

УДК 616.155.392.7:612.017.1

## СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

*Козич Ж. М.<sup>1</sup>, Мартинков В. Н.<sup>1</sup>, Пугачева Ж. Н.<sup>1</sup>, Кортаева Л. Е.<sup>1</sup>,  
Близин Д. А.<sup>1</sup>, Климкович Н. Н.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека»,  
г. Гомель, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Одним из основных направлений исследований плазмноклеточных новообразований является изучение факторов риска и молекулярных механизмов прогрессии. Моноклональная гаммапатия неуточненного значения (МГНЗ) — доброкачественное заболевание с риском прогрессирования в различные лимфопролиферативные заболевания 1 % в год. Время до прогрессии МГНЗ носит индивидуальный характер и может составлять от года до десятилетий. Четких маркеров прогрессии МГНЗ в настоящее время не выделено. Также недостаточно изучены процессы, лежащие в основе прогрессии солитарной плазмцитомы (СП). Поэтому актуальным является изучение биологии данных заболеваний и поиск дополнительных прогностических маркеров и факторов риска.

Цитокины играют важную роль в формировании и регулировании иммунного ответа, способны стимулировать пролиферацию, дифференцировку и апоптоз опухолевых плазматических клеток (ПК), что определяет перспективу их исследования при прогрессии плазмноклеточных новообразований.

Исследованы уровни цитокинов (IL1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ ) у 210 первичных пациентов с моноклональной гаммапатией неуточненного значения (МГНЗ,  $n = 90$ ), множественной миеломой (ММ,  $n = 101$ ), солитарной плазмцитомой (СП,  $n = 19$ ) за период с октября 2018 г. по январь 2022 г. Медиана возраста в группах МГНЗ — 61,0 год, ММ — 65,0 лет, СП — 61,0.

У пациентов с прогрессией ММ обнаружено значимое превышение содержания в сыворотке крови IL-2, IL-6 и TNF- $\alpha$ , при МГНЗ — IL-8, IL-1 $\beta$ . Выявлено значимое превышение уровня IL-6 в сыворотке крови у пациентов ММ в стадии ISS II и ISS III и пациентов с уровнем ЛДГ, анемией, гиперкальциемией. Среди пациентов ММ с ненормальным соотношением  $\kappa/\lambda$  установлено значимое превышение уровней IL-1 $\beta$ , IL-2 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальными значениями соотношения легких цепей. Высокий уровень IL-8 в сыворотке крови обнаружен у пациентов с ММ с деструктивными поражениями костей и поражением почек, а также у пациентов МГНЗ с прогрессией заболевания. Выявлена значимая корреляция между содержанием СРБ и уровнем IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при ММ, с уровнем IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при МГНЗ, с уровнем IL-6 в сыворотке крови при СП.

Таким образом установлено, что содержание IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  в сыворотке крови имеет связь с активностью опухолевого процесса при плазмноклеточных новообразованиях и может быть рассмотрено в качестве прогностического маркера.

**Ключевые слова:** множественная миелома, моноклональная гаммапатия неуточненного значения, солитарная плазмцитомы, цитокины, прогрессия.

**Введение.** Плазмноклеточные новообразования — это заболевания с пролиферацией клональных ПК, которые продуцируют парапротеин. Они включают в себя ММ, СП, МГНЗ, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), острый плазмобластный лейкоз и некоторые другие парапротеинемии [1].

Множественная миелома (ММ) является одним из наиболее распространенных гематологических злокачественных новообразований, характеризуется инфильтрацией костного моз-

га клональными ПК, секрецией патологического иммуноглобулина в крови и/или моче и присутствием остеолитических повреждений. В своем развитии ММ в большинстве случаев проходит стадию МГНЗ и/или тлеющей миеломы (ТМ). Редкие варианты плазмноклеточных новообразований, такие как СП и экстрамедуллярная плазмцитомы, также часто могут прогрессировать до ММ. В основе патогенеза и прогрессирования лежат сложные механизмы взаимодействия микроокружения, молеку-

лярно-генетических и внеклеточных факторов, к которым относят цитокины и хемокины.

Известные в настоящее время факторы риска ММ — пол, возраст, раса, наличие в анамнезе плазмноклеточных пролифераций, связь с радиоактивным воздействием или химическими агентами (Cancer.Net, 2021), а также международный прогностический индекс (PI) являются адекватными для оценки прогноза заболевания.

Многие механизмы прогрессии и клональной инфильтрации ПК при ММ достаточно хорошо изучены. Известно, что опухолевые ПК способны индуцировать активацию остеокластов. Ингибируя функцию остеобластов, ПК запускают процессы резорбции. Повышенная резорбция костной ткани приводит к образованию литических костных поражений и к высвобождению цитокинов и факторов роста, которые влияют на апоптоз, пролиферацию, ангиогенез и метаболизм клеток [2]. Важную роль в прогрессии заболевания играют и стромальные клетки костного мозга, которые также участвуют в распространении ПК в костном мозге при ММ. В то же время недостаточно изучены процессы, лежащие в основе прогрессии МГНЗ и СП, также неизвестно, какова при этом роль микроокружения костного мозга и различных цитокинов.

В основном МГНЗ является доброкачественным заболеванием с риском прогрессии в различные злокачественные новообразования лимфоидной природы 1 % в год. Время до прогрессии носит индивидуальный характер: в некоторых случаях оно составляет десятилетия (20–35 лет), но у отдельной категории пациентов прогрессия развивается уже в течение года [3]. Поэтому актуальным является изучение биологии данного заболевания и поиск дополнительных прогностических маркеров и факторов риска, играющих роль в более быстром развитии опухолевого процесса.

СП — менее распространенное заболевание, характеризующееся локальной пролиферацией неопластических моноклональных ПК без признаков системного поражения. Диагноз СП подтверждается гистологически. Некоторые из пациентов СП имеют моноклональный белок в сыворотке и/или моче, а также небольшой процент клональных ПК в костном мозге, что связано с высоким риском прогрессирования и предполагает индивидуальный подход к наблюдению. Четких факторов, оказывающих влияние на прогрессию СП, в настоящее время не выделено.

Одним из основных направлений исследований плазмноклеточных новообразований является изучение факторов риска и молекулярных механизмов прогрессии. Цитокины — это полипептиды, которые в норме регулируют баланс между гуморальным и клеточным иммунным ответом. В большинстве случаев они вырабатываются Т- и В-клетками, естественными киллерами (НК), нейтрофилами и макрофагами. Некоторые цитокины, включая интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), обладают провоспалительным действием. При развитии патологических состояний цитокины и факторы роста могут влиять на пролиферацию опухолевых клеток. При ММ цитокины могут стимулировать пролиферацию, дифференцировку и апоптоз опухолевых ПК. Важную роль в прогрессии отводят IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  [4].

**Цель работы** — исследование уровней цитокинов в сыворотке крови пациентов с плазмноклеточными новообразованиями и изучение их взаимосвязи с другими лабораторными показателями.

**Материалы и методы.** В исследование включено 210 первичных пациентов с плазмноклеточными новообразованиями, проходивших обследование и наблюдавшихся в период с октября 2018 г. по январь 2022 г. в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» г. Гомеля.

Выделены три группы исследования: пациенты МГНЗ ( $n = 90$ ), ММ ( $n = 101$ ), СП ( $n = 19$ ). Диагностические критерии для МГНЗ и ММ основаны на конвенции Международной рабочей группы по миеломе. Диагноз СП подтвержден гистологическим методом. В исследование включены пациенты без острой инфекционной патологии на момент постановки диагноза. Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проведены клинико-лабораторные исследования, включая гемограмму, биохимический анализ крови, исследование белков сыворотки крови, иммуноглобулинов и  $\beta$ 2-микроглобулина. Исследование цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови выполнено методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ИФА-БЕСТ (РФ). Проведена аспирационная биопсия и трепанобиопсия костного мозга для цитологического и гистопатологического исследования, включая иммунофенотипическую и иммуногистохимическую оценку клональности. Визуализирующие методы исследо-

вания включали низкодозовое КТ всего тела и диффузионно-взвешенное МРТ всего тела.

В процессе динамического наблюдения пациенты были обследованы, согласно факторам риска М. V. Mateos с соавт. (2021), через 3, 6 и 12 месяцев с выполнением стандартных лабораторных исследований по протоколу ММ [5]. Прогрессирование заболевания у пациентов МГНЗ и СП диагностировалось при выявлении одного из CRAB-критериев (очагов деструктивного поражения, поражения почек, анемического синдрома или гиперкальциемии), а также при выявлении биохимического рецидива, новых очагов деструкций и плазмочитом и/или инфильтрации костного мозга опухолевыми ПК у пациентов ММ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану (25-й и 75-й процентиля). Различия в уровнях анализируемых показателей между группами определяли с использованием критерия Ман-

на – Уитни. Сравнение частот изучаемых признаков выполняли с применением критерия Хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Медиана возраста у пациентов с МГНЗ составила 61,0 год (54,0 и 67,0), у пациентов ММ 65,0 лет (58,0 и 70,0), у пациентов СП 61,0 год (54,0 и 68,0). Среди пациентов в группе МГНЗ преобладали лица женского пола ( $p < 0,05$ ). Клинико-лабораторные показатели пациентов в группах исследования представлены в таблице 1.

Уровни цитокинов были определены у пациентов при первичном осмотре. Профиль цитокинов представлен в таблице 2.

На момент постановки диагноза выявлено превышение содержания IL-8 в сыворотке во всех группах исследования.

При сравнении содержания интерлейкинов между группами обнаружен высокий уровень IL-6 в группе ММ по сравнению с МГНЗ ( $p = 0,022$ ) и высокий уровень IL-2 при СП по сравнению с МГНЗ ( $p = 0,044$ ).

Таблица 1 — Клинико-лабораторные показатели пациентов в группах исследования

Параметр	МГНЗ (n = 90)	ММ (n = 101)	СП (n = 19)
Пол:			
мужчины	54 (34,62 %)	53 (47,32 %)	13 (48,15 %)
женщины	102 (65,38 %)	59 (52,68 %)	14 (51,85 %)
Имунохимический тип:			
IgG	45 (50,00 %)	53 (52,48 %)	5 (26,32 %)
IgA	7 (7,78 %)	18 (17,82 %)	2 (10,53 %)
IgM	6 (6,67 %)	3 (2,97 %)	1 (5,26 %)
легкие цепи иммуноглобулинов ( $\kappa/\lambda$ )	22 (24,44 %)	22 (21,78 %)	5 (26,32 %)
несекретирующий	—	4 (3,96 %)	5 (26,32 %)
сочетание двух иммуноглобулинов	10 (11,11 %)	1 (0,99 %)	1 (5,26 %)
M-градиент $\geq 15$ г/л	16 (11,85 %)	59 (60,82 %)	—
$\beta 2$ -микроглобулин $> 3$ мг/л	65 (45,14 %)	81 (72,32 %)	4 (16 %)
Стадия ММ по ISS:			
I	—	32 (31,7 %)	—
II	—	28 (27,7 %)	—
III	—	41 (40,6 %)	—

Таблица 2 — Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов в зависимости от группы исследования

Цитокин	МГНЗ			ММ			СП		
	Медиана	25 %	75 %	Медиана	25 %	75 %	Медиана	25 %	75 %
IL-2, пг/мл	2,7	1,8	4,2	3,2	2,3	5,1	3,9	2,6	20,5
IL-6, пг/мл	3,7	2,5	6,2	5,4	2,9	10,5	3,4	2,2	7,4
IL-8, пг/мл	14,5	9,0	28,6	13,4	9,2	38,2	12,4	9,0	17,5
TNF, пг/мл	6,1	3,8	9,6	5,5	4,0	11,6	5,2	3,8	55,0
IL-1 $\beta$ , пг/мл	4,6	3,3	6,6	5,6	2,9	8,3	4,3	3,2	5,4

Прогрессия МГНЗ до ММ за период наблюдения зафиксирована в 6,67 % (6) случаев, СП до ММ в 47,37 % (9). Прогрессия ММ определена в 24,75 % (25) случаев.

При анализе цитокинового профиля нами установлено, что в группе пациентов с прогрессией МГНЗ и СП до ММ определялись более высокие уровни IL-1β — 6,9 пг/мл (5,4 и

8,5) и 5,1 пг/мл (4 и 8,1) соответственно, в сравнении с пациентами без прогрессии 4,6 пг/мл (3,3 и 6,6) и 3,2 пг/мл (2,3 и 4,6),  $p = 0,046$  и  $p = 0,074$  соответственно (таблица 3). Эти данные позволяют рассматривать IL-1β как возможный прогностический фактор течения заболевания у пациентов с МГНЗ и СП.

Таблица 3 — Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов в зависимости от прогрессии заболевания

Цитокин	Наличие прогрессии		p
	Нет (n = 84)	Есть (n = 6)	
Моноклональная гаммапатия неуточненного значения			
IL-2, пг/мл	2,7 (1,8 и 4,1)	3,6 (2,8 и 5,1)	0,177
IL-6, пг/мл	3,7 (2,5 и 6,5)	3,5 (1,3 и 4,2)	0,340
IL-8, пг/мл	15,1 (9,4 и 30,3)	7,5 (5,8 и 9)	<b>0,014*</b>
TNF, пг/мл	6,4 (3,8 и 10,8)	4,9 (4,6 и 6)	0,340
IL-1β, пг/мл	4,6 (3,3 и 6,6)	6,9 (5,4 и 8,5)	<b>0,046*</b>
Множественная миелома			
IL-2, пг/мл	2,9 (2,2 и 3,9)	6,1 (3,2 и 35,1)	<b>0,001*</b>
IL-6, пг/мл	4,3 (2,7 и 8,5)	7,4 (6 и 14)	<b>0,006*</b>
IL-8, пг/мл	12,8 (8,8 и 38,7)	14,2 (9,2 и 37,5)	0,671
TNF, пг/мл	4,9 (3,7 и 7,8)	9,4 (6,9 и 62,1)	<b>0,000*</b>
IL-1β, пг/мл	5,5 (2,8 и 8,3)	6,1 (3,5 и 7,7)	0,694
Солитарная плазмоцитома			
IL-2, пг/мл	3,9 (2,3 и 20,5)	3,8 (2,7 и 4,2)	0,870
IL-6, пг/мл	2,9 (2,1 и 13,8)	3,5 (2,7 и 7)	0,596
IL-8, пг/мл	13,1 (11,2 и 17,5)	9,5 (7,8 и 15,9)	0,391
TNF, пг/мл	6,7 (4,4 и 57,8)	4 (3,8 и 9)	0,142
IL-1β, пг/мл	3,2 (2,3 и 4,6)	5,1 (4 и 8,1)	0,074

\* Различия между группами значимы (критерий Манна – Уитни).

Результаты наших исследований согласуются с подобными, представленными в литературе. Так, в работе М. Portier с соавт. (1991) указано, что опухолевые ПК и опухолевое окружение активно продуцируют IL-1β, IL-6, и TNF-α, которые играют существенную роль в перестройке костной ткани [6]. Также клинические исследования показали, что IL-1β способствует трансформации МГНЗ в тлеющую миелому и в симптоматическую форму ММ. По данным J. A. Lust с соавт. (2016), IL-6 играет существенную роль в развитии и прогрессии ММ, так как способствует стимуляции и пролиферации миеломных клеток и их предшественниц, повышение его уровня может быть связано с присутствием большой опухолевой массы и у пациентов с агрессивным течением [7]. Кроме того, показано, что при миеломе IL-1β, который aberrантно экспрес-

сируется опухолевыми ПК, по-видимому, является одним из основных цитокинов, ответственных за паракринную продукцию IL-6 стромальными клетками костного мозга [7]. В нашей работе уровень IL-6 был также значимо выше у пациентов с прогрессией ММ ( $p = 0,006$ ). В то же время не обнаружено значимых различий в содержании IL-6 в сыворотке крови при прогрессии МГНЗ и СП (таблица 3).

При прогрессировании ММ также были значимо больше уровни IL-2 ( $p = 0,001$ ) и TNF-α ( $p = 0,0001$ ), что не наблюдалось у пациентов с прогрессией МГНЗ и СП. IL-2 участвует не только в пролиферации Т-клеток и дифференцировке В-клеток, но и в развитии злокачественных новообразований из В- и Т-клеток. TNFα играет важную роль во взаимодействии между опухолевыми ПК и клетка-



ми стромы костного мозга и участвует в перестройке костной ткани, что согласуется с результатами нашей работы. В нашем исследовании пациенты с прогрессией ММ и множественными поражениями костей скелета имели значимое превышение уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови — 5,7 пг/мл (4,18 и 12,07).

Нами было исследовано содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов ММ в зависимости от стадии по классификации ISS. Так, при анализе уровня TNF- $\alpha$  были обнаружены более высокие показатели у пациентов ММ с прогрессией в стадии ISS III (10,5 пг/мл (8,0 и 57,1) в сравнении с пациентами с прогрессией в стадии ISS I/II (16,5 пг/мл (6,9 и 74,3),  $p = 0,002$ ). Также значимо выше был уровень IL-2 у пациентов ММ с прогрессией в стадии ISS III (6,3 пг/мл (3,2 и 43,4) относительно пациентов с прогрессией в стадии ISS I/II (11 пг/мл (3,2 и 32,3),  $p = 0,005$ ). В группе ММ при сравнении сывороточного содержания интерлейкинов в зависимости от стадии ISS у пациентов ISS III выявлено значимое превышение уровней IL-6 ( $p = 0,034$ ), IL-8 ( $p = 0,019$ ) и IL-1 $\beta$  ( $p = 0,033$ ) по отношению к пациентам ISS II. Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что интерлейкины IL-2, IL-6 и TNF- $\alpha$  являются значимыми факторами, имеющими прогностический потенциал в отношении прогрессии заболевания. Вероятно, этот факт определяет их биологическую роль в пролиферации и стимуляции роста опухолевых клеток при ММ.

Взаимодействие опухолевых ПК и стромальных клеток способствует сверхэкспрессии IL-8. Повышенная продукция IL-8 может приводить к миграции предшественников ПК в область стромы, что сопровождается повышенной секрецией IL-6, и индуцирует активную пролиферацию опухолевых клеток. Мы обнаружили, что содержание IL-8 в сыворотке крови у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями во всех изучаемых группах превышало уровень нормы. Однако в нашей работе не была выявлена взаимосвязь уровня IL-8 с прогрессией заболевания при ММ и СП. Более того, у пациентов МГНЗ с прогрессией сывороточное содержание IL-8 было значимо меньше, чем у пациентов без прогрессии, что требует дополнительного изучения.

При использовании ROC-анализа установлено, что уровни сывороточных интерлейкинов были факторами, значимо связанными с прогрессией заболевания. При МГНЗ наиболее значимыми были IL-2 (AUC 0,778;

$p = 0,024$ ), IL-8 (AUC 0,793;  $p = 0,016$ ), IL-1b (AUC 0,748;  $p = 0,045$ ). При ММ наибольшую значимость продемонстрировал IL-6 (AUC 0,703;  $p = 0,018$ ). Для СП в качестве маркера прогрессии может быть рассмотрен IL-1b (AUC 0,796;  $p = 0,064$ ), который был связан с прогрессией на уровне тенденции.

Определяющими факторами, позволяющими отличить симптоматическую миелому от вялотекущей или тлеющей миеломы, является присутствие одного или нескольких CRAB-критериев (анемия, гиперкальциемия, поражение почек, наличие деструктивного синдрома). В данной работе мы проанализировали уровни цитокинов у пациентов ММ в зависимости от выявленных изменений при прогрессии заболевания. Так, у пациентов ММ с анемическим синдромом (Hb < 100 г/л) обнаружено превышение уровня сывороточного IL-6 в 1,8 раза ( $p = 0,006$ ), у пациентов с гиперкальциемией (>3 ммоль/л) содержание IL-6 в сыворотке крови было в 2,4 раза больше ( $p = 0,021$ ) и уровень IL-2 — в 1,9 раза больше ( $p = 0,017$ ), чем у пациентов с нормальными показателями кальция. Наличие деструктивного синдрома у пациентов ММ сопровождалось некоторым превышением уровня IL-8 — 13,78 пг/мл (9,20 и 39,19), в сравнении с пациентами без деструкций — 11,89 пг/мл (8,41 и 38,16), однако различия были не значимыми. Для пациентов ММ поражение почек с развитием почечной недостаточности является частым и неблагоприятным признаком. В нашей работе обнаружено незначимое превышение уровня IL-8 — 15,39 пг/мл (9,21 и 45,40) и TNF- $\alpha$  — 6,38 пг/мл (4,18 и 18,99) у пациентов ММ с почечной недостаточностью при сопоставлении с пациентами без поражения почек — 11,66 пг/мл (8,81 и 37,82) и 4,78 пг/мл (3,62 и 8,28) соответственно. Возможно, в прогрессии данных поражений играют важную роль другие цитокины и хемокины.

К факторам, связанным с прогрессией плазмоклеточных новообразований, относятся высокий уровень ЛДГ, повышение концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина и ненормальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов. Мы провели исследование уровней цитокинов в зависимости от данных показателей.

В нашей работе у пациентов ММ с высокими значениями ЛДГ (>280 Ед/л) выявлено превышение уровня IL-6 в сыворотке крови в 2,5 раза ( $p = 0,009$ ). У пациентов ММ с концентрацией  $\beta$ 2-микроглобулина более 3 г/л также выявлено увеличение уровня IL-6 в сыворотке крови — в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), что мо-

жет свидетельствовать об участии IL-6 в опухолевой пролиферации. Группа пациентов ММ с ненормальным соотношением легких цепей иммуноглобулинов ( $\kappa/\lambda < 0,1$  и  $> 10$ ) характеризовалась значимым превышением уровней IL-1 $\beta$  в сыворотке крови ( $p = 0,0036$ ), IL-2 ( $p = 0,069$ ) и TNF- $\alpha$  ( $p = 0,043$ ).

При анализе группы пациентов МГНЗ не выявлено значимых различий в уровнях цитокинов в зависимости от наличия изменений концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина, содержания ЛДГ, соотношения легких цепей иммуноглобулинов  $\kappa/\lambda$ .

При обследовании пациентов СП выявлены различия уровня IL-6 в сыворотке крови в зависимости от концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина у пациентов с прогрессией. При концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина более 3 г/л содержание IL-6 в сыворотке крови было значимо больше ( $p = 0,02$ ), что, возможно, отражает активность процесса уже на начальной стадии выявления опухоли.

Также было проведено сопоставление уровней изучаемых цитокинов с показателем воспалительного цитокина — С-реактивного белка (СРБ). СРБ — белок, секретируемый в повышенных количествах гепатоцитами в ответ на продукцию опухолевых цитокинов. Известно, что он участвует в активации опухолевых ПК. В нашем исследовании выявлена значимая прямая корреляция средней силы у пациентов ММ между содержанием СРБ и уровнем в сыворотке крови IL-6 ( $R_s 0,65$ ,  $p < 0,001$ ), IL-1 $\beta$  ( $R_s 0,23$ ,  $p = 0,044$ ) и TNF- $\alpha$  ( $R_s 0,20$ ,  $p = 0,049$ ), у пациентов МГНЗ с уровнем в сыворотке крови IL-6 ( $R_s 0,50$ ,  $p < 0,001$ ), IL-8 ( $R_s 0,27$ ,  $p = 0,010$ ) и TNF- $\alpha$  ( $R_s 0,37$ ,  $p < 0,001$ ), у пациентов СП с уровнем IL-6 в сыворотке крови ( $R_s 0,52$ ,  $p = 0,024$ ). Выявлена положительная корреляция между уровнем СРБ в сыворотке крови и наличием деструктивного синдрома ( $p < 0,001$ ). Следуя этому, можно предположить, что СРБ, как и изучаемые цитокины, может быть связан с опухолевой пролиферацией.

#### Список цитированных источников

1. Boccadoro, M. Plasma cell dyscrasias: classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis / M. Boccadoro, A. Pileri // *Baillieres. Clin. Haematol.* — 1995. — Vol. 8, № 4. — P. 705–719.
2. Mansour, A. Emerging Roles of Osteoclasts in the Modulation of Bone Microenvironment and Immune Suppression in Multiple Myeloma / A. Mansour, A. Wakkach, C. Blin-Wakkach // *Front. Immunol.* — 2017. — Vol. 8. — P. 954.
3. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance / R. A. Kyle [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354, № 13. — P. 1362–1369.
4. Inflammatory markers and development of symptom burden in patients with multiple myeloma during autologous stem cell transplantation / X. S. Wang [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2014. — Vol. 20, № 5. — P. 1366–1374.

**Заключение.** Наше исследование подтвердило существенную роль цитокинов в качестве прогностических маркеров в прогрессировании плазмоклеточных заболеваний. Мы наблюдали значимое превышение уровней IL-2, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  при прогрессии ММ, МГНЗ и СП в сравнении с пациентами без таковой, что может отражать высокую активность опухолевого процесса.

Выявлено значимое превышение уровня IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  у пациентов ММ в стадии ISS III в сравнении с пациентами ISS II. Кроме того, IL-6 был повышен у пациентов с анемическим синдромом, гиперкальциемией и высокими показателями ЛДГ. Из этого следует, что данный цитокин имеет важное значение в прогнозировании развития опухолевого процесса и прогрессии ММ.

Группа пациентов ММ с ненормальным соотношением легких цепей иммуноглобулинов  $\kappa/\lambda$  не отличалась значимым превышением уровней IL-1 $\beta$ , IL-2 и TNF- $\alpha$ .

По результатам нашего исследования определена взаимосвязь IL-8 с литическими поражениями костей и поражением почек у пациентов с ММ, а также с прогрессией заболевания у пациентов МГНЗ.

Выявлена значимая прямая корреляция средней силы у пациентов ММ между содержанием СРБ и уровнем IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , у пациентов МГНЗ с уровнем IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , у пациентов СП с уровнем IL-6. Выявлена положительная корреляция между уровнем СРБ в сыворотке крови и наличием деструктивного синдрома.

Таким образом, из результатов нашей работы следует, что данные цитокины играют важную роль в патологическом процессе при плазмоклеточных новообразованиях и могут быть использованы как маркеры прогрессии заболевания. Определение уровня IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  в сыворотке крови на этапе первичной диагностики поможет выявить пациентов высокой группы риска для более тщательного наблюдения.

5. Mateos, M. V. High-risk multiple myeloma: how to treat at diagnosis and relapse? / M.-V. Mateos, B. P. Martnez, V. Gonzlez-Calle // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr. — 2021. — Vol. 2021, № 1. — P. 30–36.
6. In vivo interleukin 6 gene expression in the tumoral environment in multiple myeloma / M. Portier [et al.] // Eur. J. Immunol. — 1991. — Vol. 21, № 7. — P. 1759–1762.
7. Reduction in C-reactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma / J. A. Lust [et al.] // Am. J. Hematol. — 2016. — Vol. 91, № 6. — P. 571–574.

## Serum cytokine levels in plasma cell neoplasms

*Kozich Zh. M.<sup>1</sup>, Martinkov V. N.<sup>1</sup>, Pugacheva J. N.<sup>1</sup>, Korotaeva L. E.<sup>1</sup>,  
Blizin D. A.<sup>1</sup>, Klimkovich N. N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*State Institution “Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology”,  
Gomel, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*State Educational Institution “Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education”,  
Minsk, Republic of Belarus*

One of the main areas of research of plasma cell dyscrasias is the study of risk factors and molecular progression mechanisms. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a benign disease with a risk of progression in various lymphoproliferative diseases 1 % per year. Time to progression of the MGUS is individual and can vary from year to decades. Clear markers of the progression of the MGUS are not currently identified. The processes underlying the progression of solitary plasmacytoma (SP) are also not sufficiently studied. Therefore, the study of the biology of these diseases and the search for additional prognostic markers and risk factors is relevant.

Cytokines play an important role in the formation and regulation of an immune response, are able to stimulate proliferation, differentiation and apoptosis of tumor plasma cells (PC), which determines the prospect of their study in the progression of plasma cell dyscrasias.

The aim of the work was to study the levels of cytokines in blood serum patients with plasma cell dyscrasias and the study of their relationship with other laboratory indicators.

**Materials and Methods:** Cytokines levels were studied in patients with plasma cell dyscrasias (MGUS ( $n = 90$ ), MM ( $n = 101$ ), SP ( $n = 19$ )).

**Results:** We observe a significant excess of the levels of IL2, IL6, TNF- $\alpha$  with progression of MM in comparison MGUS and SP.

A significant excess of the level of IL6 was revealed in MM patients at the stages of ISS II and ISS III and in patients with high levels of LDH, anemic syndrome, hypercalcemia.

An excess of IL8 levels was found in MM patients with bone lesions and kidney damage, as in MGUS with disease progression.

We have revealed a significant excess of the levels of IL1, IL2, TNF- $\alpha$  in MM with  $\kappa/\lambda$ . A significant correlation was revealed in MM patients by levels of IL1, IL6, L8 TNF- $\alpha$ , MGUS — IL6, L8, TNF- $\alpha$ , SP- IL6.

**Conclusion:** Thus, we have shown that these cytokines are associated with the process activity in plasma cell dyscrasias.

**Keywords:** multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, solitary plasmacytoma, cytokines, progression.

*Поступила 27.06.2022*