

УДК: 575.113.224:616-006.44:616-001.28

Ж. М. Мінченко<sup>1</sup>, О. О. Дмитренко<sup>1</sup>, Ю. О. Сілаєв<sup>1✉</sup>, Т. Ф. Любарець<sup>2</sup><sup>1</sup>Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна

## АНАЛІЗ ХАРАКТЕРУ РЕГУЛЯЦІЇ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ І ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ПЕРЕБІГУ ПЛАЗМОКЛІТИННОЇ МІЄЛОМИ У ХВОРИХ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

**Мета:** дослідити характер регуляції протизапальних і прозапальних цитокінів на різних етапах перебігу плазмноклітинної мієломи (ПКМ) у хворих, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та оцінити їх значення як прогностичних критеріїв перебігу захворювання.

**Матеріали і методи.** Досліджено рівні про- (IL-6, TNF- $\alpha$ ) та протизапальних (IL-10) цитокінів, їх взаємозв'язок на різних етапах перебігу ПКМ (ремісія/стабілізація, прогресія) у 74 пацієнтів з I–II та III стадіями захворювання (35 осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, та 39 неопромінених осіб) з використанням імуноферментного методу (комерційні набори ЗАТ «Вектор-Бест»).

**Результати.** На етапі діагностики ПКМ у опромінених осіб мало місце односпрямоване підвищення рівня прозапальних (IL-6, TNF- $\alpha$ ) і протизапального (IL-10) цитокінів, у неопромінених хворих визначалось підвищення концентрації IL-6, TNF- $\alpha$  при зниженні IL-10 порівняно з контролем. Період ремісії/стабілізації захворювання у пацієнтів з I–II ст. ПКМ супроводжувався зниженням прозапального цитокіну IL-6, незалежно від наявності/відсутності в анамнезі контакту з іонізуючим випромінюванням, показник TNF- $\alpha$  залишався на рівні групи контролю. При розвитку рецидиву хвороби мало місце суттєве зростання концентрації IL-6 в обох обстежених групах (опромінені, неопромінені), рівень TNF- $\alpha$  не змінювався порівняно з фазою стабілізації захворювання. Отримані дані не виключають певний внесок в патогенез ПКМ наявності контакту з радіаційним чинником як можливого предиктора обтяженого перебігу даного захворювання.

**Висновок.** Визначення сироваткового рівня цитокінів про- (IL-6, TNF- $\alpha$ ) та протизапального (IL-10) спрямування дозволяє підвищити рівень оцінки перебігу ПКМ та прогнозу ефективності програми терапії.

**Ключові слова:** плазмноклітинна мієлома, протизапальні цитокіни, прозапальні цитокіни, аварія на Чорнобильській АЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2023. Вип. 28. С. 374–386. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-374-386

✉ Сілаєв Юрій Олегович, e-mail: silaew@ukr.net

Zh. M. Minchenko<sup>1</sup>, O. O. Dmytrenko<sup>1</sup>, Yu. O. Silaiev<sup>1</sup>✉, T. F. Liubarets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

<sup>2</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Blvd, Kyiv, 01601, Ukraine

## REVIEW OF THE NATURE OF ANTI-INFLAMMATORY AND PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE REGULATION IN DIFFERENT PERIODS OF PLASMA CELL MYELOMA NATURAL HISTORY IN THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT SURVIVORS

**Objective:** identify the nature of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokine regulation in different periods of plasma cell myeloma (PCM) natural history with evaluation of its role as a prognostic criterion for the disease course in the Chornobyl NPP (ChNPP) accident survivors.

**Materials and methods.** Levels of pro-inflammatory (IL-6, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines both with their relationship were studied in the stage I–II and stage III PCM patients ( $n = 74$ ) in different periods of the disease natural history i.e. remission/stabilization and progression. Study groups included the ChNPP accident survivors ( $n = 35$ ) and non-irradiated subjects ( $n = 39$ ). Immunoenzymatic method was applied using the Vector-Best CJSC commercial kits.

**Results.** There was a unidirectional increase in the levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 in irradiated persons, and an elevation of IL-6 and TNF- $\alpha$  concentration but with a decreased level of IL-10 in non-irradiated subjects compared to control at the time of PCM diagnosis. Period of the disease remission/stabilization in PCM stage I–II patients featured a decrease in IL-6 concentration regardless of the exposure to ionizing radiation, while TNF- $\alpha$  content remained at the level of the control group. There was a significant increase in IL-6 concentration in both study groups during the disease relapse, while TNF- $\alpha$  level remained unchanged compared to stabilization phase of the disease. According to the obtained data a certain contribution of radiation exposure to the PCM pathogenesis as a possible predictor of the exacerbated disease course cannot be excluded.

**Conclusion.** Determining the serum level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-10 respectively) provides advancement in assessment of the PCM course and predict the effectiveness of administration of therapy protocols.

**Key words:** plasma cell myeloma, anti-inflammatory cytokines, pro-inflammatory cytokines, Chornobyl NPP accident.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2023;28:374-386. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-374-386*

### ВСТУП

Узагальнюючи відомі світовій практиці факти щодо ролі іонізуючого випромінювання (ІВ) в патогенезі плазмоклітинної мієломи (ПКМ), слід зазначити, що більшість наявних на сьогодні наукових даних підтверджують роль радіаційного чинника як зовнішнього негативного фактора індукції захворювання. Наслідки опромінення вивчались серед різних категорій опромінених, включаючи постраждалих від атомного бомбардування, працівників ядерної галузі та пацієнтів, які отримували опромінення в медичних цілях [1–4]. Результатами аналізу [5] спектру злоякісних захворювань в когорті учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) в Україні, підтверджено значне перевищення захворюваності на мієломну

### INTRODUCTION

Summarizing the worldwide available clinical data regarding the role of ionizing radiation (IR) in pathogenesis of plasma cell myeloma (PCM), it should be stated that most of them confirm nowadays the role of IR as an external negative factor in the disease induction. Consequences of the exposure to IR were studied among a range of population groups, including the atomic bombing survivors, nuclear industry workers, and patients who had experienced irradiation for medical purposes [1–4]. Data review [5] on the spectrum of malignancies in the cohort of the Chornobyl NPP (ChNPP) accident consequences clean-up workers in Ukraine indicated a significant excess of the incidence of myeloma i. e. SIR 1.61 (DI: 1.01; 2.21). Presence of

✉ Yuri O. Silaiev, e-mail: silaew@ukr.net

хворобу – SIR 1,61 (ДІ: 1,01; 2,21). Для різних когорт пацієнтів доведено наявність певного зв'язку між дозою опромінення і виникненням ПКМ, а також залежність летальності від величини отриманої дози. Проте представлені на сьогодні дані вважаються неоднозначними і потребують подальшого вивчення.

Дослідження внеску імунологічної компоненти в патогенез ПКМ свідчать про суттєве значення регуляції цитокінів як чинників взаємодії імунної системи зі злоякісно трансформованими плазматичними клітинами.

Цитокіни вважаються модифікаторами широкого спектру біологічних реакцій, як однонаправлених, так і протилежно спрямованих. Вони, наприклад, здатні і стимулювати, і гальмувати активність запальних реакцій, обумовлювати ефекторні і цитотоксичні ефекти. Цитокинова регуляція забезпечує проліферацію, диференціювання та повноцінне функціонування клітин [6]. Оскільки особливості цитокинової регуляції впливають на імунологічний захист організму в цілому, від балансу прозапальних і протизапальних цитокінів залежить характер перебігу онкогематологічної патології, яка нерозривно пов'язана зі значними порушеннями в імунному гомеостазі пацієнта [7, 8].

На сьогодні активно обговорюються питання можливості адитивної взаємодії несприятливих екологічних чинників зовнішнього середовища та порушень в імунному гомеостазі як екзогенних і ендогенних факторів ризику формування та перебігу патологічного процесу.

## **МЕТА**

Мета – дослідити характер регуляції протизапальних і прозапальних цитокінів на різних етапах перебігу плазмоклітинної мієломи у хворих, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та оцінити їх значення як критеріїв оцінки перебігу хвороби.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Проаналізовано цитокиновий баланс у 74 пацієнтів з ПКМ. з I–II та III стадіями захворювання залежно від наявності в анамнезі контакту з ІВ. Обстежено 35 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та 39 осіб, опромінених у межах природного радіаційного фону. В процесі проведення специфічного лікування оцінювали досягнення ремісії/стабілізації або наявність прогресії захворювання. Результати порівнювали з контрольними даними, отриманими при обстеженні репрезентативної групи з 12 практично здорових осіб (група контролю). В ди-

a certain relationship between the radiation dose and the occurrence of PCM, as well as the dependence of mortality on the received dose value, had been proven in different groups of patients. However, data available today are considered ambiguous and require further research.

Study results on the immune component contribution to PCM pathogenesis testify to the essential role of cytokine regulation, with cytokines as interaction factors between the immune system and malignantly transformed plasma cells.

Cytokines are considered the modifiers of a wide range of biological reactions, both unidirectional and oppositely directed. They, for example, are capable to both stimulate and inhibit the activity of inflammatory reactions, as well as promote effector and cytotoxic responses. Cytokine regulation ensures cellular proliferation, differentiation and full functioning [6]. Since the peculiarities of cytokine regulation affect the immunological protection as a whole, the natural course of blood cancers depends on the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, whilst the hematological malignancies are closely linked to significant disorders in the immune homeostasis [7, 8].

Today, the issue of possible additive interaction of adverse environmental impacts and disorders of immune homeostasis as exogenous and endogenous risk factors for the onset and course of pathological process is being actively discussed.

## **OBJECTIVE**

Identify the nature of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokine regulation in different periods of PCM natural history with evaluation of its role as a prognostic criterion for the disease course in the ChNPP accident survivors.

## **MATERIALS AND METHODS**

The cytokine balance was analyzed in the stage I–II and stage III PCM patients (n = 74), depending on exposure to IR in the history. The ChNPP accident survivors (n = 35) and subjects irradiated within limits of the natural radiation background (n = 39) were examined. Achievement of PCM remission/stabilization otherwise onset of disease progression were evaluated under the specific treatment. Results were compared with the control data obtained during the examination of a representative group of virtually healthy individuals

наміці обстеження визначали рівень IL-6, TNF- $\alpha$  і IL-10 у хворих на ПКМ до початку та після проведення стандартної терапії (через 3 та 6 місяців) у зіставленні з клінічними особливостями перебігу захворювання. Кількісне визначення рівня IL-6, IL-10 і TNF- $\alpha$  проведено в зразках сироватки периферичної крові (ПК) імуноферментним методом комерційними наборами ЗАТ «Вектор-Бест».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз рівня прозапальних цитокінів IL-6, TNF- $\alpha$  у групах порівняння (опромінені та неопромінені хворі) у зіставленні з показниками здорових осіб (контрольної групи), було проведено у пацієнтів до початку призначення терапії (на момент встановлення діагнозу). Встановлено вірогідне підвищення концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці ПК у опромінені хворих відносно даних показників у групі контролю: (3,16  $\pm$  0,45) пг/мл проти (1,45  $\pm$  0,12) пг/мл,  $p < 0,05$ ) (табл. 1), і значне підвищення IL-6 – (16,58  $\pm$  2,14) пг/мл проти (2,24  $\pm$  0,3) пг/мл,  $p < 0,05$ ). В групі неопромінені пацієнтів відмічена тенденція до перевищення вмісту зазначених показників відносно контрольних значень. Визначене зниження цитокіну протизапального спрямування (IL-10) у неопромінені пацієнтів та вірогідне зростання його рівня у опромінені хворих.

Виявлено відмінності щодо характеру порушення цитокінового балансу у хворих на ПКМ залежно від групи спостереження, стадії і перебігу захворювання. Відповідно, в табл. 2, 3 представлено концентрації IL-6, TNF- $\alpha$  та IL-10 в сироватці крові у хворих на ПКМ з I–II та III стадіями захворювання залежно від відповіді на лікування (ремісія/стабілізація, прогресія захворювання) та з урахуванням наявності в анамнезі контакту з ІВ.

### Таблиця 1

Концентрація IL-6, TNF- $\alpha$  та IL-10 в сироватці крові у хворих на ПКМ, залежно від наявності контакту з ІВ

Table 1

Serum concentration of IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 in PCM patients depending on exposure or no exposure to IR

Цитокіни сироватки крові, пг/мл Serum cytokines pg/ml	Групи обстежених / Study groups		
	Опромінені пацієнти Exposed patients n = 35	Неопромінені пацієнти Non-exposed patients n = 39	Група контролю Control groups n = 12
IL-6	16,58 $\pm$ 2,14 **	4,31 $\pm$ 0,65	2,24 $\pm$ 0,3
TNF- $\alpha$	3,16 $\pm$ 0,45*	2,19 $\pm$ 0,44	1,45 $\pm$ 0,12
IL-10	11,48 $\pm$ 1,34**	6,05 $\pm$ 1,21	8,26 $\pm$ 1,09

Примітки. n – кількість спостережень; \* – вірогідність розбіжностей порівняно з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$ ; \*\* – вірогідність розбіжностей порівняно з показниками групи неопромінені пацієнтів,  $p < 0,05$ .

Notes. n – number of observations; \* – significance of differences vs. control group,  $p < 0.05$ ; \*\* – significance of differences vs. non-exposed patients,  $p < 0.05$ .

(control group, n = 12). Levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 were assayed in PCM patients before and after the standard therapy conduction (upon 3 and 6 months) in comparison with clinical features of the disease course. Quantitative assay of the IL-6, IL-10, and TNF- $\alpha$  was carried out in the peripheral blood (PB) serum samples by the immunoenzymatic method using the Vector-Best CJSC commercial kits.

## RESULTS

Compare of the level of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  in the study groups (irradiated and non-irradiated patients) with the values in healthy individuals (control group) was carried out before the start of therapy i.e. at the time of diagnosis. Significant increase in the serum TNF- $\alpha$  concentration was established in irradiated patients relative to that in the control group: (3.16  $\pm$  0.45) pg/ml vs. (1.45  $\pm$  0.12) pg/ml,  $p < 0.05$ ), as well as a significant increase in IL-6 level – (16.58  $\pm$  2.14) pg/ml vs. (2.24  $\pm$  0.3) pg/ml,  $p < 0.05$ ) (Table 1). Trend to exceed the content of the named above parameters over the control values was noted in the group of non-irradiated patients. Decrease of the anti-inflammatory cytokine (IL-10) level in non-irradiated patients and its significant increase in irradiated ones were determined.

Differences in the nature of cytokine imbalance in PCM patients were revealed, depending on the observation group, stage and course of the disease. Accordingly, serum concentrations of IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 in stage I–II and stage III PCM patients depending on response to the treatment (remission/stabilization or disease progression) and taking into account exposure to IR in the history are shown in Tables 2 and 3.

При дослідженні показників цитокинового статусу у хворих з прогресією ПКМ, незалежно від дії радіаційного чинника, встановлено вірогідне підвищення вмісту IL-6 відносно групи пацієнтів, які досягли ремісії/стабілізації захворювання та осіб контрольної групи (табл. 2). Концентрація TNF- $\alpha$  знаходилась на рівні показників групи контролю в обох обстежених групах хворих. Як у опроміненних, так і у неопроміненних пацієнтів з ПКМ на стадії ремісії/стабілізації, концентрація IL-10 була суттєво ( $p < 0,05$ ) нижчою за контрольні значення, однак у опроміненних хворих рівень IL-10 знижувався більшою мірою порівняно з пацієнтами, опроміненними в межах природного радіаційного фону: ( $2,6 \pm 0,38$ ) пг/мл проти ( $4,48 \pm 0,66$ ) пг/мл, відповідно). Показники IL-10 в обох вищезазначених групах були значно нижчими, ніж у групі контролю.

Прогресія захворювання у хворих з I–II стадіями ПКМ супроводжувалась подальшим зростанням кон-

Significant increase in IL-6 content was established in the patients with PCM progression regardless of radiation factor effect vs. group of patients in whom remission/stabilization of the disease was achieved and individuals of the control group (Table 2). TNF- $\alpha$  concentration in both study groups was at the level of that in the control group. In both irradiated and non-irradiated PCM patients in the phase of remission/stabilization the IL-10 concentration was significantly ( $p < 0.05$ ) lower vs. control values, however in irradiated patients the IL-10 level was decreased to a greater extent compared to the subjects exposed to the natural radiation background: ( $2.6 \pm 0.38$ ) pg/ml vs. ( $4.48 \pm 0.66$ ) pg/ml, respectively. IL-10 levels in both above-mentioned groups were significantly lower than in the control group.

The disease progression in stage I–II PCM patients was accompanied by a further increase in IL-6

**Таблиця 2**

**Концентрація IL-6, TNF- $\alpha$  та IL-10 в сироватці крові у хворих на ПКМ I-II стадій на різних етапах перебігу захворювання, з урахуванням наявності контакту з ІВ**

**Table 2**

**Serum concentration of IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 in stage I-II PCM patients in different periods of the disease course depending on exposure or no exposure to IR**

Цитокини пг/мл Cytokines pg/ml	Групи дослідження / Study groups				Група контролю Control group n = 12
	Прогресія захворювання / Disease progression		Ремісія/стабілізація // Remission/stabilization		
	Опромінені пацієнти Exposed patients n = 10	Неопромінені пацієнти Non-exposed patients n = 10	Опромінені пацієнти Exposed patients n = 7	Неопромінені пацієнти Non-exposed patients n = 13	
IL-6	5,7 $\pm$ 0,52*	6,47 $\pm$ 0,68*	1,92 $\pm$ 0,34	1,94 $\pm$ 0,08	2,24 $\pm$ 0,3
TNF- $\alpha$	1,24 $\pm$ 0,15	1,09 $\pm$ 0,12	1,64 $\pm$ 0,23	1,54 $\pm$ 0,16	1,45 $\pm$ 0,12
IL-10	5,34 $\pm$ 0,66	5,2 $\pm$ 0,34	2,6 $\pm$ 0,38*	4,48 $\pm$ 0,66*	8,26 $\pm$ 1,09

Примітки. n – кількість спостережень; \* – вірогідність розбіжностей порівняно з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$ .  
Notes. n – number of observations; \* – significance of differences vs. control group,  $p < 0.05$ .

**Таблиця 3**

**Концентрація IL-6, TNF- $\alpha$  та IL-10 в сироватці крові у хворих на ПКМ III стадії на різних етапах перебігу захворювання, з урахуванням наявності контакту з ІВ**

**Table 3**

**Serum concentration of IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 in the stage III PCM patients at different periods of the disease course depending on exposure or no exposure to IR**

Цитокини пг/мл Cytokines pg/ml	Групи дослідження / Study groups				Група контролю Control group n = 12
	Прогресія захворювання / Disease progression		Ремісія/стабілізація // Remission/stabilization		
	Опромінені пацієнти Exposed patients n = 8	Неопромінені пацієнти Non-exposed patients n = 10	Опромінені пацієнти Exposed patients n = 10	Неопромінені пацієнти Non-exposed patients n = 6	
IL-6,	21,24 $\pm$ 4,53*	5,38 $\pm$ 0,62	7,54 $\pm$ 0,76*	2,28 $\pm$ 0,51	2,24 $\pm$ 0,3
TNF- $\alpha$	4,56 $\pm$ 0,38*	2,28 $\pm$ 0,33	4,02 $\pm$ 1,06*	1,64 $\pm$ 0,23	1,45 $\pm$ 0,12
IL-10	15,18 $\pm$ 1,23*	4,64 $\pm$ 0,42	7,02 $\pm$ 0,68	2,75 $\pm$ 0,14*	8,26 $\pm$ 1,09

Примітки. n – кількість спостережень; \* – вірогідність розбіжностей порівняно з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$ .  
Notes. n – number of observations; \* – significance of differences vs. control group,  $p < 0.05$ .

центрації ІЛ-6 порівняно з фазою ремісії/стабілізації, однак не сягала такого значного рівня, як на етапі первинної діагностики захворювання (табл. 1, 2). На відміну від ІЛ-6, рівень TNF- $\alpha$ , незалежно від відношення пацієнтів до радіаційного чинника, при втраті ремісії залишався зіставним з таким у групі контролю:  $(1,24 \pm 0,15)$  пг/мл та  $(1,09 \pm 0,12)$  пг/мл проти  $(1,45 \pm 0,12)$  пг/мл, відповідно. Стосовно протизапального цитокіну ІЛ-10, даний показник при подальшій прогресії ПКМ як у опромінених, так і у неопромінених пацієнтів також підвищувався у порівнянні з фазою стабільного перебігу захворювання, однак продовжував залишатись нижчим за його рівень в контрольній групі:  $(5,34 \pm 0,66)$  пг/мл та  $(5,2 \pm 0,34)$  пг/мл проти  $(8,26 \pm 1,09)$  пг/мл, відповідно (табл. 2). Визначені показники свідчать, що прозапальний цитокін ІЛ-6, вірогідно, більш суттєво впливає на стан пацієнтів при втраті ремісії порівняно з TNF- $\alpha$  і поєднується з, ймовірно, компенсаторним, підвищенням протизапального цитокіну ІЛ-10. Слід відзначити, що при подальшій прогресії захворювання у опромінених пацієнтів не визначалось значного підвищення ІЛ-10, на відміну від етапу первинної діагностики ПКМ.

Подібного характеру зміни цитокінового балансу в обстежених групах спостерігались і у хворих на ПКМ з III стадією на подальших етапах перебігу хвороби, але вони мали більш виражений характер (табл. 3).

Концентрація ІЛ-6 за наявності ремісії/стабілізації захворювання в групі опромінених пацієнтів була суттєво вищою ( $p < 0,05$ ), ніж у групі контролю  $(7,54 \pm 0,76)$  проти  $(2,24 \pm 0,3)$ , на відміну від аналогічної групи пацієнтів з I–II стадіями ПКМ (табл. 2, 3). Подібні зміни мали місце у осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, стосовно TNF- $\alpha$  –  $(4,02 \pm 1,06)$  пг/мл проти  $(1,45 \pm 0,12)$  пг/мл у групі контролю, тоді як у аналогічної групи хворих з I–II стадіями даний показник відповідав контрольному значенню. У неопромінених хворих концентрація ІЛ-6 і TNF- $\alpha$  визначалась на рівні контрольної групи. Різностямованого характеру зміни виявлено стосовно ІЛ-6: помірне зниження у опромінених і вірогідне – у неопромінених пацієнтів.

Прогресія хвороби у опромінених хворих з III стадією ПКМ супроводжувалась значущим ( $p < 0,05$ ) підвищенням ІЛ-6, у неопромінених зміни були менш суттєвими. Однак у осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, із III стадією захворювання цей показник був у 4 рази ви-

concentration compared to the phase of remission/stabilization, but not reaching such a significant level as at the disease diagnosis point (Tables 1, 2). In contrast to IL-6 the level of TNF- $\alpha$ , regardless of exposure or no exposure to IR, in case of remission failure remained comparable to that in the control group:  $(1.24 \pm 0.15)$  pg/ml and  $(1.09 \pm 0.12)$  pg/ml vs.  $(1.45 \pm 0.12)$  pg/ml, respectively. Regarding the anti-inflammatory cytokine IL-10, its level during further progression of PCM in both irradiated and non-irradiated patients also increased compared to the phase of stable disease course, but continued to remain lower vs. its level in the control group:  $(5.34 \pm 0.66)$  pg/ml and  $(5.2 \pm 0.34)$  pg/ml vs.  $(8.26 \pm 1.09)$  pg/ml, respectively (Table 2). The determined values indicate that the pro-inflammatory cytokine IL-6 presumably makes a more significant effect on the condition of patients in remission failure compared to TNF- $\alpha$ , being combined with a probably compensatory increase in the anti-inflammatory cytokine IL-10 level. No significant increase in IL-10 within further disease progression in contrast to the stage of primary diagnosis of PCM in irradiated patients should be noted.

A similar pattern of changes in cytokine balance in the study groups was also observed in the stage III PCM patients at the later periods of disease course, being however of a more pronounced character (Table 3).

IL-6 concentration under the disease remission/stabilization in irradiated patients increased significantly ( $p < 0.05$ ) compared to the control group –  $(7.54 \pm 0.76)$  pg/ml vs.  $(2.24 \pm 0.3)$  pg/ml, in contrast to the similar subgroup of stage I–II PCM patients (Tables 2, 3). Similar changes occurred with TNF- $\alpha$  in the ChNPP accident survivors i.e. its level was  $(4.02 \pm 1.06)$  pg/ml vs.  $(1.45 \pm 0.12)$  pg/ml in the control group, while in a similar subgroup of stage I–II PCM patients this parameter corresponded to the control values. Concentration of IL-6 and TNF- $\alpha$  was assayed in non-irradiated patients at the level of control group. A multidirectional pattern of changes was found in relation to IL-6 content featuring its moderate decrease in irradiated patients and significant decrease in non-irradiated subjects.

Disease progression in the irradiated stage III PCM patients was accompanied by a significant ( $p < 0.05$ ) increase in IL-6 level, while changes in the non-irradiated patients were less pronounced. However, in the ChNPP accident survivors having got the stage III disease this indicator was about fourfold higher

щим, ніж у пацієнтів аналогічної групи із II стадією захворювання:  $(21,24 \pm 4,53)$  і  $(5,7 \pm 0,52)$  пг/мл, відповідно (табл. 2, 3). Тенденція до зростання рівня TNF- $\alpha$  при III стадії ПКМ порівняно з контролем спостерігалась в обох обстежених групах, однак показники відрізнялись більшою мірою у зіставленні з II стадією захворювання. Подібно до етапу ремісії/стабілізації, при прогресуванні хвороби (III стадія ПКМ) мали місце різноспрямованого характеру зміни концентрації IL-10 відносно контролю: помірне зниження у опромінених і вірогідне – у неопромінених пацієнтів. Слід зазначити, що у групі хворих, які зазнали дії комплексу факторів аварії на ЧАЕС, з III стадією ПКМ рівень IL-10 вірогідно перевищував показник контрольної групи, тоді як у неопромінених осіб він знижувався. При зіставленні змін даного показника при прогресії хвороби у опромінених пацієнтів виявлено, що в групі осіб з III стадією ПКМ він вдвічі перевищував нормативне значення, при II стадією – був нижчим за його рівень у групі контролю.

Індивідуальний аналіз стану цитокінового балансу IL-6, TNF- $\alpha$  та IL-10 у кожного хворого в динаміці лікування у зіставленні із загальноклінічними критеріями перебігу захворювання проводили в контексті розуміння внеску даної імунологічної компоненти як фактора оцінки і прогнозу перебігу захворювання. Отримані дані свідчать про тісний взаємозв'язок між регулюванням цитокінового балансу і клінічним станом пацієнта (наявність ремісії/стабілізації або прогресії захворювання). Нижче наводимо клінічні випадки двох пацієнтів з ПКМ (№ 1 – неопромінений; № 2 – опромінений хворий) з урахуванням динаміки їхнього цитокінового профілю.

### Приклад 1

Хворий Б., 59 років, опромінений в межах природного радіаційного фону, історія хвороби №№ 584, 1047, 3067. Діагноз: ПКМ, тип G/каппа, ст. II A з ураженням кісток черепа, груднини, тіл хребців, кісток тазу. Кількість плазматичних клітин у кістковому мозку – 20 %, рівень загального білка – 155 г/л, патологічний протеїн (Ig G/каппа) становив 42,86 г/л в крові, в сечі – 0,012 г/л. У хворого мала місце анемія II ст. (гемоглобін 90 г/л), показники креатиніну (80 мкмоль/л) та кальцію (1,99 ммоль/л) були в межах норми. Через 3 міс. лікування (проведено 6 курсів ПХТ за схемою VRD із включенням бортезомібу, леналідоміду та дексаметазону), отримано ремісію захворювання, яка зберігалась при спостереженні через 6 міс.

У динаміці спостереження (початок лікування, 3 та 6 міс. терапії), TNF- $\alpha$ , становив, відповідно 3,36; 1,199 та 0,822 пг/мл (рис. 1). Вміст IL-6 дорівнював 5,77; 5,12 та 1,52 пг/мл; IL-10 – 9,56; 7,12 та 3,97 пг/мл. Встановлена залежність зниження рівня цитокінів (IL-6,

than in a similar subgroup with the stage II disease ( $21.24 \pm 4.53$  pg/ml and  $5.7 \pm 0.52$  pg/ml, respectively) (Tables 2, 3). There was a trend to increase the TNF- $\alpha$  level in stage III PCM cases compared to control in both study groups, with a greater difference however vs. grade II disease. Similarly to the phase of remission/stabilization there were multidirectional changes in concentration of IL-10 during the disease progression (stage III PCM) relative to the control, namely a moderate decrease in irradiated patients and a significant decrease in non-irradiated ones. Noteworthy that the IL-10 level was significantly higher in patients exposed to a complex of factors of the ChNPP accident and having got the stage III PCM compared to the control group, while it was decreased in non-irradiated individuals. When comparing the changes of this parameter within disease progression in irradiated patients, a twofold excess was found in the stage III PCM patients vs. the control group value, while in stage II cases it was lower than in the control group.

Individual analysis of the cytokine balance of IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-10 in each patient within course of treatment in a linkage with general clinical criteria of the disease course was carried out in the context of understanding a contribution of this immunological component as a factor in the assessment and prognosis of the disease course. The obtained data indicate a close relationship between the regulation of cytokine balance and clinical status of the patient (disease remission/stabilization or progression). Two clinical cases of PCM (#1 – non-irradiated person, and #2 – irradiated patient) are described below featuring the evolution of their cytokine profile.

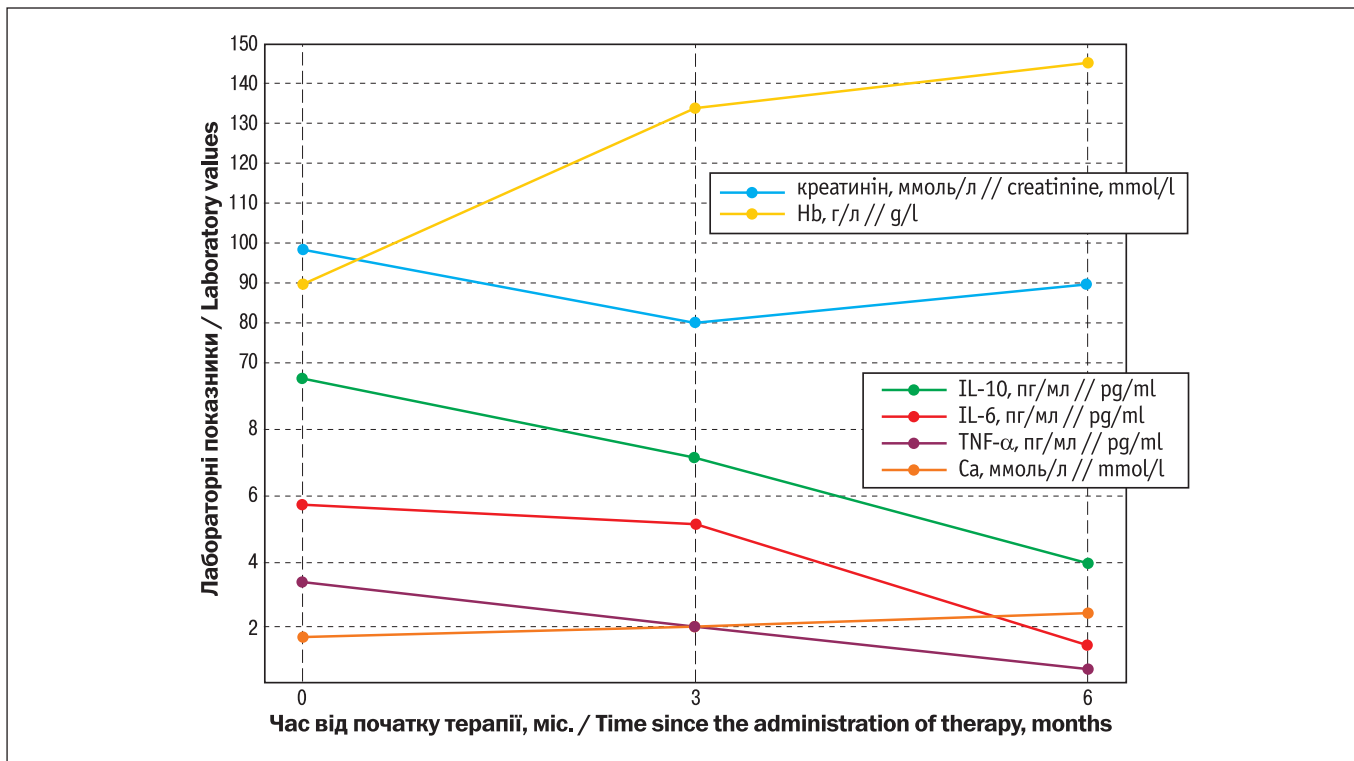
### Case # 1

Patient B., 59 years old, exposed to the natural radiation background. Case histories ## 584, 1047, 3067. Diagnosis: PCM, type G/kappa, stage IIA with no involvement of skull, sternum, vertebral bodies, or pelvic bones. Plasma cell count in bone marrow (BM) was 20 %, level of total protein – 155 g/l, paraprotein Ig G kappa content in blood was 42.86 g/l and 0.012 g/l in urine. The patient had got grade II anemia (Hb level 90 g/l). Serum contents of creatinine (80  $\mu$ mol/l) and Ca (1.99 mmol/l) were within normal limits. After 3 months of treatment (6 courses of polychemotherapy according to the VRD scheme with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone) the disease remission was achieved, being maintained during the survey upon 6 months.

Along the survey i.e. at the beginning, at 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months of therapy TNF- $\alpha$  level was 3.36 pg/ml, 1.199 pg/ml, and 0.822 pg/ml, respectively (Fig. 1). IL-6 content was 5.77 pg/ml, 5.12 pg/ml and 1.52 pg/ml respectively, and content of IL-10 was 9.56 pg/ml, 7.12 pg/ml,

TNF- $\alpha$ , IL-10) в динаміці спостереження, яка корелювала з нормалізацією загальноклінічних показників.

and 3.97 pg/ml respectively. Dependence of the decrease in cytokine level (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) within survey was established, which correlated with normalization of the general clinical parameters.



**Рисунок 1.** Динаміка показників клініко-лабораторного обстеження та цитокінового профілю (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) пацієнта Б., 59 років, іст. хвороби №№ 584, 1047, 3067

**Figure 1.** Time patterns of clinical laboratory data and cytokine profile (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) of the patient B., 59 years old, (case histories ## 584, 1047, and 3067)

**Приклад 2**

Хвора Г., 47 років, кадровий працівник ЧАЕС, історії хвороби № 1650; № 2553; № 3222. Діагноз: ПКМ, каппа типу, стадія II A, дифузно-вогнищева форма з множинним ураженням кісток черепа, хребта, груднини, кісток тазу, стегнових кісток.

Морфологічна картина кісткового мозку відповідала типовій картині ПКМ, кількість плазматичних клітин становила 68 %, рівень загального білка складав 69 г/л, патологічний протеїн виявлено не було («не секретуюча» ПКМ). У хворої мала місце анемія I ст. (гемоглобін 105 г/л), показники креатиніну (65 мкмоль/л) та кальцію (2,41 ммоль/л) були в межах норми. Через 3 міс. лікування (проведено 5 курсів ПХТ за схемою VRD з включенням бортезомібу, леналідоміду та дексаметазону) отримано стабілізацію захворювання. Через 5 місяців терапії виявлена нормалізація рівня гемоглобіну (124 г/л), показники креатиніну (68 мкмоль/л) і кальцію (2,29) також зберігались в межах норми (рис. 2.2). Пацієнтці було продовжене лікування – 6-й курс ПТХ (VRD) з плануванням в подальшому аутологічної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин периферичної крові.

В динаміці спостереження встановлена залежність зниження рівня цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10), яка корелювала з нормалізацією загальноклінічних і через 5 міс. – біохімічних показ-

**Case #2**

Patient G., 47 years old, the ChNPP staff worker. Case histories ## 1650, 2553, 3222. Diagnosis: PCM, kappa type, stage IIA, diffuse-focal form with multiple involvement of the skull, spine, sternum, pelvic bones, and femurs.

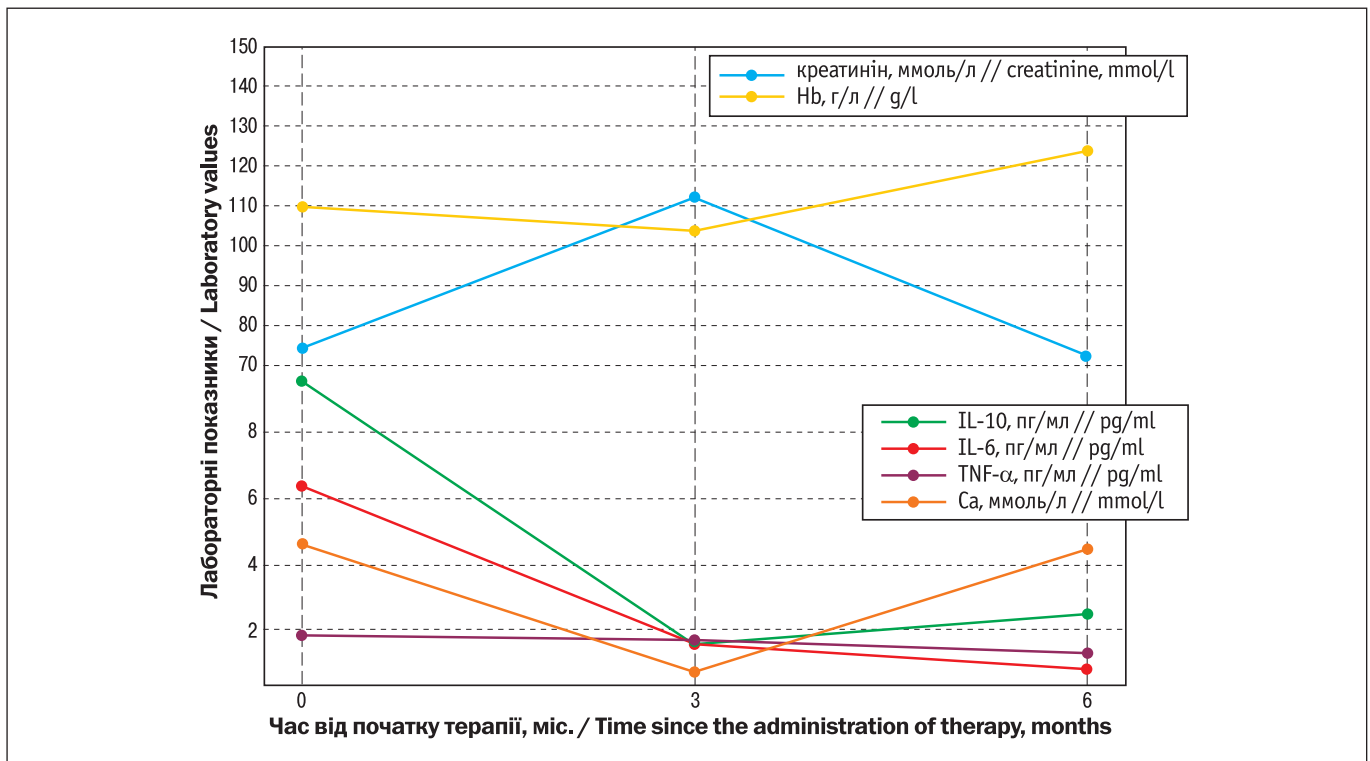
Morphological picture of the bone marrow was typical for PCM with 68 % of plasma cells, 69 g/l level of total protein, and no paraprotein detected (the «non-secreting» PCM type). The patient had got grade I anemia (hemoglobin 105 g/l). Serum contents of creatinine (65  $\mu$ mol/l) and calcium (2.41 mmol/l) were within normal limits. Upon 3 months of treatment (5 courses of polychemotherapy according to the VRD scheme with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone) the disease stabilization was achieved. Upon 5 months of therapy the normalization of hemoglobin level (124 g/l) was reached, with creatinine (68 mmol/l) and calcium (2.29 mmol/l) concentrations remaining within normal limits (Fig. 2). Treatment was continued through administration of the 6<sup>th</sup> course of polychemotherapy (VRD scheme) with subsequent planning of autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation.

Along the survey a dependence of the decrease in cytokine level was established, which correlated with normalization of the general clinical signs, and upon 5 months with normalization of biochemical values. During the observation period (beginning of treatment, 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months of therapy) the TNF- $\alpha$  level was 0.82 pg/ml, 0.753 pg/ml, and



ників. Протягом періоду нагляду (початок лікування, 3 та 6 міс. терапії), TNF- $\alpha$ , становив, відповідно 0,82; 0,753 та 0,479 пг/мл, IL-6 – 3,44; 0,64 та 0,24 пг/мл.; IL-10 – 5,32; 2,07 та 1,21 пг/мл (рис. 2).

0.479 pg/ml respectively, the IL-6 content was 3.44 pg/ml, 0.64 pg/ml, and 0.24 pg/ml respectively, and the IL-10 level was 5.32 pg/ml, 2.07 pg/ml, and 1.21 pg/ml respectively (Fig. 2).



**Рисунок 2.** Динаміка показників клініко-лабораторного обстеження та цитокінового профілю (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) пацієнта Б., 59 років, іст. хвороби №№ 584, 1047, 3067

**Figure 2.** Time patterns of clinical laboratory data and cytokine profile (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10) of the patient B., 59 years old, (case histories ## 584, 1047, and 3067)

**ОБГОВОРЕННЯ**

Наведені результати аналізу динаміки вмісту прозапальних і протизапальних цитокінів свідчать про певні особливості процесів цитокінової регуляції у осіб з ПКМ, які залежать від ефективності лікування в обох групах обстежених (опромінені, неопромінені пацієнти). На етапі діагностики ПКМ у опромінених осіб мало місце одностороннє підвищення рівня прозапальних (IL-6, TNF- $\alpha$ ) і протизапального (IL-10) цитокінів, тоді як у неопромінених хворих визначалось лише підвищення концентрації IL-6 та TNF- $\alpha$  при зниженні IL-10 порівняно з контролем.

Отримання ремісії/стабілізації захворювання у пацієнтів з I–II стадіями ПКМ супроводжувалось зниженням концентрації прозапального цитокіну IL-6, незалежно від відношення хворих до ІВ, показник TNF- $\alpha$  залишався на рівні групи контролю. При розвитку рецидиву хвороби мало місце суттєве зростання концентрації IL-6 в обох обстежених групах хворих, рівень TNF- $\alpha$  не змінювався порівняно з фазою стабілізації захворювання. У опромінених

**DISCUSSION**

Data presented on the time patterns of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine content indicate certain features of cytokine regulation in PCM patients, which depend on the effectiveness of treatment in both groups of study subjects i.e. irradiated and non-irradiated ones. At the time of PCM diagnosis there was a unidirectional increase in the level of pro-inflammatory (IL-6, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in irradiated individuals, while in non-irradiated patients only increase in the IL-6 and TNF- $\alpha$  concentration was determined along with decrease in IL-10 compared to the control values.

Obtaining the disease remission/stabilization in stage I–II PCM patients was accompanied by a decrease in IL-6 level, regardless of exposure or non-exposure of the patients to IR, while TNF- $\alpha$  content remained at the level in the control group. There was a significant increase in concentration of IL-6 in both groups of patients during the disease relapse, while level of TNF- $\alpha$  did not change compared to stabiliza-

пацієнтів з III стадією ПКМ, навіть за умов наявності стабілізації процесу, рівень IL-6 в 3,4 раза перевищував контрольне значення, а при прогресії хвороби він зростав у обох групах обстежених, однак у опромієних пацієнтів суттєво був вищим за показник групи контролю (в 9,5 раза). При III стадії ПКМ, на відміну від II стадії, у опромієних осіб мало місце підвищення TNF- $\alpha$  у зіставленні з контролем. Зростання концентрації IL-10 у опромієних хворих визначалось при подальшому прогресуванні захворювання.

Таким чином, найбільш значущі зміни було виявлено стосовно IL-6 та IL-10 на етапах первинної діагностики ПКМ та у разі прогресування і розвитку III стадії захворювання, при цьому концентрація вищезазначених цитокінів у опромієних хворих була значно вищою за показники неопромієних пацієнтів. Отримані нами результати корелюють з даними літератури. Проведені експериментальні дослідження [9] підтвердили, що IL-6 і IL-10 є ключовими цитокінами, що регулюють ріст/виживання мієломних клітин. Крім того, іншими авторами [10] показано, що існує декілька механізмів IL-6-індукованої проліферації плазматичних клітин, які значною мірою залежать від субпопуляційного складу злоякісно трансформованих плазмоцитів. Можливо, саме гетерогенність популяцій субстратних клітин у пацієнтів обстежених груп, що ймовірно пов'язана з отриманими додатковими дозами опромінення, зумовила суттєві відмінності у них щодо рівнів вищезазначених цитокінів порівняно з неопромієними пацієнтами. В експерименті [11] було показано, що продукція високих рівнів IL-6 корелює зі стійкістю клітин мієломи до дії цитотоксичних речовин, зокрема антрацикліну (доксорубіцин), який застосовується при лікуванні ПКМ. Це відповідає отриманим нами даним стосовно значного підвищення концентрації IL-6 при прогресуванні і розвитку III стадії захворювання, яке характеризувалось резистентністю до терапії.

Рівень TNF- $\alpha$  в обстежених нами групах меншою мірою корелював з динамікою перебігу хвороби, його підвищення встановлено на етапі первинної діагностики та у хворих з III стадією ПКМ, також з перевищенням показника у опромієних порівняно з неопромієними пацієнтами. Отримані результати відповідають даним дослідників [12], які висловили припущення, що саме підвищене вивільнення двох цитокінів – IL-10 та TNF- $\alpha$  індукує резистентність субстратних клітин до дії цитотоксичних агентів (хімотерапевтичних препаратів) і знижує ефективність лікування.

tion phase of the disease. In the irradiated stage III PCM patients even under the stabilization of process, level of IL-6 exceeded the control value by 3.4 times, and during the disease progression it had increased in both groups of subjects, however being significantly higher in irradiated patients than in the control group (by 9.5 times). There was an increase in TNF- $\alpha$  level in comparison with control in the irradiated grade III PCM individuals in contrast to grade II PCM cases exposed to IR. During further progression of the disease an increase in IL-10 concentration was determined in irradiated patients.

Thus, the most significant changes in IL-6 and IL-10 contents were revealed at the primary diagnosis of PCM and under the disease progression to the stage III. Moreover, concentration of the above-mentioned cytokines in irradiated patients was significantly higher than in non-irradiated ones. Obtained results correlate with the literature data. Experimental studies [9] confirmed that IL-6 and IL-10 are the key cytokines regulating growth and survival of myeloma cells. Also, other authors [10] showed that there are several mechanisms of the IL-6-induced proliferation of plasma cells, which largely depend on subpopulation composition of the malignantly transformed plasma cells. Assumably just the heterogeneity of substrate cell populations in the patients of study groups, which is probably related to the received additional doses of radiation, caused significant differences in the levels of above-mentioned cytokines compared to non-irradiated patients. It was shown in an experiment [11] that the production of high levels of IL-6 correlates with resistance of myeloma cells to cytotoxic substances, in particular to anthracycline (doxorubicin), which is used in the treatment of PCM. This corresponds to the data received now regarding a significant increase of IL-6 level during the progression and development of grade III disease being resistant to the therapy.

Level of TNF- $\alpha$  in the study groups correlated to a lesser extent with the pattern of disease course, with its increase found at primary diagnosis and in grade III PCM patients, and also with its excess in irradiated patients compared to non-irradiated ones. Obtained results correspond to the data of authors [12] who suggested the increased release of just two cytokines IL-10 and TNF- $\alpha$  that induce resistance of substrate cells to cytotoxic agents (chemotherapeutic drugs) reducing the effectiveness of treatment.

Більш виражені порушення цитокинового балансу у осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, свідчать про «зацікавленість» цієї ланки імунітету у відповідь на дію потужного негативного ендогенного чинника – ІВ. У опромінених хворих встановлено вірогідно підвищений рівень ІЛ-10, на відміну від групи неопромінених хворих, де концентрація даного інтерлейкіну протизапального спрямування наближалась до контрольних значень. Відомо, що ІЛ-10 виконує провідну роль у регуляції запальних та імунних процесів як продукт Th2 клітин, оскільки він інгібує синтез цілого ряду прозапальних цитокінів, які продукуються Th1 клітинами, зокрема ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , це впливає на формування запальних процесів. Тому вірогідне підвищення рівня ІЛ-10 у опромінених хворих на стадії прогресії захворювання можна розцінювати як факт компенсаторного реагування цитокинової ланки. Враховуючи припущення, що ІЛ-10, за умов його надмірної концентрації, має впливати на процеси утворення антитіл В-лімфоцитами ПК, надмірний рівень продукції ІЛ-10 обумовлює, більшою мірою, порушення функцій Th1-продуцентів інтерлейкінів, з переважанням функцій Th2-клітин.

Представлені дані підтверджують, що у хворих на ПКМ в системі цитокинової регуляції спостерігається дисбаланс прозапальних ІЛ-6, TNF- $\alpha$  і протизапального цитокіну – ІЛ-10, з переважанням прозапальних. Це свідчить про їхню певну патогенетичну роль у стимуляції пухлинного процесу, підвищенні активності запальних реакцій, що сприяє виникненню ускладнень на усіх етапах перебігу захворювання [13].

## ВИСНОВКИ

Виявлена залежність між змінами продукції досліджувальних цитокінів і характером клінічного перебігу плазмоклітинної мієломи свідчить про суттєве залучення мережі цитокінів до патогенезу ПКМ як онкогематологічного захворювання і можливість використання сироваткового рівня цитокінів про- та протизапального спрямування в якості критеріїв оцінки перебігу хвороби та ефективності проведення терапії.

Отримані результати підтверджують залежність вираженості змін цитокинового балансу від наявності в анамнезі контакту з ІВ. В цілому, можна припустити, що такий характер змін цитокинової регуляції у опромінених пацієнтів може бути однією з можливих причин більш обтяженого перебігу захворювання.

More pronounced disorders of cytokine balance in the ChNPP accident survivors testify to the involvement of this immunity branch in response to IR as a strong unfavorable factor. A significantly increased level of IL-10 was found in the irradiated patients in contrast to the non-irradiated ones, in whom the concentration of this anti-inflammatory interleukin approached the control values. Taking into account that IL-10 plays a leading role in regulation of inflammatory and immune processes as a product of Th2 cells, since it inhibits the synthesis of a number of pro-inflammatory cytokines produced by Th1 cells, in particular of IL-6 and TNF- $\alpha$ , this affects the inflammatory processes. Therefore, a significant increase in IL-10 level in irradiated patients at the phase of disease progression can be considered as a fact of compensatory cytokine response. Taking into account the assumption that IL-10 under its excessive concentration is to affect the processes of antibody production by the PB B-lymphocytes, the excessive level of this cytokine production causes, to a greater extent, a dysfunction of Th1-producers of interleukins with predominance of the Th2-cell function.

Presented data confirm the imbalance of pro-inflammatory IL-6, TNF- $\alpha$  and anti-inflammatory cytokine IL-10 in the system of cytokine regulation, with a predominance of pro-inflammatory ones in PCM patients. This indicates a certain pathogenetic role of these cytokines in stimulation of tumor process and increasing intensity of inflammatory reactions, which contributes to the emergence of complications at all stages of the disease course [13].

## CONCLUSION

Revealed dependence between changes in production of studied cytokines and nature of clinical course of PCM indicates a significant involvement of cytokine network in pathogenesis of PCM as a blood cancer and possibility of using the serum level of pro- and anti-inflammatory cytokines as criteria for evaluating the disease course and effectiveness of therapy.

Obtained results confirm the dependence of severity of changes in cytokine balance on contact with IR in the history. In general, it can be assumed that this type of changes in cytokine regulation in irradiated patients may be one of possible reasons for a more severe course of the disease.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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/S23523026(15)000940.
5. Epidemiology of late health effects in Ukrainian Chornobyl 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.
6. 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.
7. 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.
8. Interleukin-6-174G?>?C (rs1800795) polymorphism distribution and its association with rheumatoid arthritis: A case-control study and meta-analysis / S. A. Dar, S. Haque, R. K. Mandal et al. *Autoimmunity.* 2017. Vol. 50, no. 3. P. 158-169. doi: 10.1080/08916934.2016.1261833.
9. 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.
10. Crucial role of phosphatase CD45 in determining signaling and proliferation of human myeloma cells / M. Collette, G. Descamps, C. Pellat-Deceunynck et al. *Eur. Cytokine Netw.* 2007. Vol. 18, no. 3. P. 120-126. doi: 10.1684/ecn.2007.0095.
11. Association between rs1800795 polymorphisms in the interleukin-6 gene and vasculitis: A meta-analysis / J. H. Jung, H. Seok, S. J. Choi et al. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2019. Vol. 36 no. 4. P. 302-310. doi: 10.36141/svldl.v36i4.8653.
12. 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.

## REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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/S23523026(15)000940.
5. Bazyka D, Prysyzhnyuk A, Gudzenko N, Dyagil I, Belyi D, Chumak V, et al. Epidemiology of late health effects in Ukrainian Chornobyl cleanup workers. *Health Phys.* 2018;115(1):161-169. doi: 10.1097/HP.0000000000000868.
6. 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.
7. Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the national registry for radiation workers. *Br J Cancer.* 2009;100(1):206-212. doi: 10.1038/sj.bjc.6604825.
8. Dar SA, Haque S, Mandal RK, Singh T, Wahid M, Jawed A, et al. Interleukin-6-174G?>?C (rs1800795) polymorphism distribution and its association with rheumatoid arthritis: A case-control study and meta-analysis. *Autoimmunity.* 2017;50(3):158-169. doi: 10.1080/08916934.2016.1261833.
9. Usui E, Nishii K, Katayama N, Lorenzo V F, Chen F, Monma F, et al. Upregulated 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.
10. Collette M, Descamps G, Pellat-Deceunynck C, Bataille R, Amiot M. Crucial role of phosphatase CD45 in determining signaling and proliferation of human myeloma cells. *Eur Cytokine Netw.* 2007;18(3):120-126. doi: 10.1684/ecn.2007.0095.
11. Jung JH, Seok H, Choi SJ, Song GG, Han Y. Association between rs1800795 polymorphisms in the interleukin-6 gene and vasculitis: A meta-analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2019;36(4): 302-310. doi: 10.36141/svldl.v36i4.8653.
12. Gougelet A, Mansuy A, Blay JY, Alberti L, Vermot-Desroches C. Lymphoma and myeloma cell resistance to cytotoxic agents and ion-

13. Effect of Cytokine Genes in the Pathogenesis and on the Clinical Parameters for the Treatment of Multiple Myeloma / H. Haydaroglu, B. Oguzkan, S. Pehlivan et al. *Immunol. Invest.* 2017. Vol. 46, no 1. P. 10-21. doi: 10.1080/08820139.2016.1208219.

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Мінченко Жанна Миколаївна** – доктор біологічних наук, професор, завідувач лабораторії імуногенетики відділу гематології та трансплантології Інституту клінічної радіології ННЦРМ, ORCID ID: 0000-0002-9152-5595

**Любарець Тетяна Федорівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-3804-6106

**Дмитренко Олена Олександрівна** – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії імуногенетики відділу гематології та трансплантології Інституту клінічної радіології ННЦРМ, Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-3457-9220

**Сілаєв Юрій Олегович** – лікар-гематолог відділення радіаційної гематології ННЦРМ, Київ, Україна

izing radiations is not affected by exposure to anti-IL-6 antibody. *PLoS One.* 2009;4(11):e8026. doi: 10.1371/journal.pone.0008026.

13. Haydaroglu H, Oguzkan Balci S, Pehlivan S, Ozdill? K, Gundogan E, Okan V, et al. Effect of cytokine genes in the pathogenesis and on the clinical parameters for the treatment of multiple myeloma. *Immunol Invest.* 2017;46(1):10-21. doi: 10.1080/08820139.2016.1208219.

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Zhanna M. Minchenko** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Immunogenetic Laboratory of Hematology and Transplantology Department, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-9152-5595

**Tetiana F. Liubarets** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of General Practice (Family Medicine) of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-3804-6106

**Olena O. Dmytrenko** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Immunogenetic Laboratory of Hematology and Transplantology Department, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-3457-9220

**Yurii O. Silaiev** – Hematologist, Department of Radiation Hematology, NRCRM Clinic, NRCRM, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 30.06.2023

Received: 30.06.2023