

УДК: 616/618:616-074:614.88:621.039.586713:575.113.616.831:616-006.6:616-001.28

Т. Ф. Любарець✉

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна

## ІОНІЗУЮЧЕ ВИПРОМІНЮВАННЯ І ЦИТОКІНИ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗІ ПЛАЗМОКЛІТИННОЇ МІЄЛОМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В огляді представлені дані літератури стосовно ролі іонізуючого випромінювання як негативного чинника навколишнього середовища у виникненні плазмноклітинної мієломи (ПКМ). Наведені дані досліджень різних категорій опромінених стосовно захворюваності на ПКМ, зокрема працівників підприємств ядерної галузі та постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Проаналізовано вплив цитокінів (інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10) щодо субстратних клітин ПКМ, у тому числі за умов комбінованої дії іонізуючого випромінювання і цитостатичних агентів *in vitro*.

**Ключові слова:** плазмноклітинна мієлома, іонізуюче випромінювання, цитокіни, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022. Вип. 27. С. 120–130. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-120-130*

Т. F. Liubarets✉

O. O. Bogomolets National Medical University, 13 T. Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01601, Ukraine

## IONIZING RADIATION AND CYTOKINES: THE ROLE IN THE PATHOGENESIS OF PLASMA CELL MYELOMA (LITERATURE REVIEW)

The review presents literature data on the role of ionizing radiation as a negative environmental factor in the occurrence of plasma cell myeloma (PCM). The data of studies of various categories of irradiated persons regarding the incidence of PCM, in particular employees of nuclear enterprises and victims of the accident at the Chornobyl Nuclear Power Plant accident, are given. The effect of cytokines (interleukin-6 and interleukin-10) on PCM substrate cells was analyzed, including under conditions of combined action of IR and cytostatic agents *in vitro*.

**Keywords:** plasma cell myeloma, ionizing radiation, cytokines, interleukin-6, interleukin-10.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2022;27:120-130. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-120-130*

✉ Любарець Тетяна Федорівна, e-mail: tliubarets@yahoo.com

✉ Tetiana F. Liubarets, e-mail: tliubarets@yahoo.com

Протягом останніх десятиліть у більшості країн світу і в Україні, зокрема, має місце зростання захворюваності на онкогематологічні хвороби, у тому числі – на плазмоклітинну мієлому (ПКМ). За даними Канцер-реєстру України [1], захворюваність на ПКМ у 2019 р. для жінок визначалась на рівні 2,6 : 100 000 населення, для чоловіків – 2,7 : 100 000 населення. Стандартизований показник захворюваності для України з урахуванням статі становив 2,3 і 2,9, тоді як у світі він визначався, відповідно, на рівні 1,4 і 1,8.

Плазмоклітинна мієлома (відповідно до класифікації ВООЗ (2016 р.), в попередніх класифікаціях – множинна мієлома, мієломна хвороба) – це моноклональне лімфопроліферативне захворювання, субстратом якої є плазматичні клітини [2]. ПКМ становить близько 15 % усіх онкогематологічних захворювань. Хворіють переважно особи старші за 65 років, але іноді й особи більш молодого віку. ПКМ частіше зустрічається у чоловіків [1, 3]. Вважають, що численні негативні чинники навколишнього середовища, включаючи іонізуюче випромінювання (ІВ), збільшують ризик ПКМ. Наслідки опромінення як чинника індукції захворювання вивчалися серед різних категорій опромінених, включаючи постраждалих від атомного бомбардування, працівників ядерної галузі та пацієнтів, які отримували опромінення в медичних цілях [4–7]. Загалом, докази цих досліджень щодо ролі ІВ у виникненні ПКМ були неоднозначними.

Суттєвий інтерес становить дослідження [3], в якому проаналізовано вплив зовнішнього і внутрішнього опромінення як чинника виникнення мієломи в когорті Національного реєстру радіаційних працівників Великої Британії (The National Registry for Radiation Workers, NRRW). До NRRW, аналіз якого проведено втретє, було включено 172 452 особи, з яких 90 % були чоловіками, що склало загалом 5,25 млн людино-років спостереження протягом 1955–2011 рр., з додатковими 10 роками подальшого спостереження. Всього було зареєстровано 279 випадків мієломи (ICD-9: 203,0, 203,2–203,9) з урахуванням 10-річного лаг-періоду і лише у осіб чоловічої статі. 45 % випадків захворювання були виявлені за останні 10 років спостереження, 74 % осіб були старшими за 60 років. Середня кумулятивна доза в цілому становила для чоловіків 27,0 мЗв і значно відрізнялася між групами професійно працюючих (в межах від 10 до 100 мЗв). Більшість працівників зазнали впливу відносно низьких доз опромінення; близько двох третин – мали дози менше 10 мЗв, а 6 % – дози понад 100 мЗв, відповідно [8, 9].

In recent decades, in most countries of the world and in Ukraine, in particular, there has been an increase in the incidence of hematological oncological diseases, including plasma cell myeloma (PCM). According to the data of the Cancer Register of Ukraine [1], the incidence of PCM in 2019 for women was determined at the level of 2.6 : 100,000, for men 2.7 : 100,000. The standardized incidence rate for Ukraine, taking into account gender, was 2.3 and 2.9, while in the world it was determined, respectively, at the level of 1.4 and 1.8.

Plasma cell myeloma (according to WHO classification (2016), in previous classifications – multiple myeloma, myeloma disease) is a monoclonal lymphoproliferative disease, the substrate of which is plasma cells [2]. PCM accounts for about 15 % of all oncohematological diseases. Patients are mostly older than 65 years old, but sometimes younger people are also affected, PCM is more common in men [1, 3]. Numerous negative environmental factors, including ionizing radiation (IR), are believed to increase the risk of PCM. The effects of radiation as a factor in the induction of disease have been studied among various categories of irradiated persons, including victims of atomic bombing, workers in the nuclear industry, and patients who received radiation for medical purposes [4–7]. Overall, the evidence from these studies regarding the role of IR in the development of PCM was mixed.

Research [3] is of significant interest, which analyzed the influence of external and internal radiation as a factor in the occurrence of myeloma in the cohort of The National Registry for Radiation Workers of Great Britain. The NRRW, analyzed for the third time, included 172,452 individuals, 90 % of whom were men, for a total of 5.25 million person-years of follow-up between 1955 and 2011, with an additional 10 years of follow-up. A total of 279 cases of myeloma were registered (ICD-9: 203.0, 203.2–203.9) taking into account a 10-year lag period and only in men. 45 % of cases of the disease were detected during the last 10 years of observation, 74 % of persons were older than 60 years. The average cumulative dose as a whole for men was 27.0 mSv and differed significantly between groups of professional workers (in the range from 10 to 100 mSv). Most workers were exposed to relatively low doses; about two-thirds had doses of less than 10 mSv, and 6 % had doses of more than 100 mSv, respectively [8, 9].

Виявлено [3] лінійний зв'язок між дією ІВ та захворюваністю на мієлому ( $p = 0,02$ ), розрахований ERR/Sv становив 2,63 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,30; 6,37). При проведенні допоміжного аналізу, у випадках, коли дані були обмежені членами когорти із зовнішніми кумулятивними дозами нижче 500 мЗв, 200 мЗв і 100 мЗв, ознаки лінійного радіаційного ефекту ослабли ( $p = 0,066$ ,  $p = 0,09$  і  $p = 0,05$ , відповідно). Оцінка надлишкового RR збільшувалась зі зменшенням діапазону доз, а пов'язані ДІ стали ширшими: обмеження кумулятивних доз < 500 мЗв [ERR/Sv = 2,67 (95 % ДІ: -0,14; 7,05, на основі 274 випадків)], < 200 мЗв [ERR/Sv = 4,15 (95 % ДІ: -0,51; 11,0, на основі 264 випадків)] і < 100 мЗв [ERR/Sv = 8,01 (95 % ДІ: 0,04; 19,54, на основі 251 випадка)]. Не виявлено доказів того, що стать, досягнутий вік, час з моменту першого опромінення або вік під час першого опромінення були істотними модифікуючими чинниками лінійного співвідношення доза – відповідь для виникнення мієломи.

Результати дослідження [3] свідчать про наявний статистично значущий зв'язок між дозою опромінення та захворюваністю на мієлому, однак, встановлені асоціації засновані на дуже невеликій частці опромінених працівників, зокрема працівників із кумулятивними дозами понад 0,5 Зв, тому необхідні додаткові дослідження для підтвердження отриманих результатів. Авторами [3] проведено зіставлення отриманих даних з результатами дослідження ризиків мієломи в інших когортах опромінених, де результати були неоднозначними [2, 3].

Деякі ранні дослідження серед опромінених внаслідок атомного бомбардування в Японії, за даними Life Span Study (LSS), показали зв'язок смертності від мієломи з радіаційним впливом, але в дослідженні [6] зазначається, що дані щодо смертності могли бути частково помилковими внаслідок неправильної класифікації мієломи у свідоцтвах про смерть [6]. Автори заявили, що дані наслідків атомного бомбардування показали незначні, якщо такі взагалі є, докази впливу ІВ щодо захворюваності на мієлому.

Інше дослідження, INWORKS [7], також показало відсутність тенденцій до зростання смертності від мієломи, пов'язаної із зовнішньою дозою опромінення, хоча ДІ дослідження NRRW [3] частково співпадають. Це може бути пов'язано з невеликою кількістю смертей при дозах понад 0,3 Зв (шість смертей) у дослідженні INWORK, де враховувались дози на червоний кістковий мозок, тоді як у дослідженні [3] кількість випадків з такою ж дозою подвоїлася за рахунок використання еквівалентної дози

Detected [3] linear relationship between IR activity and myeloma incidence ( $p = 0.02$ ), calculated ERR/Sv was 2.63 (95 % confidence interval (CI): 0.30, 6.37). In ancillary analyses, when data were restricted to cohort members with external cumulative doses below 500 mSv, 200 mSv, and 100 mSv, the signs of a linear radiation effect weakened ( $p = 0.066$ ,  $p = 0.09$ , and  $p = 0.05$ , respectively). The excess RR estimate increased as the dose range decreased, and the associated CIs became wider: cumulative dose limits < 500 mSv [ERR/Sv = 2.67 (95 % CI: -0.14; 7.05, based on 274 cases], < 200 mSv [ERR/Sv = 4.15 (95 % CI: -0.51; 11.0, based on 264 cases] and < 100 mSv [ERR/Sv = 8.01 (95 % CI: 0.04; 19.54, based on 251 cases)]. There was no evidence that gender, age attainment, time since first exposure, or age at first exposure were significant modifiers of the linear dose–response relationship for the occurrence of myeloma.

Research results [3] suggest a statistically significant association between exposure dose and myeloma incidence, however, the established associations are based on a very small proportion of exposed workers, particularly workers with cumulative doses exceeded 0.5 Sv, so additional studies are needed to confirm the obtained results. By the authors [3], a comparison of the obtained data with the results of a study of myeloma risks in other irradiated cohorts, where the results were ambiguous, was performed [2, 3].

Some early studies of those irradiated as a result of the atomic bombing in Japan according to the Life Span Study (LSS) showed an association of myeloma mortality with radiation exposure, but the study [6] notes that the mortality data may have been partly erroneous due to misclassification of myeloma on death certificates [6]. The authors stated that data from the aftermath of the atomic bombing showed little, if any, evidence of an effect of IR on the incidence of myeloma.

Another study, INWORKS [7], also showed no trends in myeloma mortality associated with external dose radiation, although CIs in the NRRW study [3] partially coincide. This may be due to the small number of deaths at doses above 0.3 Sv (six deaths) in the INWORK study, which considered doses to the red bone marrow, whereas in the [3] the number of cases with the same dose was doubled due to the use of an equivalent dose of whole-body irradiation. When limiting

опромінення усього тіла. При обмеженні діапазону доз нижче 0,3 Зв, лінійний ефект більше не був статистично значущим ( $p = 0,12$ , на основі 267 випадків) з  $ER/Sv = 3,14$  (95 % ДІ: -0,61; 8,77) [3].

У дослідженні [10] проведено аналіз захворюваності на мієлому в когорті з 152 520 чоловіків – учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС). Розраховано стандартизовані коефіцієнти захворюваності (SIR) на мієлому УЛНА порівняно із загальною популяцією України. У досліджуваній когорті виявлено 75 випадків мієломи, діагностованих у 1986–2013 рр., 69 з них було включено до аналізу з урахуванням 10-річного лаг-періоду. Тенденція до зростання захворюваності спостерігалась протягом періоду 2002–2007 рр. (через 16–21 рік після аварії), а протягом 2008–2013 рр. (через 22–27 років після аварії) виявлено суттєве підвищення SIR – 1,86 (95 % ДІ: 1,27; 2,44). Найвища захворюваність у період 2008–2013 рр. встановлена серед осіб, старших за 50 років, більшість яких були у віці 60–69 років – SIR 2,46 (95 % ДІ: 1,32; 3,59). Показники виживаності УЛНА були вищими порівняно із загальною популяцією населення України (73,9 % та до 65,0 %, відповідно).

Результатами подальшого аналізу [11], зокрема спектру злоякісних захворювань в цій же когорті УЛНА в Україні, підтверджено значне перевищення захворюваності на мієлому – SIR 1,61 (ДІ: 1,01; 2,21).

Узагальнюючи наведені вище дані щодо ролі ІВ в патогенезі ПКМ, слід зазначити, що більшість наявних на сьогодні наукових даних підтверджують роль радіаційного чинника як зовнішнього негативного фактора індукції ПКМ, хоча певні аспекти даного питання потребують подальшого вивчення.

Незаперечним є той факт, що патогенез онкогематологічних захворювань, зокрема ПКМ, є надзвичайно складним і залежить як від впливу несприятливих екологічних чинників довкілля, так і від порушення функціонування ендогенних механізмів, відповідальних за регуляцію життєдіяльності клітин організму. Проведені на сьогодні дослідження свідчать про суттєве значення у виникненні даного захворювання порушення регуляції цитокінів, що забезпечують взаємодію імунної системи з плазматичними клітинами.

Відомо, що в підтриманні проліферації і життєздатності патологічно змінених плазмоцитів суттєва роль належить, зокрема, інтерлейкіну-6 (IL-6) та інтерлейкіну-10 (IL-10) як ключовим чинникам регуляції їх росту та виживання [12]. Загалом, цитокіни секретуються майже усіма клітинами організму,

the dose range below 0.3 Sv, the linear effect was no longer statistically significant ( $p = 0.12$ , based on 267 cases) with an  $ERR/Sv = 3.14$  (95 % CI: -0.61; 8.77) [3].

The study [10] analyzed the incidence of myeloma in a cohort of 152,520 men who participated in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant (ChNPP). Standardized incidence rates (SIR) for myeloma of the «liquidators» compared to the general population of Ukraine were calculated. In the studied cohort, 75 cases of myeloma diagnosed in 1986–2013 were identified, 69 of them were included in the analysis taking into account the 10-year lag period. A trend towards an increase in morbidity was observed during the period 2002–2007 (16–21 years after the accident), and during 2008–2013 (22–27 years after the accident), a significant increase in SIR was found – 1.86 (95 % CI: 1.27; 2.44). The highest incidence in the period 2008–2013 was found among persons older than 50 years, most of whom were aged 60–69 years (SIR 2.46, 95 % CI: 1.32; 3.59).

The results of further analysis [11], in particular of the spectrum of malignant diseases in the same cohort of the «liquidators» in Ukraine, confirmed a significant excess of the incidence of myeloma – SIR 1.61 (CI: 1.01; 2.21).

Summarizing the above data on the role of IR in the pathogenesis of PCM, it should be noted that most of the scientific data available today confirm the role of the radiation factor as an external negative factor in the induction of PCM, although certain aspects of this issue require further study.

It is indisputable that the pathogenesis of oncohematological diseases, in particular PCM, is extremely complex and depends both on the influence of adverse environmental factors and on the disruption of the functioning of endogenous mechanisms responsible for the regulation of the vital activity of body cells. The researches carried out to date testify to essential value in the occurrence of this disease, dysregulation of cytokines, which ensure the interaction of the immune system with plasma cells.

It is known that interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) play a significant role in maintaining the proliferation and viability of pathologically altered plasma cells as key factors in the regulation of their growth and survival [12]. In general, cytokines are secreted by almost all cells of the body,

оскільки вони є необхідними для регуляції міжклітинної взаємодії, біохімічних процесів всередині клітини і реалізації функції медіаторів імунних реакцій [13]. Для цитокінів характерна плеiotропність дії, каскадні (як антагоністичні, так і синергічні) взаємозв'язки.

Цитокіни виконують численні біологічні функції шляхом зв'язування зі своїми специфічними рецепторами і запускають, таким чином, активацію внутрішньоклітинних сигнальних каскадів [14]. Сигнали, опосередковані цитокінами, можуть спричинити різний, іноді протилежний вплив на різні типи клітин, що також обумовлено стадією диференціювання клітин. Відповідно до сучасних уявлень, злоякісно трансформовані плазмацити являють собою змішану популяцію клітин, залежно від експресії їх поверхневих антигенів, таких як CD45.

Відомо, що IL-6 є найбільш активним чинником росту клітин мієломи U-266, однак лише декілька субпопуляцій пухлинних клітин, таких як незрілі CD45<sup>+</sup> клітини, проліферують у відповідь на дію IL-6. В дослідженні [15] показано, що клітини мієломи людини гетерогенні морфологічно і фенотипово. Серед них можливо виділити щонайменше 5 субпопуляцій: MPC-1<sup>-</sup>CD45<sup>+</sup>CD49e, MPC-1<sup>-</sup>CD45<sup>-</sup>CD49e<sup>-</sup> незрілі клітини, MPC-1<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>CD49e<sup>-</sup>, MPC-1<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD49e<sup>-</sup> клітини проміжного ступеня зрілості та MPC-1<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD49e<sup>+</sup> зрілі клітини. Встановлено, що IL-6 є основним чинником росту клітин мієломи, проте лише незрілі клітини мієломи MPC-1<sup>-</sup>CD45<sup>+</sup>CD49e можуть проліферувати за умов дії IL-6. В експерименті [15] було показано, що незрілі клітини мієломи MPC-1<sup>-</sup>CD45<sup>-</sup>CD49e кісткового мозку (КМ) при додаванні IL-6 *in vitro* можуть змінити свій фенотип на CD45<sup>+</sup> клітини. В обох типах клітин CD45<sup>-</sup> і CD45<sup>+</sup> лінії U-266 можуть бути однаково активовані STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3 і MAPK (mitogen activated protein kinases, signal-regulated kinase (ERK 1/2)). В той же час, кінази сімейства Src, такі як Lyn, Fyn, можуть бути активовані тільки в CD45<sup>+</sup> клітинах лінії U-266. Тому активація кіназ сімейства Src, пов'язаних з експресією CD45, є передумовою проліферації клітин мієломи.

У КМ пацієнтів з мієломою більшість субстратних клітин не експресують CD45, а незрілі клітини мієломи CD45<sup>+</sup> становлять приблизно 1–2 %. Авторами [15] показано, що клітини CD45<sup>-</sup> лінії U-266 є більш стійкими до умов стресу, таких, як, наприклад, кондиціювання за умов відсутності сироватки крові. Це дозволяє припустити, що у хворих на мієлому IL-6

since they are necessary for the regulation of intercellular interaction, biochemical processes inside the cell and the implementation of the function of mediators of immune reactions [13]. Cytokines are characterized by pleiotropic action, cascade (both antagonistic and synergistic) relationships.

Cytokines perform numerous biological functions by binding to their specific receptors and thus trigger the activation of intracellular signaling cascades [14]. Signals mediated by cytokines can cause different, sometimes opposite effects on different cell types, which is also due to the stage of cell differentiation. According to current concepts, malignantly transformed plasma cells represent a mixed population of cells, depending on the expression of their surface antigens, such as CD45.

IL-6 is known to be the most active growth factor in myeloma cells, but only a few subpopulations of tumor cells, such as immature CD45<sup>+</sup> cells, proliferate in response to IL-6. The study [15] showed that human myeloma cells (U-266 line) are morphologically and phenotypically heterogeneous. At least 5 subpopulations can be distinguished among them: MPC-1<sup>-</sup>CD45<sup>+</sup>CD49e, MPC-1<sup>-</sup>CD45<sup>-</sup>CD49e<sup>-</sup> immature cells, MPC-1<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>CD49e<sup>-</sup>, MPC-1<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD49e<sup>-</sup> cells of intermediate maturity and MPC-1<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD49e<sup>+</sup> mature cells. IL-6 has been found to be a major factor in the growth of myeloma cells, but only immature myeloma cells MPC-1<sup>-</sup>CD45<sup>+</sup>CD49e can proliferate under IL-6 influence. In an experiment [15], it was shown that immature MPC-1<sup>-</sup>CD45<sup>-</sup>CD49e myeloma cells of the bone marrow (BM) can change their phenotype to CD45<sup>+</sup> cells when IL-6 is added *in vitro*. In both CD45<sup>-</sup> and CD45<sup>+</sup> cell types, U-266 lines can be equally activated by STAT3 [signal transducer and activator of transcription 3 and MAPK (mitogen activated protein kinases, signal-regulated kinase (ERK 1/2)]. At the same time, kinases of the Src family, such as Lyn, Fyn, can be activated only in CD45<sup>+</sup> cells of the U-266 line. Therefore, activation of Src family kinases associated with CD45 expression is a prerequisite for the proliferation of myeloma cells.

In the BM of patients with myeloma, the majority of substrate cells do not express CD45, and immature CD45<sup>+</sup> myeloma cells make up approximately 1–2 %. The authors [15] showed that the CD45 cells of the U-266 line are more resistant to stress conditions, such as, for example, conditioning in the absence of blood serum. This suggests that in myeloma patients,

може індукувати проліферацію незрілих CD45<sup>+</sup> субстратних клітин, але кількість IL-6 занадто низька для підтримки їх проліферації. Слід зазначити, що втрата CD45 не є результатом прямого проліферативного впливу IL-6 і свідчить про резистентність до кондиціювання клітин міеломи за умов впливу стресогенних чинників, що призводить до більш тривалого їх виживання при обмеженій кількості IL-6.

Активации STAT 3 і позаклітинної ERK 1/2 недостатньо для IL-6-індукованої проліферації клітин міеломи. У зв'язку з цим, необхідна активація кінази сімейства Src, що взаємодіє з CD45. Наявна експресія CD45 обумовлює чутливість клітин міеломи як до мітогенних, так і до апоптотичних чинників, і в кінцевому результаті забезпечує або їх проліферацію, або вступ на шлях апоптозу [14]. Слід зазначити, що у CD45<sup>-</sup> клітинах міеломи, що характеризуються високою експресією  $\alpha$ -ланцюга рецептора IL-6 (IL-6R $\alpha$ ) та інсуліноподібного фактора росту (insulin-like growth factor, IGF-I), які розміщені на плазматичній мембрані в безпосередній близькості, має місце ефективна взаємопов'язана відповідь обох рецепторів на дію IL-6 [14]. Синергичний ефект IL-6R $\alpha$  на сигнали, опосередковані рецептором IGF-I, дає нове уявлення про Як-незалежний механізм передачі сигналів IL-6 до рецепторів клітин міеломи. Авторами [14] також показано, що в субстратних клітинах ПКМ з наявністю хромосомної аномалії t(4;14)(p16.3;q32) існує сигнальна перехресна взаємодія між рецептором цитокінів, IL-6R $\alpha$ /gp130, рецептором фактора росту тирозинкінази та рецептором фактора росту фібробластів (fibroblast growth factor receptor, FGFR 3). Таким чином, авторами розглядається декілька механізмів IL-6-індукованої проліферації клітин, які значною мірою залежать від субпопуляційного складу клітин міеломи.

Проведені дослідження [12] підтвердили, що IL-6 і IL-10 є ключовими цитокінами, що регулюють ріст/виживання міеломних клітин U266. Оскільки інтерферон-альфа (IFN- $\alpha$ ) використовується для лікування ПКМ в якості препарату, в експерименті [12] вивчено його вплив на аутокринну продукцію вищезазначених цитокінів. Встановлено, що саме IL-6, а не IL-10, індукується IFN- $\alpha$ -опосередкованою передачею сигналів в міеломних клітинах через активацію SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3). SOCS3 – білок, який кодується одноіменним геном, розташованим в клітинах організму людини на короткому плечі хромосоми 17, і є інгібітором передачі внутрішньоклітинних сигналів. Цей білок задіяний у

IL-6 may induce the proliferation of immature CD45<sup>+</sup> substrate cells, but the amount of IL-6 is too low to support their proliferation. It should be noted that the loss of CD45 is not the result of a direct proliferative effect of IL-6 and indicates resistance to the conditioning of myeloma cells under the influence of stressogenic factors, which leads to their longer survival with a limited amount of IL-6.

Activations STATE 3 and extracellular ERK 1/2 is not sufficient for IL-6-induced proliferation of myeloma cells. In this regard, the activation of the Src family kinase that interacts with CD45 is necessary. The presence of CD45 expression determines the sensitivity of myeloma cells to both mitogenic and apoptotic factors, and ultimately ensures either their proliferation or entry into the path of apoptosis [14]. It should be noted that in myeloma cells, CD45<sup>-</sup> is characterized by high expression IL-6 receptor  $\alpha$ -chain (IL-6R $\alpha$ ) and insulin-like growth factor (ILGF-I), which are located on the plasma membrane in close proximity, there is an effective interrelated response of both receptors to the action of IL-6 [14]. Synergistic effect of IL-6R $\alpha$  on IGF-I receptor-mediated signaling provides new insight into a Jak-independent mechanism of IL-6 signaling to receptors in myeloma cells. The authors [14] also showed that in PCM substrate cells with the presence of a chromosomal abnormality t(4;14)(p16.3;q32) there is a signaling cross-interaction between the cytokine receptor, IL-6R $\alpha$ /gp130, the tyrosine kinase growth factor receptor, and the fibroblast growth factor receptor (FGFR 3). Thus, the authors consider several mechanisms of IL-6-induced cell proliferation, which largely depend on the subpopulation composition of myeloma cells.

The studies conducted [12] confirmed that IL-6 and IL-10 are key cytokines regulating the growth/survival of U266 myeloma cells. Since interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) is used for the treatment of PCM as a drug, its effect on the autocrine production of the above-mentioned cytokines was studied in the experiment [12]. It was established that IL-6, and not IL-10, is induced by IFN- $\alpha$ -mediated signaling in myeloma cells through the activation of SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3). SOCS3 is a protein encoded by the gene of the same name, located in the cells of the human body on the short arm of chromosome 17, and is an inhibitor of transmission of intracellular

таких біологічних процесах, як убіквітинування білків та регуляція росту клітин [16]. При культивуванні клітин мієломи з ІФН- $\alpha$  виявлені збільшення продукції ІЛ-6 і ІЛ-10 у клітинах, що експресують ці інтерлейкіни, та інгібіція росту плазмоцитів.

Додавання ІЛ-6-нейтралізуючого антитіла продовжує фосфорилування STAT1, індукованого ІФН- $\gamma$ , і значно посилює пригнічення росту клітин, що експресують ІФН- $\alpha$  та ІЛ-6 [16]. STAT1 – білок, який кодується однойменним геном, розташованим в клітинах організму людини на короткому плечі хромосоми 2 і задіяний, зокрема, в регуляції транскрипції та альтернативному сплайсингу. Блокування ІЛ-10 у присутності ІФН- $\alpha$  не впливає на ріст/виживання клітин, що експресують ІЛ-10. Слід відмітити, що саме екзогенний ІЛ-6, а не ІЛ-10, індукує високі рівні експресії SOCS3. Хоча посилення SOCS3 спостерігалось у присутності лише ІФН- $\alpha$  в клітинах, що експресують ІЛ-6, ця експресія була повністю нейтралізована ІЛ-6-антитілом. Лінія клітин L<sub>929</sub>, трансфікована SOCS3, показала відсутність пригнічення росту за умов дії ІФН- $\alpha$ . Ці результати свідчать про те, що ІЛ-6, індукований ІФН- $\alpha$ , відіграє важливу роль у зростанні/виживанні клітин мієломи через аутокринну петлю, і активація SOCS3 внаслідок дії ІЛ-6 може, принаймні частково, відповідати за ІЛ-6-опосередковане інгібування передачі сигналів ІФН- $\alpha$  в клітинах мієломи [16].

Відомо, що продукція високих рівнів ІЛ-6 корелює зі стійкістю злякано трансформованих клітин, зокрема лінії мієломних клітин U266, до дії цитотоксичних речовин та/або ІВ [17]. Проведено експериментальне дослідження ефекту дії моноклональних антитіл проти ІЛ-6 як ймовірних чинників, що дозволяють зворотньо трансформувати резистентність лінії плазмоцитів до наведених вище агентів та оцінити їх вплив на проліферацію клітин, апоптоз та передачу сигналів від ІЛ-6 [17]. Встановлено наявність вираженого кореляційного зв'язку між секрецією ІЛ-6 та стійкістю мієломних клітин U266 до доксорубіцину (хіміотерапевтичний агент) та ІВ. Хоча анти-ІЛ-6 антитіло за умов застосування обох методів впливу (хіміотерапевтичний препарат, ІВ) ефективно блокувало передачу сигналів ІЛ-6 в клітинах U266, експресуючи рецептор ІЛ-6 gp80, в цих клітинах не було виявлено підвищення антипроліферативного та проапоптотичного ефекту. Автори [17] висловлюють припущення, що відсутність цих ефектів може бути обумовлена декількома причинами: вищим вивільненням розчинної форми ре-

signals. This protein is involved in such biological processes as protein ubiquitination and cell growth regulation [16]. When culturing myeloma cells with IFN- $\alpha$ , an increase in the production of IL-6 and IL-10 in cells expressing these interleukins and inhibition of plasma cell growth was revealed.

Addition of IL-6-neutralizing antibody prolongs IFN- $\gamma$ -induced STAT1 phosphorylation and significantly enhances growth inhibition of cells expressing IFN- $\alpha$  and IL-6 [16]. STAT1 is a protein encoded by the gene of the same name, located in the cells of the human body on the short arm of chromosome 2 and involved, in particular, in the regulation of transcription and alternative splicing. Blockade of IL-10 in the presence of IFN- $\alpha$  does not affect the growth/survival of cells expressing IL-10. It should be noted that it is exogenous IL-6, and not IL-10, that induces high levels of SOCS3 expression. Although upregulation of SOCS3 was observed in the presence of IFN- $\alpha$  alone in IL-6-expressing cells, this expression was completely neutralized by the IL-6 antibody. SOCS3-transfected L<sub>929</sub> cell line showed no growth inhibition under IFN- $\alpha$  conditions. These results suggest that IFN- $\alpha$ -induced IL-6 plays an important role in the growth/survival of myeloma cells through an autocrine loop, and SOCS3 activation by IL-6 may be, at least in part, responsible for IL-6-mediated inhibition IFN- $\alpha$  signaling in myeloma cells [16].

It is known, that the production of high levels of IL-6 correlates with the resistance of malignantly transformed cells, in particular the myeloma cell line U266, to the action of cytotoxic substances and/or IR [17]. There was conducted an experimental study [17] of the effect of monoclonal antibodies against IL-6 as probable factors that allow to reverse the resistance of the plasma cell line to the above agents and evaluate their effect on cell proliferation, apoptosis, and IL-6 signaling. A strong correlation between IL-6 secretion and resistance of U266 myeloma cells to doxorubicin (a chemotherapeutic agent) and IR was established. Although the anti-IL-6 antibody effectively blocked IL-6 signaling in U266 cells expressing the IL-6 gp80 receptor under the conditions of both exposure methods (chemotherapy drug, IR), no increase in antiproliferative and proapoptotic effect was detected in these cells. The authors [17] suggest that the absence of these effects may be due to several reasons: a higher release of the soluble form of the IL-6 gp80 receptor in response to the

цептора IL-6 gp80 у відповідь на дію доксорубіцину та опромінення; підвищеним вивільненням IL-10 та TNF- $\alpha$ , двох цитокінів, які індуюють резистентність субстратних клітин до опромінення та дії цитотоксичних агентів (хіміотерапевтичних препаратів). Отримані дані підтверджують той факт, що IL-6 не є головним чинником індукції резистентності клітин до дії цитотоксичних речовин та IB, яка регулюється складною мережею взаємодії білків.

Той факт, що IL-6 обумовлює опосередковану резистентність до лікарських препаратів і виживання плазмоцитів у хворих на мієлому, підтверджено і авторами [18]. Оскільки IL-6 пов'язаний з шляхами JAK/STAT3 і, отже, PI3K/Akt і MEK/MAPK, які активізують антиапоптотичні білки Mcl-1, Bcl-XL і c-Myc в субстратних клітинах мієломи, це сприяє виживанню цих клітин та їх підвищеній стійкості щодо хіміотерапевтичних засобів [18, 19, 20]. Проведене дослідження низки антитіл для нейтралізації IL-6 показало, що їх ефективність була мінімальною [18, 21, 22].

Опосередкована дія через медіатори антиапоптозу може допомогти зміні ефекти IL-6 на протилежні. Застосування *in vitro* стратегії антисмислового націлювання проти MCL-1 сенсibiliзували клітини ПКМ до ліків шляхом інгібування цих антиапоптотичних шляхів [23]. Окрім того, показано, що IL-6-опосередкована резистентність може бути змінена шляхом впливу на CDC34 [24]. Ця молекула є убіквітин-кон'югуючим ферментом, який бере участь у розпаді протеасом, він пов'язаний з деградацією I $\kappa$ B $\alpha$ , інгібітора NF $\kappa$ B, і, таким чином, сприяє появі резистентності до ліків через передачу сигналів NF $\kappa$ B. Показано, що залучення інших молекул в рамках каскаду JAK/STAT3 також сприяє зниженню резистентності до дії хіміотерапевтичних препаратів. Встановлено, що інгібітор Akt, MK2206, допомагає подолати резистентність субстратних клітин мієломи до бортезомібу, індуковану культивуванням з IL-6 [25].

В публікації [18] також показано, що у хворих на ПКМ IL-6 може сприяти появі резистентності до лікарських препаратів шляхом епігенетичного впливу на ряд протеїнів. Оскільки IL-6 передає сигнали через STAT3 і посилює активність ДНК-метилтрансферази 1, остання сприяє метилюванню і, таким чином, дезактивації P53, полегшуючи уникнення для субстратних клітин їх руйнування із залученням контрольної точки клітинного циклу. Очевидно, що це підвищує ймовірність виникнення резистентності до лікарських препаратів і/або прогресуванню захворювання. Дослідження першого етапу щодо застосування інгібіторів загальної гістонодеацетилази (HDAC) не

action of doxorubicin and irradiation; increased release of IL-10 and TNF- $\alpha$ , two cytokines that induce resistance of substrate cells to irradiation and the action of cytotoxic agents (chemotherapeutic drugs). The obtained data confirm the fact that IL-6 is not the main factor in the induction of cell resistance to the action of cytotoxic substances and IR, which is regulated by a complex network of protein interactions.

The fact that IL-6 causes mediated resistance to drugs and survival of plasma cells in myeloma patients was also confirmed by the authors [18]. Because IL-6 is associated with the JAK/STAT3 and thus PI3K/Akt and MEK/MAPK pathways, which activate the anti-apoptotic proteins Mcl-1, Bcl-XL, and c-Myc in myeloma substrate cells, it promotes the survival of these cells and their increased resistance to chemotherapeutic agents [18, 19, 20]. A study of a number of antibodies to neutralize IL-6 showed that their effectiveness was minimal [18, 21, 22].

Mediated action through anti-apoptotic mediators may help reverse the effects of IL-6. Application of an *in vitro* anti-sense targeting strategy against MCL-1 sensitized PCM cells to drugs by inhibiting these anti-apoptotic pathways [23]. In addition, it has been shown that IL-6-mediated resistance can be reversed by affecting CDC34 [24]. This molecule is a ubiquitin-conjugating enzyme involved in proteasomal degradation, it is associated with the degradation of I $\kappa$ B $\alpha$ , an inhibitor of NF $\kappa$ B, and thus contributes to drug resistance through NF $\kappa$ B signaling. It has been shown that the involvement of other molecules within the JAK/STAT3 cascade also contributes to the reduction of resistance to the action of chemotherapeutic drugs. An Akt inhibitor, MK2206, has been shown to help overcome resistance of myeloma substrate cells to bortezomib [25].

The publication [18] also shows that in PCM patients, IL-6 can contribute to the emergence of drug resistance through epigenetic influence on a number of proteins. Because IL-6 signals through STAT3 and enhances DNA methyltransferase 1 activity, the latter promotes methylation and thus deactivation of P53, making it easier for substrate cells to avoid cell cycle checkpoint destruction. Obviously, this increases the likelihood of drug resistance and/or disease progression. Early studies of general histone deacetylase (HDAC) inhibitors did not show significant efficacy [26], but subsequent



виявили її суттєвої ефективності [26], однак подальше застосування селективних інгібіторів HDAC, таких як хідамід (chidamide), показало їх «антимієломний» та захисний ефект щодо кісткової тканини, демонструючи синергічний ефект з іншими препаратами для лікування ПКМ, такими як дексаметазон, карфілзоміб (carfilzomib) і помалідомід (pomalidomide) [27].

Підсумовуючи все наведене вище, необхідно зазначити, що виникнення ПКМ обумовлене поєднанням як дії негативних чинників довкілля, у тому числі ІВ, так і складним комплексом впливу ендогенних факторів, зокрема цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-10. Дослідження взаємодії радіаційного чинника з даними цитокінами свідчать про їх модифікуючий вплив на інтенсивність проліферації клітин мієломи. Можливість корекції дії цих цитокінів на субстратні клітини при ПКМ дозволить підвищити ефективність застосування сучасних лікарських засобів *in vivo*. Дослідження з даного напрямку потребують подальшого продовження.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Рак в Україні, 2019–2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 2021. № 22. Режим доступу: [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index.htm](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm) (дата звернення: 26.04.2022).
2. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow, E. Campo, S. A. Pileri et al. *Blood*. 2016. Vol. 127, no. 20. P. 2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
3. Hunter N., Haylock R. Radiation risks of lymphoma and multiple myeloma incidence in the updated NRRW-3 cohort in the UK: 1955–2011. *J. Radiol. Prot.* 2022. Vol. 42, no. 1. doi: 10.1088/1361-6498/abee96
4. United Nations Scientific Committee of the Effects of Atomic Radiation 2011. Sources and effects of ionizing radiation UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York: United Nations, 2011.
5. Positive associations between ionizing radiation and lymphoma mortality among men / D. B. Richardson, H. Sugiyama, S. Wing et al. *Am. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 169, no. 8. P. 969–976. doi: 10.1093/aje/kwp018.
6. The incidence of leukaemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001 / W.-L. Hsu, D. L. Preston, M. Soda et al. *Radiat. Res.* 2013. Vol. 179, no. 3. P. 361–382. doi: 10.1667/RR2892.1.
7. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study / K. Leuraud, D. B. Richardson, E. Cardis et al. *Lancet Haematol.* 2015. Vol. 2, no. 7. P. 276–281. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00094-0.

use of selective HDAC inhibitors, such as chidamide, showed their “anti-myeloma” and bone-protective effects, showing a synergistic effect with other drugs for the treatment of PCM, such as dexamethasone, carfilzomib and pomalidomide [27].

Summarizing all mentioned above, it should be noted that the emergence of PCM is due to the combination of actions of negative environmental factors, including IR, as well as a complex complex of effects of endogenous factors, in particular cytokines IL-6 and IL-10. Studies of the interaction of the radiation factor with these cytokines indicate their modifying effect on the intensity of the proliferation of myeloma cells. The possibility of correcting the action of these cytokines on the substrate PCM cells will allow to increase the effectiveness of using modern medicines *in vivo*. Research in this direction requires further continuation.

## REFERENCES

1. Cancer in Ukraine 2019–2020: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. 2021;22:145. URL: CANCER IN UKRAINE 2019–2020 – *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine* Vol.22 (ncru.inf.ua); [accessed: 26.04.2022]. Ukrainian.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
3. Hunter N, Haylock R. Radiation risks of lymphoma and multiple myeloma incidence in the updated NRRW-3 cohort in the UK: 1955–2011. *J Radiol Prot.* 2022;42(1). doi: 10.1088/1361-6498/abee96.
4. United Nations Scientific Committee of the Effects of Atomic Radiation 2011. Sources and effects of ionizing radiation UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York: United Nations; 2011.
5. Richardson DB, Sugiyama H, Wing S, Sakata R, Grant E, Shimizu Y, et al. Positive associations between ionizing radiation and lymphoma mortality among men. *Am J Epidemiol.* 2009;169(8):969–976. doi: 10.1093/aje/kwp018.
6. Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, et al. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat Res.* 2013; 179(3):361–382. doi: 10.1667/RR2892.1.
7. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O’Hagan JA, et al. Ionising radiation and risk of death from leukemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol.* 2015;2(7):276–281. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00094-0.

8. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the national registry for radiation workers / C. R. Muirhead, J. A. O'Hagan, R. G. E. Haylock et al. *Br. J. Cancer*. 2009. Vol. 100, no. 1. P. 206–212. doi: 10.1038/sj.bjc.6604825.
9. Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers / R. G. E. Haylock, M. Gillies, N. Hunter et al. *Br. J. Cancer*. 2018. Vol. 119, no. 5. P. 631–637. doi: 10.1038/s41416-018-0184-9.
10. Incidence of multiple myeloma among cleanup workers of the Chernobyl accident and their survival / D. Bazyka, N. Gudzenko, I. Dyagil et al. *Exp. Oncol*. 2016. Vol. 38, no. 4. P. 267–271.
11. Epidemiology of late health effects in Ukrainian Chernobyl cleanup workers / D. Bazyka, A. Prysyzhnyuk, N. Gudzenko et al. *Health Phys*. 2018. Vol. 115, no. 1. P. 161–169. doi: 10.1097/HP.0000000000000868.
12. Upregulated production of IL-6, but not IL-10, by interferon-alpha induces SOCS3 expression and attenuates STAT1 phosphorylation in myeloma cells / E. Usui, K. Nishii, N. Katayama et al. *Hematol. J*. 2004. Vol. 5, no. 6. P. 505–512. doi: 10.1038/sj.thj.6200565.
13. Інфекційні хвороби : підручник / Є. В. Нікітін, М. А. Андрейчин, К. Л. Сервецький та ін.; ред.: Є. В. Нікітін, М. А. Андрейчин. Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. 364 с.
14. Ishikawa H., Tsuyama N., Kawano M. M. Interleukin-6-induced proliferation of human myeloma cells associated with CD45 molecules. *Int. J. Hematol*. 2003. Vol. 78, no. 2. P. 95–105. doi: 10.1007/BF02983376.
15. Growth mechanism of human myeloma cells by interleukin-6 / M. M. Kawano, H. Ishikawa, N. Tsuyama et al. *Int. J. Hematol*. 2002. Vol. 76, Suppl 1. P. 329–333. doi: 10.1007/BF03165278.
16. A new high affinity binding site for suppressor of cytokine signaling-3 on the erythropoietin receptor / M. Hortner, U. Nielsch, L. M. Mayr et al. *Eur. J. Biochem*. 2002. Vol. 269, no. 10. P. 2516–2526. doi: 10.1046/j.1432-1033.2002.02916.x.
17. Lymphoma and myeloma cell resistance to cytotoxic agents and ionizing radiations is not affected by exposure to anti-IL-6 antibody / A. Gougelet, A. Mansuy, J.-Y. Blay et al. *PLoS One*. 2009. Vol. 4, no. 11. P. 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0008026.
18. Harmer D., Falank C., Reagan M. R. Interleukin-6 interweaves the bone marrow microenvironment, bone loss, and multiple myeloma. Review article. *Front. Endocrinol*. 2019. doi.org/10.3389/fendo.2018.00788.
19. BCL-X expression in multiple myeloma: possible indicator of chemoresistance / Y. Tu, S. Renner, F. Xu, A. et al. *Cancer Res*. 1998. Vol. 58. P. 256–62.
20. Zhang B., Gojo I., Fenton R. G. Myeloid cell factor-1 is a critical survival factor for multiple myeloma. *Blood*. 2002. Vol. 99, Vol. 6. P. 1885–1893. doi: 10.1182/blood.V99.6.1885.
21. A phase 2 multicentre study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory mul-
8. Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, Zhang W. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the national registry for radiation workers. *Br J Cancer*. 2009;100(1):206-12. doi:10.1038/sj.bjc.6604825.
9. Haylock RGE, Gillies M, Hunter N, Zhang W, Phillipson M. Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers. *Br J Cancer*. 2018;119(5):631-637. doi: 10.1038/s41416-018-0184-9.
10. Bazyka D, Gudzenko N, Dyagil I, Trotsiuk N, Gorokh E, Fedorenko Z, et al. Incidence of multiple myeloma among cleanup workers of the Chernobyl accident and their survival. *Exp Oncol*. 2016 Dec;38(4):267-271. PMID: 28230831
11. Bazyka D, Prysyzhnyuk A, Gudzenko N, Dyagil I, Belyi D, Chumak V, Buzunov V. Epidemiology of late health effects in Ukrainian Chernobyl cleanup workers. *Health Phys*. 2018;115(1):161-169. doi: 10.1097/HP.0000000000000868.
12. Usui E, Nishii K, Katayama N, Lorenzo VF, Chen F, Monma F, et al. Up-regulated production of IL-6, but not IL-10, by interferon-alpha induces SOCS3 expression and attenuates STAT1 phosphorylation in myeloma cells. *Hematol J*. 2004;5(6):505-512. doi: 10.1038/sj.thj.6200565.
13. Nikitin EV, Andreychyn MA, Servetsky KL, et al.; Nikitin EV, Andreychyn MA, editors. Infectious diseases. Ternopil: Ukrmedknyga; 2004. 364 p. (Ukrainian)
14. Ishikawa H, Tsuyama N, Kawano MM. Interleukin-6-induced proliferation of human myeloma cells associated with CD45 molecules. *Int J Hematol*. 2003;78(2):95-105. doi: 10.1007/BF02983376.
15. Kawano MM, Ishikawa H, Tsuyama N, Abroun S, Liu S, Li F-J, et al. Growth mechanism of human myeloma cells by interleukin-6. *Int J Hematol*. 2002;76(Suppl 1):329-333. doi: 10.1007/BF03165278.
16. Hortner M, Nielsch U, Mayr LM, Heinrich PC, Haan S. A new high affinity binding site for suppressor of cytokine signaling-3 on the erythropoietin receptor. *Eur J Biochem*. 2002;269(10):2516-2526. doi: 10.1046/j.1432-1033.2002.02916.x.
17. Gougelet A, Mansuy A, Blay JY, Alberti L, Vermot-Desroches C. Lymphoma and myeloma cell resistance to cytotoxic agents and ionizing radiations is not affected by exposure to anti-IL-6 antibody. *PLoS One*. 2009;4(11):e8026. doi:10.1371/journal.pone.0008026.
18. Harmer D, Falank C, Reagan MR. Interleukin-6 interweaves the bone marrow microenvironment, bone loss, and multiple myeloma. Review article. *Front Endocrinol*. 08 January 2019. doi.org/10.3389/fendo.2018.00788
19. Tu Y, Renner S, Xu F, Fleishman A, Taylor J, Weisz J, et al. BCL-X expression in multiple myeloma: possible indicator of chemoresistance. *Cancer Res*. 1998 Jan 15;58(2):256–262.
20. Zhang B, Gojo I, Fenton RG. Myeloid cell factor-1 is a critical survival factor for multiple myeloma. *Blood*. 2002;99(6):1885-1893. doi: 10.1182/blood.V99.6.1885.
21. Voorhees PM, Manges RF, Sonneveld P, Jagannath S, Somlo G, Krishnan A, et al. A phase 2 multicenter study of siltuximab, an anti-

- multiple myeloma / P. M. Voorhees, R. F. Manges, P. Sonneveld et al. *Br. J. Haematol.* 2013. Vol. 161. P. 357–366. doi: 10.1111/bjh.12266.
22. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (Anti-IL-6 mAb) and bortezomib versus bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma / R. Z. Orlowski, L. Gercheva, C. Williams et al. *Am. J. Hematol.* 2015. Vol. 90. P. 42–49. doi: 10.1002/ajh.23868
23. Antisense strategy shows that Mcl-1 rather than Bcl-2 or Bcl-x(L) is an essential survival protein of human myeloma cells / S. Derenne, B. Monia, N. M. Dean et al. *Blood.* 2002. Vol. 100. P. 194–199. doi: 10.1182/blood.V100.1.194.
24. Blockade of ubiquitin-conjugating enzyme CDC34 enhances anti-myeloma activity of Bortezomib / D. Chauhan, G. Li, T. Hideshima et al. Proteasome inhibitor PS-341. *Oncogene.* 2004. Vol. 23. P. 3597. doi: 10.1038/sj.onc.1207458.
25. MK2206 enhances the cytotoxic effects of bufalin in multiple myeloma by inhibiting the AKT/mTOR pathway / R.-F. Xiang, Y. Wang, N. Zhang et al. *Cell Death Dis.* 2017. Vol. 8. P. 2776. doi: 10.1038/cddis.2017.188.
26. Harada T., Hideshima T., Anderson K. C. Histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma: from bench to bedside. *Int. J. Hematol.* 2016. Vol. 104. P. 300–309. doi: 10.1007/s12185-016-2008-0.
27. The novel subtype-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitor, chidamide, exerts dual anti-myeloma and bone protective effect in vitro and in vivo / J. He, Q. Chen, Y. Yang et al. *Blood.* 2017. Vol. 130. P. 5392.
- interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013;161:357-366. doi: 10.1111/bjh.12266.
22. Orlowski RZ, Gercheva L, Williams C, Sutherland H, Robak T, Maszki T, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (Anti-IL-6 mAb) and bortezomib versus bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2015;90(1):42-9. doi: 10.1002/ajh.23868.
23. Derenne S, Monia B, Dean NM, Taylor JK, Rapp MJ, Harousseau JL, et al. Antisense strategy shows that Mcl-1 rather than Bcl-2 or Bcl-x(L) is an essential survival protein of human myeloma cells. *Blood.* 2002;100(1):194-9. doi: 10.1182/blood.v100.1.194.
24. Chauhan D, Li G, Hideshima T, Podar K, Shringarpure R, Mitsiades C, et al. Blockade of ubiquitin-conjugating enzyme CDC34 enhances anti-myeloma activity of bortezomib/Proteasome inhibitor PS-341. *Oncogene.* 2004 Apr 29;23(20):3597-602. doi: 10.1038/sj.onc.1207458.
25. Xiang RF, Wang Y, Zhang N, Xu WB, Cao Y, Tong J, et al. MK2206 enhances the cytotoxic effects of bufalin in multiple myeloma by inhibiting the AKT/mTOR pathway. *Cell Death Dis.* 2017 May 11;8(5):e2776. doi: 10.1038/cddis.2017.188.
26. Harada T, Hideshima T, Anderson KC. Histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma: from bench to bedside. *Int J Hematol.* 2016;104:300-309. doi: 10.1007/s12185-016-2008-0.
27. He J, Chen Q, Yang Y, Li Y, Yang L, Huang H, et al. The novel subtype-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitor, chidamide, exerts dual anti-myeloma and bone protective effect in vitro and in vivo. *Blood.* 2017;130:5392.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Любарець Тетяна Федорівна** – доктор медичних наук, професор, кафедра внутрішньої медицини з курсом ендокринології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна, ORCID: 0000-0002-3804-6106

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Tetiana Fedorivna Liubarets** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Internal Medicine with a Course of Endocrinology, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-3804-6106

Стаття надійшла до редакції 8.06.2022

Received: 8.06.2022