

УДК 575.113.224:616-006.44:616-001.28

Ю. О. Сілаєв✉

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ, 04050, Україна

ЦИТОКІНОВИЙ ДИСБАЛАНС У ПАЦІЄНТІВ З ПЛАЗМОКЛІТИННОЮ МІЄЛОМОЮ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Актуальність. Як відомо, цитокіни мають здатність впливати на запальні реакції, цитотоксичні ефекти, а також на імунологічний захист організму. Вивчення перебігу захворювання залежно від співвідношення про- та протиzapальних цитокінів є актуальною проблемою сучасної онкогематології для призначення персоналізованого лікування та покращення якості життя пацієнтів з плазмоклітинною мієломою, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Мета: провести порівняльний аналіз стану цитокінової регуляції у хворих на плазмоклітинну мієлому на різних етапах терапії залежно від наявності в анамнезі радіаційної компоненти для оптимізації спектру клініко-гематологічних та імунологічних факторів прогнозу перебігу захворювання і оцінки ефективності терапії.

Матеріали і методи. Визначено рівні цитокінів (IL-6, IL-10, TNF- α) в периферичній крові у 124 пацієнтів з плазмоклітинною мієломою I–III ст. імунферментним методом з використанням пероксидази хрину як індикаторного ферменту. Використовували імунферментний аналізатор Multiskan EX 355 (Termolabsystems, Китай) з багатоканальним спектрофотометром вертикального сканування.

Результати. Встановлено, що в осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, мали місце достовірно більші порушення цитокінового балансу і ознаки формування «цитокінового шторму» (надлишкової продукції), що проokuє обтяжений перебіг пухлинного процесу та виникнення ускладнень захворювання на всіх стадіях плазмоклітинної мієломи.

Висновок. Вивчення цитокінового дисбалансу у пацієнтів з плазмоклітинною мієломою, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, необхідне для прогнозування клінічного перебігу захворювання, запобігання ускладненням, підвищення ефективності та призначення персоналізованого лікування.

Ключові слова: плазмоклітинна мієлома; ефективність лікування; цитокіни; постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2025. Вип. 30. С. 468–479. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-468-479

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

Yu. O. Silaiev✉

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

CYTOKINE IMBALANCE IN PLASMA CELL MYELOMA PATIENTS SURVIVED AFTER THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT

Background. As is commonly known, cytokines have an ability to influence the inflammatory reactions, cytotoxic effects, as well as the immune defense of the body. Study of the disease course depending on the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines is an urgent problem of contemporary oncohematology for the purpose of personalized treatment and improvement of the quality of life of patients with plasma cell myeloma who survived after the Chornobyl NPP accident.

Objective: comparative analysis of the state of cytokine regulation in plasma cell myeloma patients at different stages of therapy depending on a radiation component in the history to optimize the spectrum of clinical-hematological and immunological factors for the prognosis of disease course and assessment of therapy effectiveness.

Materials and methods. Content of cytokines (IL-6, IL-10, TNF- α) in peripheral blood was assayed in the stage I–III plasma cell myeloma patients ($n = 124$) by the immunoenzymatic method using horseradish peroxidase as an indicator enzyme. The Multiskan EX 355 enzyme immunoassay analyzer (Termolabsystems, China) with a multichannel vertical scanning spectrophotometer was used.

Results. A significantly greater violations of cytokine balance and signs of formation of a «cytokine storm» i.e. an excessive cytokine production were found in the Chornobyl NPP accident survivors, provoking a severe course of tumor process and occurrence of disease complications at all stages of the plasma cell myeloma.

Conclusion. Study of cytokine imbalance in plasma cell myeloma patients survived after the Chornobyl NPP accident is appropriate to predict the disease clinical course, prevent complications, increase effectiveness and prescribe a personalized treatment.

Key words: plasma cell myeloma; treatment effectiveness; cytokines; survivors of the Chornobyl NPP accident.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2025;30:468-479. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-468-479

ВСТУП

Як відомо, цитокіни є модифікаторами широкого спектру біологічних реакцій, здатних як стимулювати, так і гальмувати активність запальних реакцій, обумовлювати ефекторні та цитотоксичні ефекти. Цитокінова регуляція забезпечує проліферацію, диференціювання та повноцінне функціонування клітин [1–5]. Оскільки особливості цитокінової регуляції впливають на імунний захист організму в цілому [6–8], від балансу про- і протизапальних цитокінів залежить характер перебігу онкогематологічних захворювань [9, 10].

Дослідження внеску імунологічної компоненти як ендogenous чинника ризиків в патогенезі плазмоклітинної мієломи (ПКМ) може свідчити про суттєве значення порушення регуляції цитокінів, як фактора взаємодії імунної системи зі злоякісно трансформованими плазматичними клітинами. Проте на сьогодні не до кінця вирішене питання щодо можливості впливу іонізуючого опромінення та факторів

INTRODUCTION

As is commonly known, cytokines are the modifiers of a wide range of biological reactions, capable of both stimulating and inhibiting the activity of inflammatory reactions, causing both effector and cytotoxic effects. Cytokine regulation ensures cellular proliferation, differentiation and entire functioning [1–5]. Since features of cytokine regulation affect the immune defense of the body as a whole [6–8], the nature of course of oncohematological diseases depends on the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines [9, 10].

Study of contribution of the immune component as an endogenous risk factor in pathogenesis of the plasma cell myeloma (PCM) may indicate the significant importance of cytokine dysregulation as a factor in the immune system interaction with malignantly transformed plasma cells. However, the issue of possible influence of ionizing radiation and environmental factors on the

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

навколишнього середовища на імунний гомеостаз людини та перебіг ПКМ, що потребує подальшого вивчення [9, 11–13].

МЕТА

Провести порівняльний аналіз стану цитокинової регуляції у хворих на плазмоклітинну мієлому на різних етапах терапії залежно від наявності в анамнезі радіаційної компоненти для оптимізації спектру клініко-гематологічних та імунологічних факторів прогнозу перебігу захворювання і оцінки ефективності терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 124 пацієнта (59 чоловіків та 65 жінок), віком від 49 до 76 років, із ПКМ.

В процесі проведення специфічного лікування за стандартною схемою (VRD) [14–16] оцінювали досягнення ремісії/стабілізації або наявності прогресії захворювання (ISS) [11, 17].

Проаналізовано дані показників периферичної крові та кісткового мозку, біохімічні показники крові та аналіз сечі.

До групи постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС було віднесено учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (УЛНА) (n = 13); жителів територій, контамінованих радіонуклідами внаслідок аварії на ЧАЕС (n = 40). Пацієнти, опромінені в межах природного радіаційного фону, склали групу порівняння (n = 71) (рис. 1).

human immune homeostasis and PCM course has not been fully resolved to date, which requires further research [9, 11–13].

OBJECTIVE

Comparative analysis of the state of cytokine regulation in PCM patients at different stages of therapy depending on a radiation component in the history to optimize the spectrum of clinical-hematological and immunological factors for the prognosis of disease course and assessment of therapy effectiveness.

MATERIALS AND METHODS

The PCM patients (n = 124; 59 males and 65 females), aged 49 to 76 years were examined.

In the process of specific treatment according to the standard regimen (VRD) [14–16], achievement of remission/stabilization or presence of disease progression (ISS) [11, 17] was assessed.

Data on peripheral blood and bone marrow parameters, blood biochemical parameters, and urinalysis were analyzed.

Group of the Chernobyl NPP accident survivors included the accident clean-up workers (ACUW; n = 13), residents of territories contaminated with radionuclides as a result of the Chernobyl NPP accident (n = 40). Patients irradiated from natural radiation background formed the comparison group (n = 71) (Fig. 1).

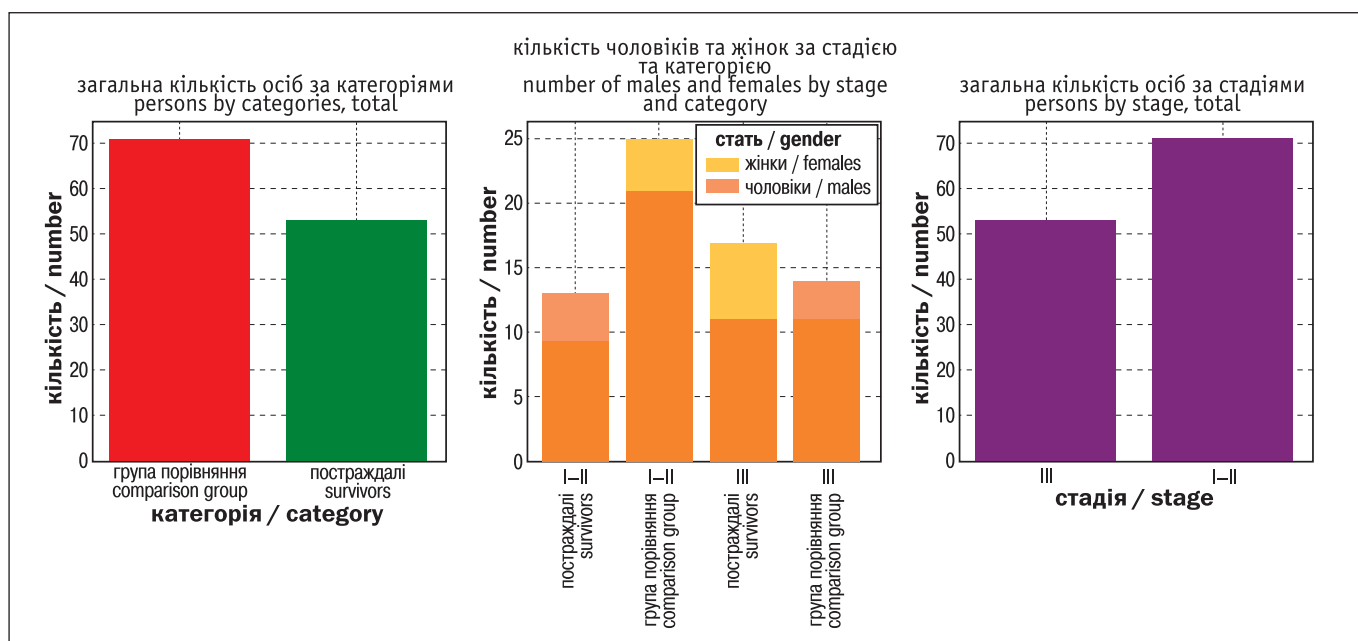


Рисунок 1. Характеристика пацієнтів з ПКМ з урахуванням радіаційного анамнезу та стадії захворювання за класифікацією ISS (I–III ст.)

Figure 1. Characteristics of PCM patients, taking into account the radiation history and disease stage according to the ISS classification (stages I–III)

Хворі на ПКМ знаходились на лікуванні у відділенні радіаційної онкогематології Інституту клінічної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України». Дослідження виконано в лабораторії імунотенетики відділу гематології та трансплантології.

Усі обстежені хворі на ПКМ були розподілені з урахуванням стадії захворювання, ефективності лікування та контакту з радіаційним чинником. Досліджено, що серед пацієнтів з I–II ст., які контактували з радіаційним чинником, 11 осіб досягли ремісії / стабілізації захворювання, а 14 – мали прогресування захворювання. Серед пацієнтів з III ст. 15 осіб досягли ремісії / стабілізації захворювання, 13 – мали прогресування захворювання.

Серед пацієнтів з I–II ст., які не мали контакту з радіаційним чинником, 22 досягли ремісії / стабілізації захворювання, 24 мали прогресування захворювання. В цій же групі пацієнтів у разі III ст. захворювання 10 осіб досягли ремісії / стабілізації захворювання, 15 мали прогресування захворювання.

Кількісне визначення рівнів інтерлейкінів (IL-6, IL-10 і TNF- α) проведено в зразках сироватки периферичної крові імуноферментним методом з використанням пероксидази хрину як індикаторного ферменту. Дослідження проводили комерційними наборами для визначення концентрації відповідних цитокінів FineTest (Китай).

Режими інкубації відповідали протоколам фірми-виробника. Один тип моноклональних антитіл до інтерлейкінів іммобілізується на внутрішніх поверхнях вічок. Другий тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу цитокінів міститься у вигляді кон'югату з біотином відповідно до набору. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрину із стрептавідином, який має високу ступінь спорідненості до біотину.

Облік результатів оптичної щільності виконували з використанням автоматичного фотометра при довжині хвилі 450 нм. Розрахунок концентрації інтерлейкінів проводили за допомогою графічної калібрувальної кривої «оптична щільність/концентрація».

Використовували імуноферментний аналізатор Multiskan EX 355 (Termolabsystems, Китай) із багатоканальним спектрофотометром вертикального сканування. Мінімально доступна достовірна концентрація IL-6, що визначається тест-систе-

The PCM patients were treated at the Radiation Oncohematology Department of the Institute of Clinical Radiology of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». The study was performed at the Immunogenetics Laboratory of the Hematology and Transplantology Department.

All the examined PCM patients were distributed in accordance with the disease stage, effectiveness of treatment and contact with radiation factor. It was established that among patients with stage I–II, been in contact with radiation factor, the disease remission / stabilization was achieved in 11 persons, while 14 of them had the disease progression. Among patients with stage III the disease remission / stabilization was achieved in 15 persons and the disease progression occurred in 13 of them.

Among patients with stage I–II, having no contact with radiation factor, the disease remission / stabilization was achieved in 22 cases, whereas in 24 ones the disease progression took place. In the same group of patients with disease stage III the disease remission / stabilization was achieved in 10 cases, and there was the disease progression in 15 ones.

Quantitative assay of interleukin levels (IL-6, IL-10 and TNF- α) was performed in the peripheral blood serum samples by immunoenzymatic method using horseradish peroxidase as an indicator enzyme. Studies were performed using the commercial kits FineTest (China) for determining the concentration of corresponding cytokines.

The incubation modes were in accordance with the manufacturer's protocols. One type of monoclonal antibodies to interleukins is immobilized on the inner cellular surface. The second type of monoclonal antibodies to an independent cytokine epitope is contained in the form of a conjugate with biotin according to the kit. A conjugate of horseradish peroxidase with streptavidin, which has a high affinity for biotin is the indicator component.

The optical density results were recorded using an automatic photometer at a wavelength of 450 nm. Concentration of interleukins was calculated using an «optical density/concentration» graphical calibration curve.

The Multiskan EX 355 enzyme immunoassay analyzer (Termolabsystems, China) with a multichannel vertical scanning spectrophotometer was used. The minimum available reliable concentration of IL-6, determined by test systems, was 0.5 pg/ml, the range of measuring concentrations was 0–250 pg/ml.

мами, становить 0,5 пг/мл, діапазон вимірювальних концентрацій 0–250 пг/мл. Чутливість методу при визначенні IL-10 становить 1 пг/мл, діапазон вимірювальних концентрацій 0–500 пг/мл. При визначенні TNF- α мінімальна чутливість методу – 2 пг/мл, діапазон вимірювальних концентрацій 0–200 пг/мл. Для розрахунку концентрації білка використовували цифровий метод аналізу розподілу Пуассона та стандартну криву. Дослідження проводилось в лабораторії імуногенетики відділу гематології та трансплантології інституту клінічної радіології ННЦРМГО.

Статистичне опрацювання даних проводили з використанням статистичного пакету SPSS Statistics 21. Аналіз результатів досліджень здійснювали за методом Спірмана (при $p < 0,05$). Розраховували середні значення величин, стандартне відхилення; провели дисперсійний, кореляційний аналіз, визначення критеріїв індексів прогнозу з використанням таблиць спряженості (за коефіцієнтом χ^2 Пірсона).

Розподіл за стадією ПКМ згідно з класифікацією ISS [17, 18] (I–III ст.) та за радіаційним анамнезом пацієнтів представлено в рис. 1.

Об'єм обстеження хворих було визначено з урахуванням класифікації CRAB [19], яка включає 4 критерії: рівень кальцію сироватки крові, ступінь ураження нирок (рівень креатиніну), наявність анемічного синдрому (рівень гемоглобіну) та літичних уражень кісткової тканини.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявлені відмінності щодо характеру порушення цитокінового балансу у хворих на ПКМ залежно від групи спостереження, стадії і перебігу захворювання (рис. 2).

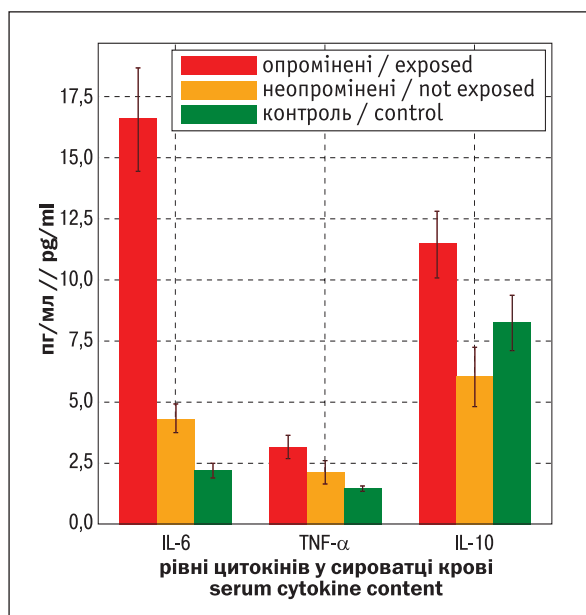


Рисунок 2. Концентрація IL-6, TNF- α та IL-10 в сироватці крові у хворих на ПКМ залежно від наявності контакту з ІВ
Figure 2. Serum IL-6, TNF- α , and IL-10 concentration in PCM patients depending on the contact with ionizing radiation

Нами виявлено вірогідну різницю концентрації зазначених цитокінів у групах порівняння. Так, рівень ІЛ-6 в сироватці ПК у неопромінених пацієнтів з ПКМ був вищим за показники зазначеного цитокіну у здорових осіб майже в 2 рази, а в опромінених хворих більш ніж у 7 разів. У опромінених хворих вірогідно підвищеним був також рівень ІЛ-10 на відміну від групи неопромінених хворих, де концентрація інтерлейкіну протизапального спрямування наближалась до контрольних значень.

Встановлено, що рівень прозапальних цитокінів в обох групах спостереження у хворих з І–ІІ ст. ПКМ при досягненні ремісії / стабілізації захворювання мав аналогічний характер і наближався до контрольних значень.

Рівень ІЛ-10 в обох групах спостереження був вірогідно нижчим за контрольні значення і в групі опромінених хворих був майже в два рази нижчим, ніж у пацієнтів контрольної групи, що підтверджує залежність характеру цитокінового балансу у хворих на ПКМ від стадії захворювання і наявності в анамнезі радіаційної компоненти, а також свідчить про відмінні механізми компенсаторного реагування ланки цитокінової регуляції залежно від впливу негативних екзогенних чинників.

Розвиток резистентності до лікування [20] та прогресування ПКМ у хворих з І–ІІ ст. супроводжувався зростанням концентрації ІЛ-6 порівняно з фазою ремісії / стабілізації, однак не досяг такого значного рівня, як на етапі первинної діагностики захворювання в загальній групі дослідження.

На відміну від ІЛ-6, рівень TNF- α , 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 ($p > 0,05$), (рис. 3).

Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 у разі прогресії ПКМ як у опромінених, так і в неопромінених пацієнтів, незалежно від стадії ПКМ, зростає порівняно з пацієнтами зі стабільним перебігом захворювання, однак продовжував залишатись нижчим, ніж у 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 ($p > 0,05$), відповідно (рис. 3). Подібного характеру зміни цитокінового балансу в обстежених групах спостерігались і у хворих на ПКМ із III ст. В процесі спостереження за перебігом захворювання, визначено більш виражений асоціативний зв'язок кількісних характеристик прозапальних і протизапальних цитокінів із стадією захворювання (рис. 4).

There was found a significant difference in concentration of these cytokines in the study groups. So, the IL-6 level in peripheral blood serum in non-irradiated PCM patients was almost 2 times higher than in healthy individuals, while in irradiated patients it was more than 7 times higher. Level of IL-10 in irradiated patients was also significantly increased, in contrast to the group of non-irradiated subjects, where the concentration of anti-inflammatory interleukin approached the control values.

It was established that the level of pro-inflammatory cytokines in both study groups of the stage I–II PCM patients when achieving the disease remission / stabilization was of a similar pattern approaching the control values.

Level of IL-10 in both study groups was significantly lower than control values being in the group of irradiated patients almost twice lower than in the control group, which confirmed the dependence of nature of cytokine balance in PCM patients on the disease stage and presence of a radiation factor in the history. It also indicated to the different mechanisms of compensatory response of cytokine regulation system depending on the impact of unfavorable exogenous factors.

Development of resistance to the treatment [20] and progression of PCM in patients with the stage I–II disease was accompanied by an increase in the IL-6 concentration compared to the remission / stabilization phase, but not reaching such a significant level as at the stage of primary diagnosis of the disease in the general study group.

Unlike IL-6, the level of TNF- α , regardless of patients' relation to radiation factor, remained comparable to that in the control group upon loss of remission i.e. (1.24 ± 0.15) pg/ml and (1.09 ± 0.12) pg/ml versus (1.45 ± 0.12) pg/ml, respectively ($p > 0.05$), (Fig. 3).

Level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 in case of PCM progression in both irradiated and non-irradiated patients, regardless of PCM stage, was increasing compared to patients with a stable disease course, but continued to remain lower than in the control group i.e. (5.34 ± 0.66) pg/ml and (5.2 ± 0.34) pg/ml versus (8.26 ± 1.09) pg/ml ($p > 0.05$), respectively (Fig. 3). A similar pattern of changes in cytokine balance was observed in the PCM stage III patients. Within survey of the disease course a more pronounced associative relationship of quantitative characteristics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines with the disease stage was determined (Fig. 4).

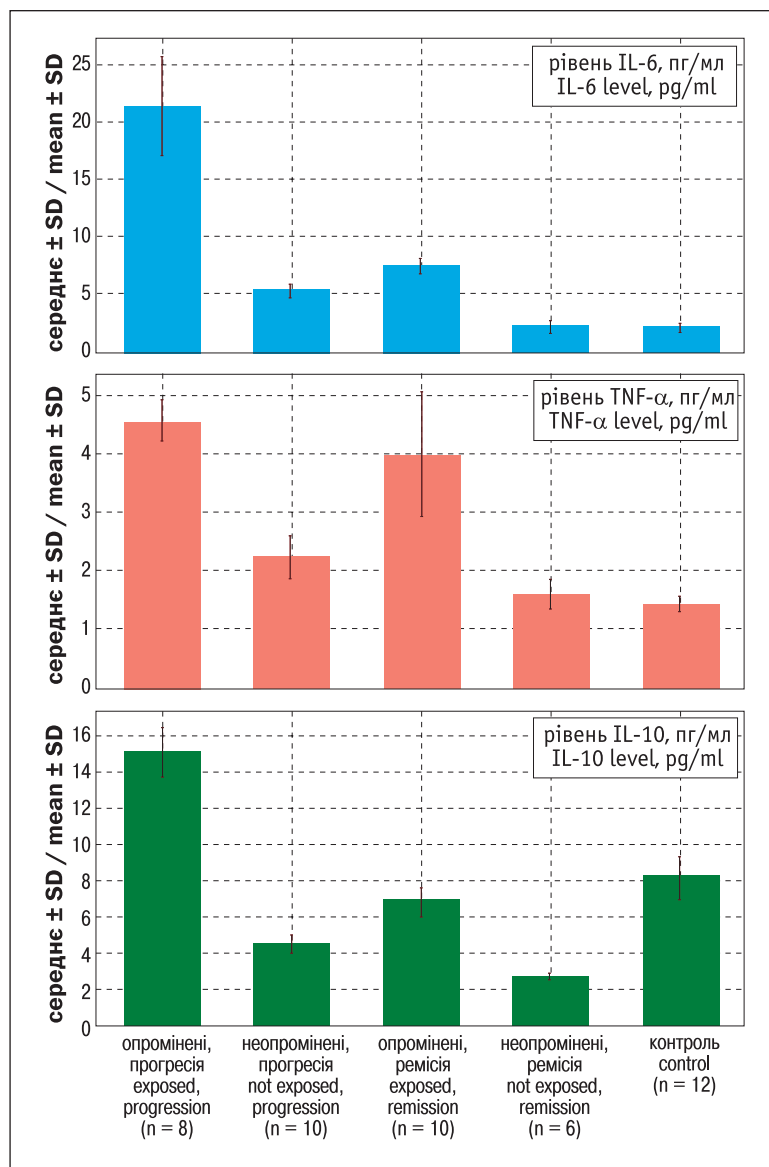


Рисунок 3. Концентрація IL-6, TNF-α та IL-10 в сироватці крові у хворих на ПКМ I–II ст. на різних етапах перебігу захворювання, з урахуванням наявності контакту з ІВ

Figure 3. Serum IL-6, TNF-α, and IL-10 concentration in stage I–II PCM patients at different periods of the disease course with accounting the contact with ionizing radiation

Визначено, що концентрація IL-6 за наявності ремісії / стабілізації захворювання в групі опромінених пацієнтів була суттєво вищою ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі — ($7,54 \pm 0,76$) пг/мл проти ($2,24 \pm 0,3$) пг/мл (рис. 3, рис. 4), що підтверджує залежність характеру цитокінового балансу у хворих на ПКМ від стадії захворювання і наявності в анамнезі радіаційної компоненти.

Такого ж напрямку зміни мали місце щодо рівня TNF-α в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно з групою контролю: ($4,02 \pm 1,06$ пг/мл) проти ($1,45 \pm 0,12$ пг/мл), ($p < 0,05$). У неопромінених хворих концентрація IL-6 та TNF-α визначалась на рівні контрольної групи.

Встановлено, що прогресування хвороби у опромінених і неопромінених хворих з III ст. ПКМ супроводжувалось значущим підвищенням концентрації IL-6. Однак, в осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, із III ст.

It was found that IL-6 concentration in case of the disease remission / stabilization in the group of irradiated patients was significantly higher ($p < 0.05$) than in the control group namely (7.54 ± 0.76) pg/ml versus (2.24 ± 0.3) pg/ml (Fig. 3, Fig. 4), which confirmed a dependence of the nature of cytokine balance in PCM patients on the disease stage and exposure to ionizing radiation in the history.

There was the same course of changes in the level of TNF-α in persons survived after the Chernobyl NPP accident (4.02 ± 1.06 pg/ml) compared to the control group (1.45 ± 0.12 pg/ml), ($p < 0.05$). Concentration of IL-6 and TNF-α in non-irradiated patients was at the same level as in the control group.

Progression of the disease in irradiated and non-irradiated stage III PCM patients was accompanied by a significant increase in the IL-6 concentration. However, in the Chernobyl NPP accident survivors this value was significantly higher also compared to the

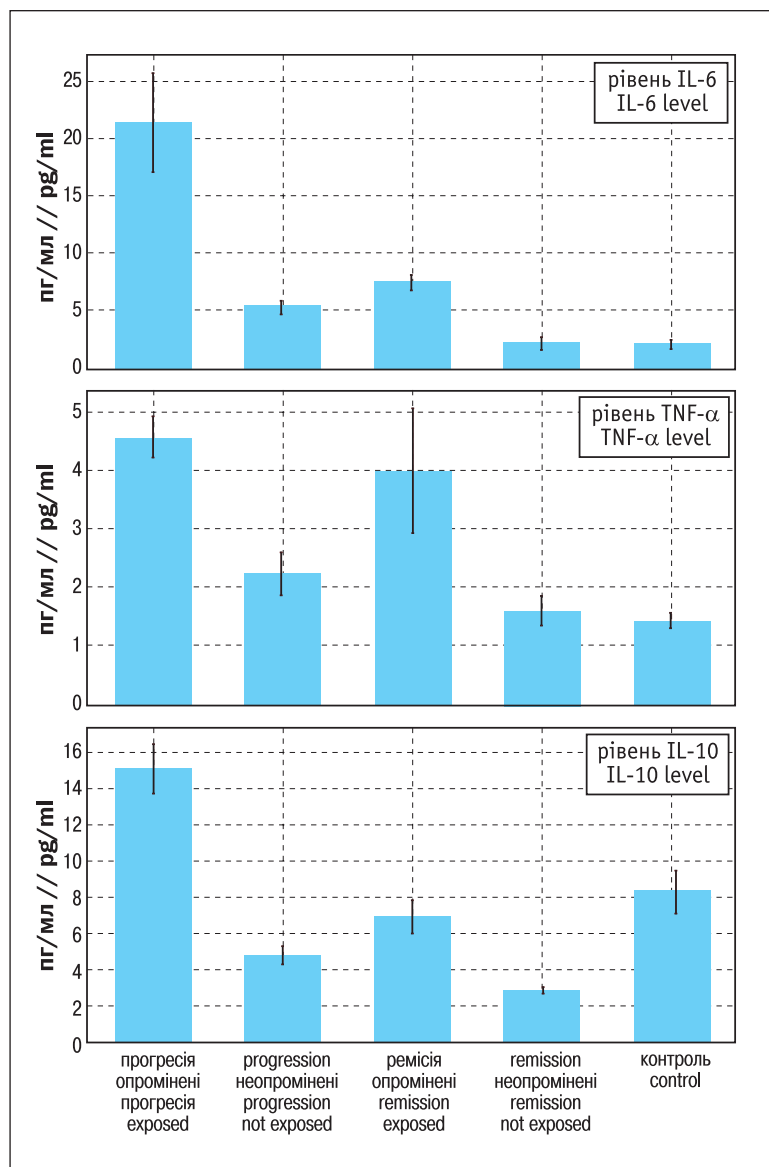


Рисунок 4. Концентрація IL-6, TNF-α та IL-10 в сироватці крові у хворих на ПКМ III ст. на різних етапах перебігу захворювання, з урахуванням наявності контакту з ІВ

Figure 4. Serum IL-6, TNF-α, and IL-10 concentration in PCM stage III patients at different periods of the disease course with accounting the contact with ionizing radiation

ПКМ цей показник був значно вищим також і порівняно з пацієнтами з аналогічної групи із II ст. захворювання: ($21,24 \pm 4,53$) пг/мл проти ($5,7 \pm 0,52$) пг/мл відповідно, ($p < 0,05$), (рис. 3, рис. 4).

У групі опромінених хворих із III ст. ПКМ спостерігалось також зростання рівня TNF-α порівняно з групою контролю. У хворих контрольної групи визначалась висока тенденція до зростання концентрації даного цитокіну подібно до етапу ремісії / стабілізації, при прогресуванні хвороби.

У пацієнтів із III ст. ПКМ залежно від наявності / відсутності контакту з ІВ мав місце різноспрямований характер зміни концентрації IL-10 відносно контролю – вірогідне підвищення у опромінених осіб і вірогідне зниження у неопромінених пацієнтів.

Отримані дані підтверджують гіпотезу щодо залежності характеру і глибини порушень цитокінового балансу у хворих на ПКМ не тільки від ступе-

patients in a similar group with the disease stage II namely (21.24 ± 4.53) pg/ml versus (5.7 ± 0.52) pg/ml, respectively, ($p < 0.05$), (Fig. 3, 4).

In the group of irradiated patients with stage III PCM, an increase in the TNF-α level was also observed compared to the control group. A strong trend to increase in the concentration of this cytokine was determined in non-irradiated patients, similar to the stage of remission / stabilization in disease progression.

In stage III PCM patients, depending on the presence / absence of contact with ionizing radiation, a multidirectional change in IL-10 concentration relative to the control was found featuring a significant increase in irradiated individuals and a significant decrease in non-irradiated patients.

The obtained data confirm the hypothesis that the nature and depth of cytokine balance disorders in PCM patients depend not only on the disease stage

ня і перебігу захворювання, але й від наявності в анамнезі радіаційного чинника, який провокує неконтрольовану надлишкову продукцію прозапальних цитокінів та клітин, що своєю чергою спричиняє розвиток «цитокінового шторму», який змінює характер адаптивної імунної реакції на патологічний процес і сприяє формуванню гіперзапалення та ускладнень перебігу захворювання [21, 22].

Саме активна надлишкова продукція IL-6 обумовлює зміну характеру співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів у хворих з радіаційним анамнезом. Відомо, що в медичній практиці виражений надлишковий рівень IL-6 ще називають «маркером ризику цитокінового шторму», більш раннім маркером запалення, ніж білки гострої фази [22, 23].

Щодо внеску TNF- α в порушення балансу цитокінової регуляції на різних етапах лікування ПКМ, було досліджено вірогідні зміни сироваткової концентрації даного білка лише у хворих на ПКМ III ст. У опромінених хворих встановлено вірогідно вищий рівень IL-10 – $(11,48 \pm 1,34)$ пг/мл на відміну від групи неопромінених хворих – $(6,05 \pm 1,21)$ пг/мл, де концентрація інтерлейкіну протизапального спрямування наближалась до контрольних значень $(8,26 \pm 1,09)$ пг/мл. Беручи до уваги, що IL-10 виконує провідну роль у регуляції запального та імунного процесів, оскільки він інгібує синтез цілого ряду прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, TNF- α , це впливає на формування запальних процесів.

Тому, підвищення рівня IL-10 в опромінених хворих у стадії прогресії захворювання можна розцінювати як факт компенсаторного реагування цитокінової ланки [24].

Згідно з літературними даними щодо неадекватно високих сироваткових рівнів цитокіну IL-10, на сьогоднішні дослідники висловлюють декілька пояснень: високі рівні IL-10 можуть бути інтерпретовані як спроба зменшення гіперзапалення, запобігання пошкодженню тканин органів і можуть бути додатковими факторами тяжкості перебігу захворювання [25, 26].

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про те, що у хворих на ПКМ спостерігається вірогідна різниця у ступені дисбалансу в групах порівняння: опромінені пацієнти мали вірогідно більші порушення цитокінового балансу і ознаки формування так званого «цитокінового шторму» – продукції надлишкового рівня IL-6, що є ознакою зміщення характеру імунного реагування організму з формату нормальної імунної відповіді на позицію патологічного реагування. Це підтверджує певне

and course, but also on presence of radiation factor in the history that provokes an uncontrolled excessive production of pro-inflammatory cytokines and cells, which, in turn, causes a «cytokine storm», which changes the nature of adaptive immune response to the pathological process and contributes to the formation of hyperinflammation and complications of the disease course [21, 22].

It is the active excessive production of IL-6 that causes a change in the nature of ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the patients with a history of exposure to ionizing radiation. It is known that a pronounced excessive level of IL-6 is also called in medical practice a «cytokine storm risk marker» as an earlier marker of inflammation than acute phase proteins [22, 23].

Regarding the contribution of TNF- α to imbalance of cytokine regulation at different stages of PCM treatment, significant changes in the serum concentration of this protein were revealed only in stage III PCM patients. A significantly higher level of IL-10 (11.48 ± 1.34) pg/ml was found in the irradiated patients in contrast to the group of non-irradiated ones (6.05 ± 1.21) pg/ml, where the concentration of anti-inflammatory interleukin approached control values (8.26 ± 1.09) pg/ml. Taking into account that IL-10 plays a leading role in regulation of inflammatory and immune processes, since it inhibits the synthesis of a number of pro-inflammatory cytokines, in particular IL-6, TNF- α , this affects the formation of inflammatory processes.

Therefore, an increase in the level of IL-10 in irradiated patients at the stage of disease progression can be regarded as a fact of compensatory response from the cytokine system [24].

According to the literature data on inadequately high serum levels of cytokine IL-10, several explanations have been currently offered i.e. that high levels of IL-10 can be interpreted as an attempt to reduce hyperinflammation, prevent damage to organ tissues, and may be additional factors in the disease severity [25, 26].

Thus, the study results indicate that a significant difference in the degree of imbalance was observed in PCM patients in the study groups namely the irradiated patients had significantly greater violations of cytokine balance and signs of the formation of so-called «cytokine storm» featuring production of the excess levels of IL-6 as a sign of a shift in the nature of the body's immune response from the normal to pathological one. This confirms the cer-

значення наявності в анамнезі хворих на ПКМ радіаційної компоненти як можливого предиктора обтяженого клінічного перебігу та її певну патогенетичну роль у стимуляції пухлинного процесу, підвищенні активності запальних реакцій, що сприяє виникненню ускладнень на всіх стадіях перебігу захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження комплексного внеску рівня секреції про- та протизапальних цитокінів у патогенез плазмоклітинної мієломи суттєво розширює уявлення щодо перебігу захворювання в осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС.
2. Результати досліджень підтверджують значення наявності в анамнезі хворих на ПКМ радіаційної компоненти як можливого предиктора обтяженого клінічного перебігу захворювання та певну патогенетичну роль у стимуляції пухлинного процесу, підвищенні активності запальних реакцій, що сприяє виникненню ускладнень на всіх стадіях перебігу захворювання.
3. Подальше дослідження рівня секреції про- та протизапальних цитокінів дозволить розширити спектр клініко-гематологічних та імунологічних факторів прогнозу перебігу захворювання і оцінки ефективності терапії у пацієнтів з плазмоклітинною мієломою, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Arneth B. Molecular mechanisms of immune regulation: a review. *Cells*. 2025. Vol. 14. P. 283. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14040283>.
2. Physiological role of cytokines in the regulation of mammalian metabolism / A. de Baat, B. Trinh, H. Ellingsgaard, M. Y. Donath. *Trends in Immunology*. 2023. Vol. 44, Iss. 8. P. 613-627. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2023.06.002>.
3. Wautier J.-L., Wautier M.-P. Pro- and anti-inflammatory prostaglandins and cytokines in humans: a mini review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, P. 9647. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119647>.
4. Guidolin D., Fede C., Tortorella C. Nerve cells developmental processes and the dynamic role of cytokine signaling. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2019. Vol. 77. P. 3-17. DOI: [10.1016/j.ijdevneu.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.11.003).
5. Zipp F., Bittner S., Schafer D. P. Cytokines as emerging regulators of central nervous system synapses. *Immunity*. 2023. Vol. 56, no. 5. P. 914-925. DOI: [10.1016/j.immuni.2023.04.011](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.04.011).
6. Wu J., Xie A., Chen W. Cytokine regulation of immune tolerance. *Burns Trauma*. 2014. Vol. 2, no. 1. P. 11-17. doi: [10.4103/2321-3868.124771](https://doi.org/10.4103/2321-3868.124771).
7. Foti M. Introduction to Cytokines as Tissue Regulators in Health and Disease. In: *Cytokine Effector Functions in Tissues* / ed. by M. Foti,

tain significance of radiation factor in the history of PCM patients as a possible predictor of a severe clinical course, and a certain pathogenetic role in stimulating the tumor process, increasing the activity of inflammatory reactions, which contributes to the occurrence of complications at any disease stage.

CONCLUSIONS

1. Study of the complex contribution of the level of secretion of pro- and anti-inflammatory cytokines to the pathogenesis of plasma cell myeloma significantly expands understanding of the disease course in people who survived after the Chernobyl NPP accident.
2. Study results confirm the importance of a radiation factor in the history of PCM patients as a possible predictor of a severe clinical course of the disease and the certain pathogenetic role in stimulating the tumor process, increasing the activity of inflammatory reactions, which contributes to the occurrence of complications at any disease stage.
3. Further study of the level of secretion of pro- and anti-inflammatory cytokines will allow the expanding of spectrum of clinical, hematological and immunological factors valuable for predicting the disease course and assessing the effectiveness of therapy in plasma cell myeloma patients survived after the Chernobyl NPP accident.

REFERENCES

1. Arneth B. Molecular mechanisms of immune regulation: a review. *Cells*. 2025;14:283. doi: <https://doi.org/10.3390/cells14040283>.
2. de Baat A, Trinh B, Ellingsgaard H, Donath MY. Physiological role of cytokines in the regulation of mammalian metabolism. *Trends Immunol.* 2023;44(8):613-627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2023.06.002>.
3. Wautier JL, Wautier MP. Pro- and anti-inflammatory prostaglandins and cytokines in humans: a mini review. *Int J Mol Sci.* 2023;24:9647. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24119647>.
4. Guidolin D, Fede C, Tortorella C. Nerve cells developmental processes and the dynamic role of cytokine signaling. *Int J Dev Neurosci.* 2019;77:3-17. doi: [10.1016/j.ijdevneu.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.11.003).
5. Zipp F, Bittner S, Schafer DP. Cytokines as emerging regulators of central nervous system synapses. *Immunity.* 2023;56(5):914-925. doi: [10.1016/j.immuni.2023.04.011](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.04.011).
6. Wu J, Xie A, Chen W. Cytokine regulation of immune tolerance. *Burns Trauma.* 2014;2(1):11-17. doi: [10.4103/2321-3868.124771](https://doi.org/10.4103/2321-3868.124771).
7. Foti M. Introduction to cytokines as tissue regulators in health and disease. In: *Cytokine Effector Functions in Tissues* / ed. by M. Foti,

- M. Locati. Academic Press, 2017. P. 3-30. URL: Introduction to Cytokines as Tissue Regulators in Health and Disease - ScienceDirect
8. Cytokines and their role in health and disease: a brief overview / K Gulati, S Guhathakurta, J Joshi et al. *MOJ Immunol.* 2016. Vol. 4, no. 2. P. 00121. DOI: 10.15406/moji.2016.04.00121
9. Pathways of angiogenic and inflammatory cytokines in multiple myeloma: role in plasma cell clonal expansion and drug resistance / A. Melaccio, A. Reale, I. Saltarella et al. *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11. P. 6491. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11216491>
10. Cytokine-mediated dysregulation of signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma / S. Akhtar, T. A. Ali, A. Faiyaz et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, no. 14. P. 5002. DOI: 10.3390/ijms21145002
11. Leukaemia, lymphoma, and multiple myeloma mortality after low-level exposure to ionising radiation in nuclear workers (INWORKS): updated findings from an international cohort study / K. Leuraud, D. Laurier, M. Gillies et al. *Lancet Haematol.* 2024. Vol. 11, no. 10. P. e761-e769. DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00240-0.
12. Gale R. P. Radiation and leukaemia: Which leukaemias and what doses? *Blood Rev.* 2023. Vol. 58. P. 101017. DOI: 10.1016/j.blre.2022.101017.
13. Personalised progression prediction in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or smouldering multiple myeloma (PANGEA): a retrospective, multicohort study / A. Cowan, F. Ferrari, S. S. Freeman et al. *Lancet Haematol.* 2023. Vol. 10, no. 3. P. e203-e212. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00386-6. =
14. Developing next generation immunomodulatory drugs and their combinations in multiple myeloma / A. Thakurta, W. E. Pierceall, M. D. Amatangelo et al. *Oncotarget.* 2021. Vol. 12, no. 15. P. 1555-1563. DOI: 10.18632/oncotarget.27973.
15. Targeting the microenvironment for treating multiple myeloma / P. Neumeister, E. Schulz, K. Pansy et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, no. 14. Art. 7627. DOI: 10.3390/ijms23147627.
16. Holthof L. C., Mutis T. Challenges for immunotherapy in multiple myeloma: bone marrow microenvironment-mediated immune suppression and immune resistance. *Cancers.* 2020. Vol. 12, no. 4. P. 988. DOI: 10.3390/cancers12040988.
17. Hagen P., Zhang J., Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: Beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J.* 2022. Vol. 12, no. 5. P. 83. DOI: 10.1038/s41408-022-00679-5.
18. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project / M. D'agostino, D. A. Cairns, J. J. Lahuerta et al. *J. Clin. Oncol.* 2022. Vol. 40, no. 29. P. 3406-3418. DOI: 10.1200/JCO.21.02614.
19. SLiM CRAB criteria revisited: temporal trends in prognosis of patients with smoldering multiple myeloma who meet the definition of 'biomarker-defined early multiple myeloma'-a systematic review with meta-analysis / H. Ludwig, S. Kainz, M. Schreder et al. M. Locati. Academic Press, 2017. P. 3-30. URL: Introduction to Cytokines as Tissue Regulators in Health and Disease - ScienceDirect
8. Gulati K, Guhathakurta S, Joshi J, Rai N, Ray A. Cytokines and their role in health and disease: a brief overview. *MOJ Immunol.* 2016; 4(2):00121. doi: 10.15406/moji.2016.04.00121
9. Melaccio A, Reale A, Saltarella I, Desantis V, Lamanuzzi A, Cicco S, et al. Pathways of angiogenic and inflammatory cytokines in multiple myeloma: role in plasma cell clonal expansion and drug resistance. *J Clin Med.* 2022;11:6491. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11216491>.
10. Akhtar S, Ali TA, Faiyaz A, Khan OS, Raza SS, Kulinski M, et al. Cytokine-mediated dysregulation of signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5002. doi: 10.3390/ijms21145002.
11. Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, Bertke S, et al. Leukaemia, lymphoma, and multiple myeloma mortality after low-level exposure to ionising radiation in nuclear workers (INWORKS): updated findings from an international cohort study. *Lancet Haematol.* 2024;11(10):e761-e769. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00240-0.
12. Gale RP. Radiation and leukaemia: Which leukaemias and what doses? *Blood Rev.* 2023;58:101017. doi: 10.1016/j.blre.2022.101017.
13. Cowan A, Ferrari F, Freeman SS, Redd R, El-Khoury H, Perry J, et al. Personalised progression prediction in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or smouldering multiple myeloma (PANGEA): a retrospective, multicohort study. *Lancet Haematol.* 2023;10(3):e203-e212. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00386-6.
14. Thakurta A, Pierceall WE, Amatangelo MD, Flynt E, Agarwal A. Developing next generation immunomodulatory drugs and their combinations in multiple myeloma. *Oncotarget.* 2021;12(15):1555-1563. doi: 10.18632/oncotarget.27973.
15. Neumeister P, Schulz E, Pansy K, Szymra M, Deutsch AJ. Targeting the microenvironment for treating multiple myeloma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7627. doi: 10.3390/ijms23147627.
16. Holthof LC, Mutis T. Challenges for immunotherapy in multiple myeloma: bone marrow microenvironment-mediated immune suppression and immune resistance. *Cancers.* 2020;12(4):988. doi: 10.3390/cancers12040988.
17. Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: Beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J.* 2022;12(5):83. doi: 10.1038/s41408-022-00679-5.
18. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3406-3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
19. Ludwig H, Kainz S, Schreder M, Zojer N, Hinke A. SLiM CRAB criteria revisited: temporal trends in prognosis of patients with smoldering multiple myeloma who meet the definition of 'biomarker-defined early multiple myeloma'-a systematic review with meta-

- EClinicalMedicine*. 2023. Vol. 58 Art. 101910. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2023.101910>.
20. Resolving therapy resistance mechanisms in multiple myeloma by multi-omics subclone analysis / A. M. Poos, N. Prokoph, M. J. Przybilla et al. *Blood*. 2023. Vol. 142, no. 19. P. 1633-1646. DOI: [10.1182/blood.2023019758](https://doi.org/10.1182/blood.2023019758).
 21. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. S. Montazersaheb, S. M. H. Khatibi, M. S. Hejazi et al. *Viral J*. 2022. Vol. 19, no. 1. P. 92. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-022-0814-1>
 22. Basheer M., Saad E., Assy N. The cytokine storm in COVID-19: The strongest link to morbidity and mortality in the current epidemic. *COVID*. 2022. Vol. 2, no 5. P. 540-552. DOI: <https://doi.org/10.3390/covid2050040>.
 23. New insights into genetic characteristics between multiple myeloma and COVID-19: An integrative bioinformatics analysis of gene expression omnibus microarray and the cancer genome atlas data / F. Wang, R. Liu, J. Yang, B. Chen. *Int. J. Lab. Hematol*. 2021. Vol. 43, no 6. P. 1325-1333. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13717>.
 24. Complex analysis of the role of cytokine gene polymorphisms as prognostic factor of the risk of plasma cell myeloma in persons suffered after the Chernobyl NPP accident / Zh. M. Minchenko, O. O. Dmytrenko, T. F. Liubarets et al. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol*. 2022. Vol. 27. P. 374-384. DOI: [10.33145/2304-8336-2022-27-374-384](https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-374-384).
 25. Determinants of serum cytokines in a population sample of healthy subjects from Iran / S. R. Mirhafez, A. Zarifian, A. Movahedi et al. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis*. 2023. Vol. 8. P. 89-95. DOI: <https://doi.org/10.5114/amsad/171708>
 26. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression / S. K. Dhar, K V. Damodar, S Gujar, M Das. *Heliyon*. 2021. Vol. 7, no. 2. e06155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155>
 - analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;58:101910. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2023.101910>.
 20. Poos AM, Prokoph N, Przybilla MJ, Mallm JP, Steiger S, Seufert I, et al. Resolving therapy resistance mechanisms in multiple myeloma by multi-omics subclone analysis. *Blood*. 2023;142(19):1633-1646. doi: [10.1182/blood.2023019758](https://doi.org/10.1182/blood.2023019758).
 21. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhiz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Viral J*. 2022; 19(1):92. doi: <https://doi.org/10.1186/s12985-022-0814-1>.
 22. Basheer M, Saad E, Assy N. The cytokine storm in COVID-19: The strongest link to morbidity and mortality in the current epidemic. *COVID*. 2022;2(5):540-552. doi: <https://doi.org/10.3390/covid2050040>.
 23. Wang F, Liu R, Yang J, Chen B. New insights into genetic characteristics between multiple myeloma and COVID-19: An integrative bioinformatics analysis of gene expression omnibus microarray and the cancer genome atlas data. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(6): 1325-1333. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13717>.
 24. Minchenko ZM, Dmytrenko OO, Liubarets TF, Silaev YO, Stroy DO, Balan W, Shlyakhtychenko TY. Complex analysis of the role of cytokine gene polymorphisms as prognostic factor of the risk of plasma cell myeloma in persons suffered after the Chernobyl NPP accident. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2022;27:374-384. doi: [10.33145/2304-8336-2022-27-374-384](https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-374-384).
 25. Mirhafez SR, Zarifian A, Movahedi A, Ferns GA, Sathyapalan T, Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A. Determinants of serum cytokines in a population sample of healthy subjects from Iran. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2023;8:89-95. doi: <https://doi.org/10.5114/amsad/171708>.
 26. Dhar SK, K V, Damodar S, Gujar S, Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon*. 2021;7(2):e06155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155>

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Сілаєв Юрій Олегович, лікар-гематолог відділення радіаційної гематології ННЦРМГО, Київ, Україна

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Yurii O. Silaiev, Staff Hematologist, Radiation Hematology Department, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 11.07.2025

Received: 11.07.2025