораторных показателей с цитокиновым статусом выявлена прямая корреляционная связь между уровнем IL-18 и лейкоцитами ($r_{xy} = 0.351$, $p = 0.008$), а также IL-18 и палочкоядерными нейтрофилами ($r_{xy} = 0.349$, $p = 0.029$), что, вероятно, объясняется его способностью стимулировать продукцию GM-CSF [25]. Аналогично в работе B. Zhang et al. высокий уровень IL-18 коррелировал с начальным лейкоцитозом, а также экспрессией клеток CD34+ и монобластным фенотипом бластных клеток, на основании чего предположена роль IL-18 в пролиферации лейкоэмических клеток [26].

В группе пациентов с ХМЛ уровень цитокинов варьировал в зависимости от уровня молекулярного ответа и типа ИТК. Так, больные, получающие терапию иматинибом, характеризовались достоверно более низким уровнем TNF- α по сравнению с больными, получающими нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб (2.10, 4.00, 6.85 и 4.25 пг/мл соответственно, $p = 0.013$). Можно предположить, что иматиниб, являющийся неселективным ингибитором тирозинкиназ, оказывает на TNF- α более сильный ингибирующий эффект.

Больные, не достигшие БМО, характеризовались достоверно более высокими концентрациями IL-6, TNF- α и IL-1 β (табл. 3), что позволяет предположить их роль в развитии резистентности к ИТК.

Неблагоприятная прогностическая роль IL-6 отмечена также в работах других авторов. Так, высокая концентрация IL-6 среди больных ХМЛ была ассоциирована с риском трансформации в БК, недостижения раннего молекулярного ответа и низкими показателями беспрогрессивной выживаемости [27, 28]. В соответствии с этой гипотезой нами были разработаны прогностические модели для оценки вероятности достижения БМО в зависимости от уровня цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6. Среди изученных цитокинов только IL-6 являлся статистически значимым прогностическим фактором, влияющим на достижение БМО (ОШ (отношение шансов) – 0.884, 95% ДИ – 0.794–0.985, $p = 0.025$).

Patients who did not achieve MMR were characterized by significantly higher concentrations of IL-6, TNF- α and IL-1 β (Table 3), which suggests their role in the development of TKI resistance.

The unfavorable prognostic role of IL-6 is also noted in the works of other authors. Thus, a high concentration of IL-6 among CML patients was associated with the risk of transformation into BC, failure to achieve an early molecular response and low rates of progression-free survival [27, 28]. In accordance with this hypothesis, we have developed prognostic models to assess the probability of achieving MMR depending on the level of TNF- α , IL-1 β and IL-6 cytokines. Among the studied cytokines, only IL-6 was a statistically significant prognostic factor affecting the achievement of MMR (OR (odds ratio) 0.884, 95% CI 0.794–0.985, $p = 0.025$). In the developed predictive model, the area under the ROC curve was 0.897 ± 0.045 (95% CI 0.808–0.985), which indicates a high predictive ability. The threshold value of IL-6 serum concentration at the cut-off point, which corresponded to the highest Youden's index, was 0.909. The non-achievement of MMR can be predicted when the IL-6 concentration is greater or equal to this value. The sensitivity and specificity of the model were 100.0% and 78.8%, respectively.

Despite the lack of prognostic significance of IL-1 β and TNF- α , in the group of patients without MMR, the concentration of IL-1 β was 4.19 times higher, and the concentration of TNF- α was 2.89 times higher than in patients who achieved MMR. A comparative analysis of the IL-1 β concentration between the general cohort of CML patients and the control group also showed no significant differences. The available data do not allow us to draw unambiguous conclusions about the role of IL-1 β in the development of CML. The increase in IL-1 β secretion is selective in the group of patients without MMR, which is probably due to the overexpression of the IL-1 receptor accessory protein (IL1-RA) mainly on BCR-ABL-positive cells [28]. Thus, more research involving a larger number of patients with varying levels of molecular response is required to determine the prognostic role of IL-1 and TNF- α .

CONCLUSION

The current study demonstrated an increase in TNF- α , IL-6, IL-18, IL-10, and IFN- α secretion in patients with chronic CML, suggesting that these cytokines play an important role in the pathogenesis of CML. At the same time, the study showed that

Таблица 3. Концентрация цитокинов (пг/мл) у больных ХМЛ в зависимости от противоопухолевого ответа
Table 3. Cytokine concentration (pg/ml) in CML patients depending on response to treatment

Больные ХМЛ / Group of CML patients	Me	Q ₁ -Q ₃	p
TNF-α			
БМО есть / MMR positive (n = 52)	2.30	1.50–4.62	0.004*
БМО нет / MMR negative (n = 8)	6.65	5.97–19.35	
IL-2			
БМО есть / MMR positive (n = 52)	0.78	0.78–0.78	н/о n/d
БМО нет / MMR negative (n = 8)	0.78	0.78–0.78	
IL-1β			
БМО есть / MMR positive (n = 52)	0.88	0.88–2.04	0.004*
БМО нет / MMR negative (n = 8)	3.69	1.85–9.10	
IL-6			
БМО есть / MMR positive (n = 52)	2.80	1.70–4.22	<0.001*
БМО нет / MMR negative (n = 8)	9.40	5.35–20.70	
IL-18			
БМО есть / MMR positive (n = 52)	296.40	217.10–400.00	0.664
БМО нет / MMR negative (n = 8)	294.90	173.20–655.55	
IL-10			
БМО есть / MMR positive (n = 52)	4.85	2.20–6.60	0.100
БМО нет / MMR negative (n = 8)	6.25	5.80–6.60	
IL-4			
БМО есть / MMR positive (n = 52)	3.67	2.93–4.69	0.281
БМО нет / MMR negative (n = 8)	4.07	3.66–4.80	
IFN-α			
БМО есть / MMR positive (n = 52)	5.60	4.00–9.80	0.850
БМО нет / MMR negative (n = 8)	5.60	4.00–10.10	

Примечания: ХМЛ – хронический миелолейкоз; БМО – большой молекулярный ответ; н/о – не определено.

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0.05$).

Notes: CML – chronic myeloid leukemia; MMR – major molecular response; n/d – not defined.

*Differences are statistically significant ($p < 0.05$).

В разработанной прогностической модели площадь под ROC-кривой составила 0.897 ± 0.045 (95% ДИ – $0.808–0.985$), что свидетельствует о высокой прогностической способности. Пороговое значение сывороточной концентрации IL-6 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0.909. Недостижение БМО можно прогнозировать при значении IL-6 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100.0 и 78.8 % соответственно.

Несмотря на отсутствие достоверной прогностической значимости IL-1β и TNF-α, в группе больных без БМО концентрация IL-1β была в 4.19 раза выше, а концентрация TNF-α в 2.89 раза выше по сравнению с больными, достигшими БМО. При сравнительном анализе концентрации IL-1β между общей когортой больных ХМЛ и контрольной группой также не было получено достоверных отличий. Имеющиеся данные не

patients who did not achieve MMR were characterized by significantly higher concentrations of TNF-α, IL-6 and IL-1, and IL-6 was a statistically significant factor influencing the achievement of MMR.

There was no significant difference in the levels of IL-18, IL-10 and IFN-α in the groups of patients who achieved and did not achieve MMR, which probably indicates the preservation of potential pro-oncogenic mechanisms at a sufficiently high level even in patients who achieved an optimal response to therapy. These mechanisms may partially explain the loss of MMR when the TKI therapy is discontinued. However, to clarify the prognostic significance of each of the cytokines, it is necessary to conduct additional studies on a larger sample, including patients in different phases of the disease and with different levels of cytogenetic and molecular response.

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

позволяют сделать однозначные выводы о роли IL-1 β в развитии ХМЛ. Повышение секреции IL-1 β избирательно в группе больных без БМО, что, вероятно, обусловлено гиперэкспрессией добавочного протеина рецептора IL-1 (IL1-RA) преимущественно на BCR-ABL-положительных клетках [28]. Таким образом, для уточнения прогностической роли IL-1 β и TNF- α необходимы дальнейшие исследования, включающие большее количество больных с различным уровнем молекулярного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование продемонстрировало повышение секреции TNF- α , IL-6, IL-18, IL-10 и IFN- α в группе пациентов с хронической фазой ХМЛ, что может свидетельствовать о важной роли данных цитокинов в механизмах патогенеза ХМЛ. При этом в исследовании показано, что для больных, не достигших БМО, характерны достоверно более высокие концентрации

TNF- α , IL-6 и IL-1, а IL-6 являлся статистически достоверным фактором, влияющим на достижение БМО.

Достоверного различия в уровнях IL-18, IL-10 и IFN- α в группах больных, достигших и не достигших БМО, не получено, что, вероятно, указывает на сохранение потенциальных проонкогенных механизмов на достаточно высоком уровне даже у больных, достигших оптимального ответа терапии. Эти механизмы могут частично объяснять потерю БМО при отказе от терапии ИТК. Однако для уточнения прогностической значимости каждого из цитокинов необходимо проведение дополнительных исследований на большей выборке, включающей больных, находящихся в разных фазах заболевания и с различным уровнем цитогенетического и молекулярного ответа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F. et al. IRIS Investigators. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2017;376(10):917-927. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
2. Hehlmann R., Lauseker M., Sauße S. et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants // *Leukemia*. 2017;31(11):2398-2406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.
3. Mahon F.X., Réa D., Guilhot J. et al.; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial // *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1029-1035. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
4. Hsieh Y.C., Kirschner K., Copland M. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape // *Leukemia*. 2021;35(5):1229-1242. DOI: 10.1038/s41375-021-01238-w.
5. Camacho V., McClearn V., Patel S., Welner R.S. Regulation of normal and leukemic stem cells through cytokine signaling and the microenvironment // *Int. J. Hematol.* 2017;105(5):566-577. DOI: 10.1007/s12185-017-2184-6.
6. Tarafdar A., Hopcroft L.E., Gallipoli P. et al. CML cells actively evade host immune surveillance through cytokine-mediated downregulation of MHC-II expression // *Blood*. 2017;129(2):199-208. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742049.
7. Masselli E., Pozzi G., Gobbi G. et al. Cytokine profiling in myeloproliferative neoplasms: overview on

REFERENCES

1. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F. et al. IRIS Investigators. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(10):917-927. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
2. Hehlmann R., Lauseker M., Sauße S. et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31(11):2398-2406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.
3. Mahon F.X., Réa D., Guilhot J. et al.; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1029-1035. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
4. Hsieh Y.C., Kirschner K., Copland M. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape. *Leukemia*. 2021;35(5):1229-1242. DOI: 10.1038/s41375-021-01238-w.
5. Camacho V., McClearn V., Patel S., Welner R.S. Regulation of normal and leukemic stem cells through cytokine signaling and the microenvironment. *Int. J. Hematol.* 2017;105(5):566-577. DOI: 10.1007/s12185-017-2184-6.
6. Tarafdar A., Hopcroft L.E., Gallipoli P. et al. CML cells actively evade host immune surveillance through cytokine-mediated downregulation of MHC-II expression. *Blood*. 2017;129(2):199-208. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742049.
7. Masselli E., Pozzi G., Gobbi G. et al. Cytokine profiling in myeloproliferative neoplasms: overview on phe-

- phenotype correlation, outcome prediction, and role of genetic variants // *Cells*. 2020;9(9):2136. DOI: 10.3390/cells9092136.
8. Bhuria V., Baldauf C.K., Schraven B., Fischer T. Thromboinflammation in myeloproliferative neoplasms (MPN) – A puzzle still to be solved // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(6):3206. DOI: 10.3390/ijms23063206.
9. Geyer H.L., Dueck A.C., Scherber R.M., Mesa R.A. Impact of inflammation on myeloproliferative neoplasm symptom development // *Mediators Inflamm.* 2015;2015:284706. DOI: 10.1155/2015/284706.
10. Zhang B., Ho Y.W., Huang Q. et al. Altered microenvironmental regulation of leukemic and normal stem cells in chronic myelogenous leukemia // *Cancer Cell*. 2012;21(4):577-592. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.018.
11. Gallipoli P., Pellicano F., Morrison H. et al. Autocrine TNF- α production supports CML stem and progenitor cell survival and enhances their proliferation // *Blood*. 2013;122(19):3335-3339. DOI: 10.1182/blood-2013-02-485607.
12. Giustacchini A., Thongjuea S., Barkas N. et al. Single-cell transcriptomics uncovers distinct molecular signatures of stem cells in chronic myeloid leukemia // *Nat. Med.* 2017;23(6):692-702. DOI: 10.1038/nm.4336.
13. Naka K., Ishihara K., Jomen Y. et al. Novel oral transforming growth factor- β signaling inhibitor EW-7197 eradicates CML-initiating cells // *Cancer Sci.* 2016;107(2):140-148. DOI: 10.1111/cas.12849.
14. Zhang B., Chu S., Agarwal P. et al. Inhibition of interleukin-1 signaling enhances elimination of tyrosine kinase inhibitor-treated CML stem cells // *Blood*. 2016;128(23):2671-2682. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679928.
15. Herrmann O., Kuepper M.K., Bütow M. et al. Infliximab therapy together with tyrosine kinase inhibition targets leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia // *BMC Cancer*. 2019;19(1):658. DOI: 10.1186/s12885-019-5871-2.
16. Клинические рекомендации. Хронический миелолейкоз. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/142> (дата обращения: 12.12.2022).
17. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia // *Leukemia*. 2020;34(4):966-984.
18. Zhou X., Li Z., Zhou J. Tumor necrosis factor α in the onset and progression of leukemia // *Exp. Hematol.* 2017;45:17-26. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.10.005.
19. Rego S.L., Helms R.S., Dréau D. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme activities and tumor-associated macrophages in breast cancer // *Immunol. Res.* 2014;58(1):87-100. DOI: 10.1007/s12026-013-8434-7.
20. Ham B., Fernandez M.C., D'Costa Z., Brodt P. The diverse roles of the TNF axis in cancer progression and metastasis // *Trends Cancer Res.* 2016;11(1):1-27.
21. Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 // *J. Exp. Med.* 2020;217(1):e20190418. DOI: 10.1084/jem.20190418.
22. Zeng L., O'Connor C., Zhang J. et al. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines // *Cytokine*. 2010;49(3):294-302. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.11.015.
23. Braun D.A., Fribourg M., Sealfon S.C. Cytokine response is determined by duration of receptor and signal trans-
- notype correlation, outcome prediction, and role of genetic variants. *Cells*. 2020;9(9):2136. DOI: 10.3390/cells9092136.
8. Bhuria V., Baldauf C.K., Schraven B., Fischer T. Thromboinflammation in myeloproliferative neoplasms (MPN) – A puzzle still to be solved. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(6):3206. DOI: 10.3390/ijms23063206.
9. Geyer H.L., Dueck A.C., Scherber R.M., Mesa R.A. Impact of inflammation on myeloproliferative neoplasm symptom development. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:284706. DOI: 10.1155/2015/284706.
10. Zhang B., Ho Y.W., Huang Q. et al. Altered microenvironmental regulation of leukemic and normal stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Cell*. 2012;21(4):577-592. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.018.
11. Gallipoli P., Pellicano F., Morrison H. et al. Autocrine TNF- α production supports CML stem and progenitor cell survival and enhances their proliferation. *Blood*. 2013;122(19):3335-3339. DOI: 10.1182/blood-2013-02-485607.
12. Giustacchini A., Thongjuea S., Barkas N. et al. Single-cell transcriptomics uncovers distinct molecular signatures of stem cells in chronic myeloid leukemia. *Nat. Med.* 2017;23(6):692-702. DOI: 10.1038/nm.4336.
13. Naka K., Ishihara K., Jomen Y. et al. Novel oral transforming growth factor- β signaling inhibitor EW-7197 eradicates CML-initiating cells. *Cancer Sci.* 2016;107(2):140-148. DOI: 10.1111/cas.12849.
14. Zhang B., Chu S., Agarwal P. et al. Inhibition of interleukin-1 signaling enhances elimination of tyrosine kinase inhibitor-treated CML stem cells. *Blood*. 2016;128(23):2671-2682. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679928.
15. Herrmann O., Kuepper M.K., Bütow M. et al. Infliximab therapy together with tyrosine kinase inhibition targets leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia. *BMC Cancer*. 2019;19(1):658. DOI: 10.1186/s12885-019-5871-2.
16. Clinical practice guideline. Chronic myeloid leukemia. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/142> (accessed 12.12.2022).
17. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984.
18. Zhou X., Li Z., Zhou J. Tumor necrosis factor α in the onset and progression of leukemia. *Exp. Hematol.* 2017;45:17-26. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.10.005.
19. Rego S.L., Helms R.S., Dréau D. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme activities and tumor-associated macrophages in breast cancer. *Immunol. Res.* 2014;58(1):87-100. DOI: 10.1007/s12026-013-8434-7.
20. Ham B., Fernandez M.C., D'Costa Z., Brodt P. The diverse roles of the TNF axis in cancer progression and metastasis. *Trends Cancer Res.* 2016;11(1):1-27.
21. Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J. Exp. Med.* 2020;217(1):e20190418. DOI: 10.1084/jem.20190418.
22. Zeng L., O'Connor C., Zhang J. et al. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines. *Cytokine*. 2010;49(3):294-302. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.11.015.
23. Braun D.A., Fribourg M., Sealfon S.C. Cytokine response is determined by duration of receptor and

- ducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation // *J. Biol. Chem.* 2013;288(5):2986-2993. DOI: 10.1074/jbc.M112.386573.
24. Zhao S., Wu D., Wu P. et al. Serum IL-10 predicts worse outcome in cancer patients: a meta-analysis // *PLoS One.* 2015;10(10):e0139598. DOI: 10.1371/journal.pone.0139598.
 25. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе // *Мед. иммунология.* 2005;7(4):355-364. DOI: 10.15789/1563-0625-2005-4-355-364.
 26. Zhang B., Wang Y., Zheng G.G. et al. Clinical significance of IL-18 gene over-expression in AML // *Leuk. Res.* 2002;26(10):887-892. DOI: 10.1016/S0145-2126(02)00025-5.
 27. Nievergall E., Reynolds J., Kok C.H. et al. 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;3(6):1263-1272. DOI: 10.1038/leu.2016.34.
 28. Zhara M., Mourad H., Farouk G. et al. Molecular detection of survivin expression, antiapoptotic gene, and other prognostic markers, how they are correlated and how it could be of prognostic value in chronic myeloid leukemia patient // *Egypt J. Immunol.* 2007;14(2):51-62.
 - signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation. *J. Biol. Chem.* 2013;288(5):2986-2993. DOI: 10.1074/jbc.M112.386573.
 24. Zhao S., Wu D., Wu P. et al. Serum IL-10 predicts worse outcome in cancer patients: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139598. DOI: 10.1371/journal.pone.0139598.
 25. Yakushenko E.V., Lopatnikova J.A., Sennikov S.V. IL-18 and immunity. *Med. Immunol.* 2005;7(4):355-364. DOI: 10.15789/1563-0625-2005-4-355-364.
 26. Zhang B., Wang Y., Zheng G.G. et al. Clinical significance of IL-18 gene over-expression in AML. *Leuk. Res.* 2002;26(10):887-892. DOI: 10.1016/S0145-2126(02)00025-5.
 27. Nievergall E., Reynolds J., Kok C.H. et al. 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;3(6):1263-1272. DOI: 10.1038/leu.2016.34.
 28. Zhara M., Mourad H., Farouk G. et al. Molecular detection of survivin expression, antiapoptotic gene, and other prognostic markers, how they are correlated and how it could be of prognostic value in chronic myeloid leukemia patient. *Egypt J. Immunol.* 2007;14(2):51-62.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александрова Туйара Никоновна – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Лямкина Анна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-2516-0778.

Михайлова Елена Семеновна – научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8576-3717.

Аутеншлюс Александр Исаевич – д-р мед. наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6538-0089.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

ABOUT THE AUTHORS

Tuyara N. Aleksandrova – Post-graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Anna S. Lyamkina – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2516-0778.

Elena S. Mikhailova – Researcher, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; Researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8576-3717.

Alexander I. Autenshlus – Dr. Sci. (Med.), Head, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Chief Researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6538-0089.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6791-0314.