

## ЦИТОКИНЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

(Обзор литературы)

Павлова А.А., Павлова И.Е., Бессмельцев С.С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение*

*«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»*

*191024, Россия, г. Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д.16*

*e-mail: [nas-pavlova@yandex.ru](mailto:nas-pavlova@yandex.ru); [dr\\_pavlova\\_irina@mail.ru](mailto:dr_pavlova_irina@mail.ru)*

**Резюме:** В обзоре приведена структура и классификация цитокинов, характеристика их биологической активности. Показано, что цитокины являются медиаторами сложных взаимоотношений между иммунной системой организма и растущей опухолью. Приведены характеристики экспрессии генов цитокинов; представлена высокая степень полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов. Подробно рассмотрена роль цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-6, IL-10, IL-11 и TNF- $\alpha$ ) в развитии злокачественного заболевания системы крови – множественной миеломы, а также участие цитокинов в процессах деструкции костной ткани, которые наблюдаются у значительного числа больных этим тяжелым недугом.

**Ключевые слова:** цитокины, генетический полиморфизм, множественная миелома, одиночные нуклеотидные полиморфные варианты

## ROLE OF CYTOKINES IN MULTIPLE MYELOMA PATHOGENESIS

(Literature Review)

Pavlova A.A., Pavlova I.E., Bessmeltsev S.S.

*Russian Institute of Hematology and Transfusion,*

*191024, Russian Federation, Saint-Petersburg, 2 Sovetskaya str., 16*

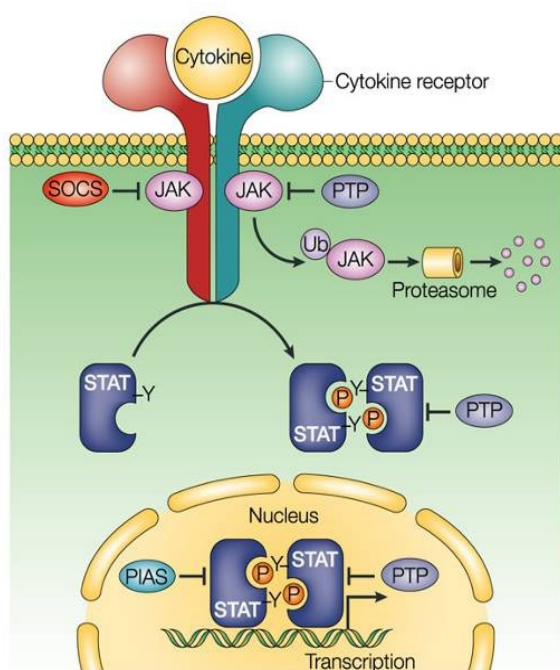
*e-mail: [nas-pavlova@yandex.ru](mailto:nas-pavlova@yandex.ru); [dr\\_pavlova\\_irina@mail.ru](mailto:dr_pavlova_irina@mail.ru)*

**Abstract:** The review shows structure, classification and cytokine biological activities. We describe that cytokines act as mediators forming complex interactions between the immune system and growing tumor. We summarize high polymorphism of cytokines and their receptors as well as characteristics of their gene expression. In this article we examine the role of major cytokines (e.g. IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-6, IL-10, IL-11 and TNF- $\alpha$ ) in the development of multiple myeloma – type of cancer formed by malignant blood cells - and observe cytokines involved in processes of bone destruction which are common for patients with this type of cancer.

**Keywords:** cytokines, genetic polymorphism, multiple myeloma, single nucleotide polymorphisms

### Цитокины, их основные свойства, структура, классификация

Цитокины – специфические белки с молекулярной массой от 8 до 80 КДа. Впервые термин «цитокины» был предложен группой ученых в 1974 г. [1]. Считалось, что они вырабатываются клетками иммунной системы и являются ее регуляторами [2, 3]. В настоящее время, полагают, что цитокины - это белково-пептидные информационные молекулы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных взаимодействий всех звеньев иммунной системы, а также межсистемные взаимодействия. Они определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз [4-9]. Эти функции осуществляются за счет их взаимодействия с комплементарными рецепторами на поверхности клеток, при этом происходит передача сигнала в ядро через элементы внутриклеточной трансдукции по пути JAK-STAT (Рис.1) или Ras-MAP и последующая активация соответствующих генов.



**Рис. 1. Передача сигнала от цитокинов по пути JAK-STAT.** Рецептор цитокина после связывания с лигандом активирует цитоплазматическую JAK-киназу, у которой есть тирозинкиназные активные центры, которая фосфорилирует рецептор и различные цитоплазматические белки (STP, осуществляющие дальнейшую передачу сигнала), а так же факторы транскрипции (переносчики сигнала и активаторы транскрипции (STAT). Эти белки имеют SH2-домен, узнающий остатки фосфотирозина, за счет которого они ассоциируют с фосфорилированным цитокиновым рецептором. Затем STAT образуют димеры (гетеро- и гомодимеры) и после транслокации в ядро, димер в качестве фактора транскрипции связывается с промотором инициируемого гена и индуцирует его транскрипцию [29,30].

Nature Reviews | Immunology

Основными функциями цитокинов являются следующие: регуляция иммунного ответа, гемопоэза, воспалительных процессов; регуляция эмбриогенеза (закладка и развитие

органов, в том числе органов иммунной системы); регуляция процессов регенерации для восстановления поврежденных тканей, а также, участие в ангиогенезе, апоптозе и хемотаксисе [2, 10, 11]. Цитокины способны проявлять биологическую активность как дистантно после секреции клеткой-продуцентом (местно и системно), так и при межклеточном контакте, будучи биологически активными, в виде мембранной формы. Этим система цитокинов отличается от молекул адгезии, выполняющих более узкие функции только при непосредственном контакте клеток. В совокупности они образуют каскад с многофункциональным действием [11, 12, 13].

Цитокины могут быть объединены в самостоятельную систему регуляции за счет того, что они являются белками или полипептидами, часто гликозилированными (биологически активные молекулы цитокинов могут состоять из одной и более субъединиц, как одинаковых, так и разных), не имеют антигенной специфичности биологического действия [14]. Они влияют на клетки, принимающие участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, но влияя на Т- и В- лимфоциты могут стимулировать индуцированные антигенами процессы в иммунной системе. Установлено, что цитокины имеют три варианта экспрессии генов – стадиспецифический (на определенных стадиях эмбриогенеза); конститутивный (для регуляции ряда нормальных физиологических функций) и индуцибельный (характерен для большинства). Цитокины синтезируются в короткий срок в ответ на стимуляцию (синтез прекращается за счет механизмов регуляции, включая повышенную нестабильность РНК, существования обратных связей, опосредуемых простагландинами, кортикостероидными гормонами и другими факторами). Один и тот же цитокин может продуцироваться различными по гистогенетическому происхождению типами клеток организма. Они могут быть ассоциированы с мембранами синтезирующих их клеток, проявляя свою биологическую активность при межклеточном контакте. Цитокины обладают плеiotропностью биологического действия, т.е. один и тот же цитокин может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней. Для цитокинов характерна взаимозаменяемость биологического действия, несколько разных цитокинов могут вызывать один и тот же биологический эффект или обладать схожей активностью (индуцируют или подавляют синтез самих себя, других цитокинов и их рецепторов). В ответ на стимулирующий сигнал происходит синтез нескольких цитокинов одновременно, участвующих в формировании цитокиновой сети. Цитокины могут влиять на пролиферацию, дифференцировку и активность клеток-мишеней, действуя на клетки аутокринно, паракринно и эндокринно [14].

В настоящее время к цитокинам относят около 200 молекул, причем для некоторых уже получены генно-инженерные аналоги [15, 16, 17]. В отсутствие единой системы классификации, цитокины могут разделяться по их биохимическим и биологическим свойствам, а также по типам рецепторов, посредством которых цитокины осуществляют свои биологические функции [18, 19].

Действие цитокинов на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами, которые представляют собой трансмембранные гликопротеины, состоящие более чем из одной субъединицы и имеющие несколько типов центров связывания (отдельные цитокины могут использовать общие субъединицы рецепторов, которые в свою очередь, могут быть в растворимой форме, сохраняя способность связывать лиганды) [20, 21]. Цитокиновые рецепторы не обладают тирозинкиназной активностью (за исключением рецепторов I класса, которым присуща слабая тирозинкиназная активность, например IL-2 $\beta$ , IL-3, IL-4, GM-CSF, G-CSF рецепторы) [22]. Кроме того, существуют общие групповые рецепторы, способствующие устранению избытка цитокинов в очаге поражения [23, 24]. На основании сходства внеклеточных лигандсвязывающих доменов и трехмерной структуры выделяют несколько типов рецепторов цитокинов [21, 25]. Анализ строения этих рецепторов показал, что также как и сами цитокины эти молекулы могут быть разделены на несколько классов/типов согласно сходству аминокислотных последовательностей и особенностям организации внеклеточных доменов. Многие рецепторы цитокинов состоят из 2-3 субъединиц, кодируемых разными генами и экспрессируемых независимо. При этом для формирования высокоаффинного рецептора требуется одновременное взаимодействие всех субъединиц [14].

Наиболее крупное семейство рецепторов – гемопоэтиновые рецепторы (класс I) – характеризуется наличием от 2 до 7 внеклеточных участков с гомологичной последовательностью длиной примерно в 200 аминокислотных остатков, наличием 4 цистеинов и последовательности аминокислот Trp-Ser-X-Trp-Ser (WSXWS) [14]. К данному типу относятся рецепторы к IL-2 – IL-7, IL-9 – IL-13, IL-15, IL-21, IL-23, IL-27, G-CSF, GM-CSF), а также рецепторы гормона роста и пролактина (гуморальных факторов), действующих преимущественно вне иммунной системы [25]. Семейство рецепторов интерферона – класс II – состоят из 1-2 внеклеточных домена, содержат 4 цистеина и объединяет рецепторы к интерферонам (INF- $\alpha$ , INF- $\beta$ , INF- $\gamma$ ), а также рецепторы к IL-10, IL-20 и IL-22 [14]. Цитокиновые рецепторы третьего семейства – рецепторы к TNF (фактора некрозов опухоли) – содержат цистеин-богатый внеклеточный домен, три

рецептора объединяются в гомотример для взаимодействия с тримером TNF [14]. К этому семейству относят TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  (лимфотоксин) и ряд родственных цитокинов, в том числе NGF (фактор роста нервов) и рецептор к лимфотоксину- $\beta$  [26]. Выделяют также семейство рецепторов интерлейкина-1 (класс IV), которые состоят из 3 внеклеточных доменов и их внутриклеточная часть имеет сходство в строении и механизмах передачи сигнала с Toll рецепторами. К этому классу относят рецепторы IL-1 и IL-18 [14, 25]. Иммуноглобулиновое суперсемейство рецепторов (класс V) – содержат 5 внеклеточных доменов и сходны по строению с рецепторами иммунной системы (антигенами, молекулами клеточной адгезии и некоторыми цитокинами). Иммуноглобулиновые домены содержат от 70 до 110 аминокислотных участков, к этому суперсемейству относятся рецепторы к IL-6, M-CSF, C-kit, flt-3 [27]. Хемокиновые рецепторы (класс VI) имеют 7 трансмембранных спиралей, связанных с G-белком. В настоящее время описано 19 хемокиновых рецепторов, к ним относятся рецептор к IL-8, CXCR1-CXCR7 и CCR1-CCR11 [28].

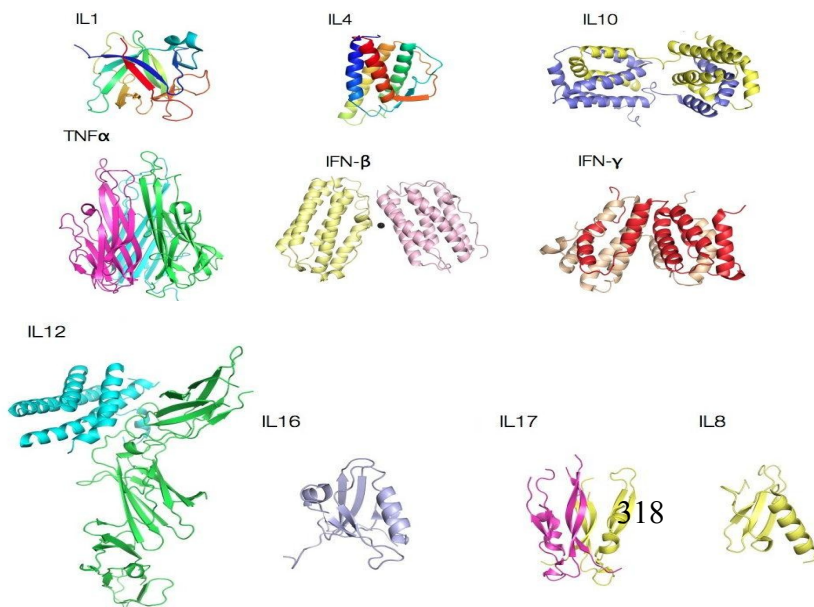
Цитокины действуют на клетки разными путями - аутокринно, т.е. секретируемый цитокин действует на саму секретирующую клетку (например, IL-1, IL-6 IL-18, TNF- $\alpha$  являются аутокринными активирующими факторами для моноцитов/макрофагов). Такие цитокины, как фактор роста фибробластов (FGF), или предшественники IL-1, могут действовать интракринно (т.е. внутри клетки-продуцента); они не секретируются и не нуждаются в поверхностных рецепторах, опосредующих их активность, а остаются внутри клетки и действуют в качестве посредников, регулируя ее функции. Паракринно цитокины оказывают воздействие на близкорасположенные клетки и ткани, например, IL-1, IL-6, IL-12 и IL-18, TNF- $\alpha$ , продуцируемые макрофагами, активируют Т-хелперы (Th0). Эндокринно цитокины действуют на расстоянии от клеток-продуцентов: IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , могут оказывать дистантное иммунорегуляторное действие: пирогенный эффект, индукцию выработки белков острой фазы гепатоцитами [31, 32, 33, 34, 35, 36]. Образование и высвобождение цитокинов – краткосрочный процесс, поскольку кодирующая цитокины мРНК нестабильна, что в сочетании с краткосрочностью транскрипции генов цитокинов приводит к краткосрочности их биосинтеза [37].

В настоящее время цитокины классифицируются как по структурным особенностям, их функциям и биологическому действию, так и по характеру трехмерной структуры. Например, по функциональной активности цитокины разделяют на колониестимулирующие факторы (CSFs), хемокины, трансформирующие ростовые факторы (IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ ), фактор некроза опухолей (TNF). По кинетической или

функциональной роли в воспалительных реакциях - ранние (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и поздние (IL-3, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ ), врожденные (TNF, IL-4, IL-6, IL-12, IL-18, CCL4/RANTES,) и адаптивные (IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-13, IL-5, IL-10), провоспалительные (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительные (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ ) [38, 39, 40]. Еще цитокины могут быть отнесены к различным группам в зависимости от того, какие клетки иммунной системы их синтезируют (моноциты - монокины, лимфоциты - лимфокины) и интерлейкины со сложившимися в порядке открытия номерами (IL-1 – IL-37) [4, 14].

Существует деление цитокинов в зависимости от типа Т-лимфоцитов, которые их синтезируют во время иммунного ответа – «цитокиновые профайлы» - Th1 (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), Th17 (IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) [41]. Также цитокины классифицируются по третичной структуре белка, что более точно отражает эволюционное происхождение молекул у высших млекопитающих и внутригрупповое сходство по конформации и аминокислотной последовательности специфических клеточных цитокиновых рецепторов [42]. Например, суперсемья рецептора TNF/TNF содержит иммунорегуляторные цитокины, включая TNF- $\alpha$ , лимфотоксины и клеточные лиганды, такие как CD40L, которые опосредуют активацию В- и Т- клеток и FasL (CD95), участвующий в процессе апоптоза [26]. Точно так же, суперсемья рецептора IL-1/IL-1 содержит цитокины, такие как IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , антагонист IL1-рецептора (IL-1Ra), IL-18 и IL-33, которые опосредуют физиологические и защитные функции организма. Эта суперсемья включает Toll-подобные рецепторы, которые играют важную роль в ранних врожденных реакциях иммунного ответа [43].

В зависимости от пространственной структуры цитокины делят на 4 класса (Рис. 2). Первый класс включает молекулы, несущие 4 антипараллельные короткие (15 аминокислот) спирали (IL-2, IL-5, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, GM-CSF, M-CSF, IFN- $\gamma$ ) и



**Рис.2.**  
**Пространственная**  
**структура цитокинов**  
(www.unipv.edu).

молекулы, содержащие 4 антипараллельные длинные (более 25 аминокислот) спирали (IL-6, IL-10, IL-11, G-CSF, INF- $\alpha$ , INF- $\beta$ ).

Второй класс включает цитокины, молекулы которых несут длинные вытянутые цепи: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ . Третий класс представлен молекулами с короткими  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепями (EGF, IL-8 и другие хемокины), а четвертый - молекулами, имеющими мозаичное строение (IL-12, фактор роста глиальных клеток) [14, 44].

Несмотря на такую широкую классификацию, тем не менее, спектры биологических активностей цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином [45].

Нормальная работа цитокиновой сети во многом базируется на механизмах, лежащих в основе регуляции экспрессии генов цитокинов [12]. Большинство цитокинов не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа. Их синтез начинается в ответ на проникновение в организм патогенов, антигенное раздражение или повреждение тканей через короткий промежуток времени. Одними из наиболее сильных индукторов синтеза провоспалительных цитокинов служат патоген-ассоциированные молекулярные структуры. Для запуска синтеза Т-клеточных цитокинов требуется активация клеток специфическим антигеном с участием Т-клеточного антигенного рецептора спектр детектируемых мРНК цитокинов узок и уровень экспрессии соответствующих генов невысок. При повреждении тканей, воспалении, образовании опухоли и во многих других физиологических и патологических ситуациях спектр экспрессирующихся генов цитокинов, обладающих как местной, так и дистантной активностью, значительно расширяется, а уровень экспрессии генов, обладающих базальной активностью, многократно возрастает [12, 46]. Действие цитокинов инициируется в результате их взаимодействия со специфическими клеточными рецепторными комплексами на поверхностях клеток-мишеней. Их количество для разных медиаторов значительно варьирует (от сотен до сотен тысяч) [47]. Эти комплексы связывают лиганды с цитокинами с высокой аффинностью (некоторые цитокины могут использовать общие субъединицы рецепторов) [48, 49]. Сигналы этих комплексов могут регулировать экспрессию данного цитокина и его рецептора и синтез целого спектра медиаторов и поверхностных рецепторов. Синтез прекращается в результате действия отрицательных обратных связей, опосредуемых простагландинами, кортикостероидными гормонами и другими факторами, а также за счет механизмов саморегуляции. В основе «выключения» синтеза лежат, как правило, события, ведущие к блокаде транскрипции и/или сокращению времени жизни мРНК [12]. Двумя важными характеристиками

экспрессии генов цитокинов являются - тканеспецифичность и зависимость от активации клеточных сигнальных путей. Значительная часть цитокинов производится практически только одним типом клеток, но есть цитокины, гены которых эффективно экспрессируются в клетках нескольких типов. Например, IL-2 в основном синтезируются Т-лимфоцитами, а эозинофилы синтезируют лишь незначительное количество [50, 51, 52, 53, 54].

Вторая важная характеристика экспрессии генов цитокинов – ее регуляция с участием сигнальных путей. Каскад внутриклеточных сигнальных реакций, следующий за взаимодействием определённых лигандов с их рецепторами на поверхности лимфоцита, завершается формированием комплексов регуляторных районов генов цитокинов с конститутивными и/или индуцибельными транскрипционными факторами. Это в свою очередь приводит к инициации или ингибированию экспрессии генов [12, 55].

Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе. А также дает представление о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов, что важно при дифференциальной диагностике некоторых инфекционных и иммунопатологических процессов и о стадии развития ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний [56, 57, 58, 59]. Уровни цитокинов в сыворотке или других биологических жидкостях отражают текущее состояние работы иммунной системы *in vivo*. Индуцированный синтез цитокинов отражает потенциальную, резервную способность клеток отвечать на антигенный стимул. Сниженная индуцированная продукция цитокинов *in vitro* может служить одним из признаков иммунодефицитного состояния [60].

Цитокины принадлежат к короткодистантным клеточным регуляторам с коротким сроком жизни во внеклеточной среде. Наличие системы естественных агонистов и антагонистов, слабая устойчивость белковых макромолекул к воздействию эндогенных протеаз и низкая концентрация в биологических жидкостях на пределе порога чувствительности современных методов детекции обуславливают чрезвычайную вариабельность концентрации цитокинов в биологических жидкостях.

Гены цитокинов и их рецепторов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма. Количество участков этого полиморфизма в одном гене может достигать нескольких десятков и располагаться они могут в кодирующих экзонах, интронах и в промоторных регуляторных зонах [61]. Одиночные нуклеотидные полиморфные варианты (SNP- single nucleotide polymorphism) в промоторной области гена могут влиять на



скорость секреции цитокина, а также на его биологическую активность. Поэтому на современном этапе развития знаний о системе цитокинов представляется перспективным использовать данные о том, что базовый уровень продукции цитокинов во многом зависит от аллельного варианта регуляторных участков промоторных зон соответствующих генов и является конституционально присущим и относительно стабильным у каждого человека на протяжении его жизни [62].

### **Роль цитокинов в развитии множественной миеломы**

Исследования последнего пятидесятилетия показали, что цитокины являются медиаторами сложных взаимоотношений между иммунной системой организма и растущей опухолью. С одной стороны, цитокины принимают участие в активации противоопухолевой защиты, направленной на лизис злокачественных клеток, с другой стороны, цитокины синтезируются опухолевыми клетками и способствуют прогрессии и метастазированию опухолей. С точки зрения концепции иммуноредактирования опухолей иммунной системой [63] цитокины могут являться медиаторами всех многообразных проявлений этого процесса.

Множественная миелома (ММ) – одна из наиболее хорошо изученных злокачественных неоплазий, характеризующихся клональной экспансией малигнизированных плазматических клеток, продуцирующих аномальные иммуноглобулины или их фрагменты [64, 65]. Заболевание относится к группе парпротеинемических гемобластозов и рассматривается как системная В-клеточная опухоль низкой степени злокачественности с сохраненной способностью к дифференциации от В-лимфоцита предшественника до анаплазированной плазматической клетки, секретирующей один тип иммуноглобулина [66]. ММ широко распространена, причем в последние 20 лет отмечается рост числа больных [67]. Она составляет около 10% среди всех гемобластозов [68] и в основном развивается у лиц старше 60 лет, однако, в последние годы наблюдается «омоложение» заболевания [67]. Этиология ММ не установлена, заболевание отличается вариабельностью клинических проявлений, форм и вариантов течения, что, несомненно, создает трудности в выборе тактики лечения. К известным факторам риска, которые могут влиять на развитие ММ, относят: возраст – наиболее часто болеют люди старшего возраста, а доля лиц до 40 лет не превышает 2-3%; пол – мужчины болеют чаще; раса – в два раза чаще ММ выявляется у афроамериканцев [69]; воздействие радиации – для небольшого числа заболевших [70]; семейный анамнез – наблюдались семейные случаи множественной миеломы [71].

Нарушения иммунной системы играют важную роль в процессе созревания и дифференцировки опухолевого клона при развитии множественной миеломы. В частности, в патогенезе этого заболевания принимают участие различные цитокины, например IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11, TNF- $\alpha$  и лимфотоксин- $\alpha$  [72, 73, 74]. С одной стороны, опухолевые плазматические клетки способны самостоятельно продуцировать цитокины [45], с другой - рост опухолевого клона регулируется цитокинами, которые условно можно разделить на индуцирующие (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-3) и ингибирующие пролиферацию опухолевых клеток (IL-2, IL-4) [75, 76]. Злокачественные клетки, взаимодействуя со стромальными клетками костного мозга, стимулируют секрецию цитокинов, которые снижают эффективность лекарственных препаратов и способствуют выживанию и росту клеток миеломы [77, 78].

Одним из основных цитокинов, стимулирующих пролиферацию опухолевых плазматических клеток при ММ является IL-6. Он служит главным стимулятором роста миеломных клеток и клеток-предшественников опухолевого клона за счет подавления FAS-индуцированного апоптоза, путем ингибирования JNK/SAPK [79]. Кроме того, IL-6 предотвращает дексаметазон-индуцированную гибель опухолевых клеток. В исследованиях *in vitro* была показана зависимость пролиферативной активности различных линий плазматических клеток от добавления экзогенного IL-6 [80, 81]. Установлена коррелятивная связь между уровнем IL-6, пролиферацией плазматических клеток и тяжестью течения заболевания [80, 82]. По данным, опубликованным в литературе, экспрессия гена IL-6 повышается при прогрессировании ММ и снижается после достижения ремиссии. IL-6, являясь наряду с IL-1 и TNF- $\alpha$ , остеокласт-активирующим фактором, играет весьма важную роль в развитии костной болезни [83], которая часто наблюдается при множественной миеломе.

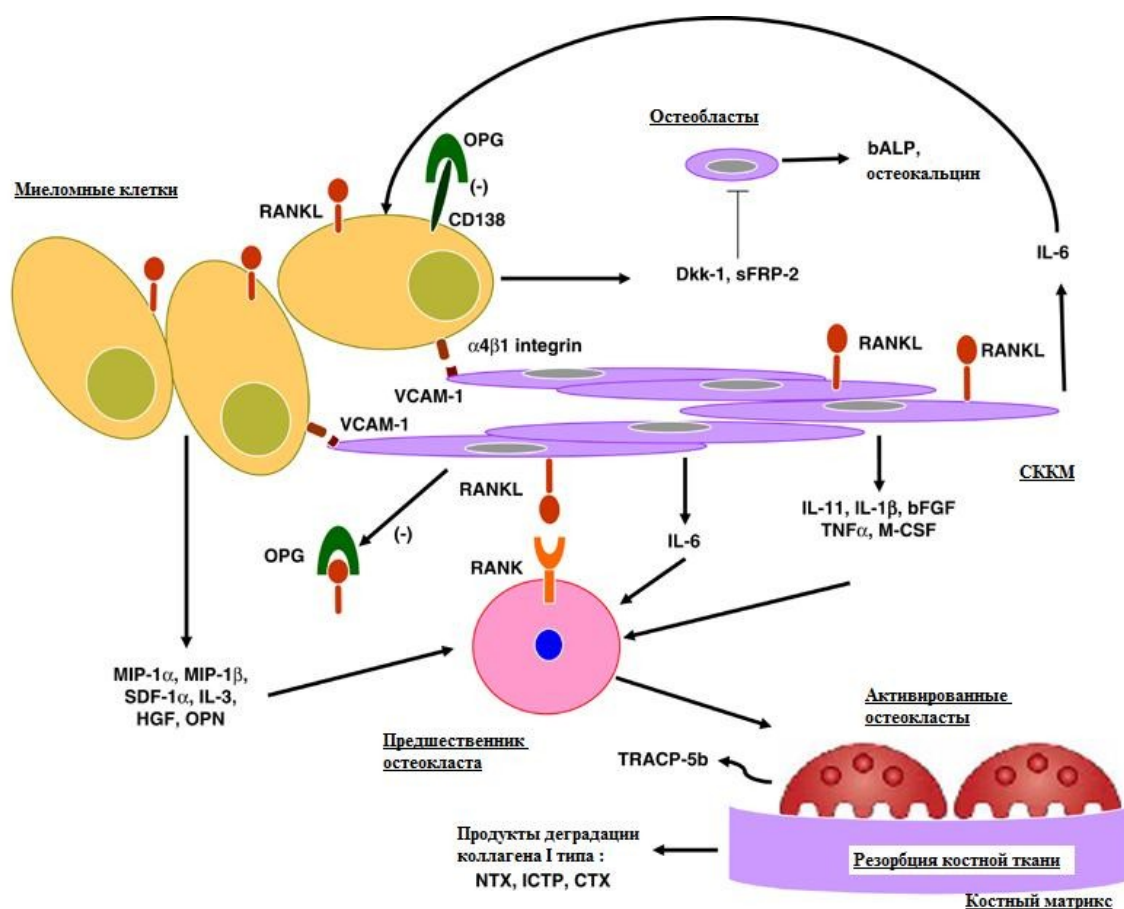
Вторым ключевым цитокином в патогенезе ММ является IL-1 $\beta$ , который синтезируется миеломными клетками и играет ведущую роль в процессах межклеточного взаимодействия, стимулируя продукцию молекул межклеточной, эндотелиально-лейкоцитарной и васкулярно-клеточной адгезий, а также активирует продукцию IL-6. Повышенная продукция IL-1 $\beta$  влияет на диссеминацию опухолевых клеток при ММ [84, 85]. IL-1 $\beta$  может стимулировать пролиферацию опухолевых плазматических клеток без участия других ростовых факторов [86, 87], а также индуцировать IL-6-зависимую пролиферацию плазматических клеток [88].

В развитие опухолевого процесса при ММ вовлечен целый ряд и других цитокинов. Так инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) активирует фосфатидилинозитол-3-киназу

РІЗК, которая в свою очередь, ингибирует апоптоз опухолевых клеток [78], IL-10 индуцирует продукцию онкостатина М и рецептора IL-11, что приводит к клеточному росту опухолевых плазматических клеток [89].

Множественная миелома в преобладающем большинстве случаев сопровождается поражением костей скелета и нарушением минерального обмена. Обычно поражение костной ткани подразделяются на литические, склеротические и смешанные – в соответствии с рентгенологической картиной очага поражения. Патофизиологический механизм разрушения костной ткани обусловлен усилением остеокластогенеза и костной резорбции. Как известно, кость формируется клетками мезенхимального происхождения – остеобластами, создающими органический матрикс костной ткани, который затем минерализуется. Резорбция костной ткани осуществляется остеокластами, формирующимися из гемопоэтических стволовых клеток. Остеокласты образуются из клеток-предшественников в линии дифференцировки моноцит-макрофаг с образованием неактивных остеокластов. Вырабатываемые цитокины и системные гормоны регулируют образование и активность остеокластов, а активированные остеокласты, в свою очередь, осуществляют резорбцию костной ткани и затем подвергаются апоптозу [90]. В увеличении активности остеокластов участвует ряд остеокластогенных факторов, таких как IL-1, IL-6, макрофагальный воспалительный протеин-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) и RANKL - мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; также обозначается TNFSF11 - Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11) [83]. Существенное влияние на процесс деструкций в костях оказывают цитокины TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-3. IL-1 является сильным стимулирующим агентом в формировании остеокластов, однако, клетки миеломы продуцируют его в очень незначительных количествах. IL-6 представляет собой фактор роста, он стимулирует формирование остеокластов и способен усиливать эффект, связанных с паратиреоидным гормоном пептидов, при образовании остеокластов *in vivo* [83, 91]. MIP-1 $\alpha$  также является одним из регуляторов деструкции костей при миеломе [92]. Установлено, что MIP-1 $\alpha$  – это сильный стимулятор формирования остеокластов *in vitro* вне зависимости от RANKL [83, 87]. Он усиливает как RANKL-стимулируемое, так и IL-6-стимулируемое образование остеокластов [93, 94]. MIP-1 $\alpha$  продуцируется клетками миеломы, примерно, у 70 % больных. Микроанализ ДНК клеток миеломы показал, что экспрессия гена MIP-1 $\alpha$  заметно увеличена и коррелирует с патологическим процессом в костной ткани. MIP-1 $\alpha$  усиливает адгезивное взаимодействие между клетками миеломы и стромальными клетками, регулируя выделения  $\beta$ 1-интегрин опухолевыми клетками, повышающего

выработку IL-6 и RANKL, что в свою очередь усиливает костную деструкцию [95, 96, 97]. Система RANKL/OPG является основным фактором при развитии патологических изменений костной ткани при миеломе (Рис. 3) [98, 99, 100].



**Рис.3. RANKL/OPG в развитии патологических изменений костной ткани при множественной миеломе [100].**

Три белка, относящиеся к семейству фактора некроза опухоли (TNF) – RANK (активатор рецептора ядерного фактора κ-B), RANKL (лиганд) и OPG (остеопротегерин) образуют сигнальный путь и отвечают за остеокластогенез, костную резорбцию и нормальное ремоделирование костной ткани. Рецептор RANK экспрессируется остеокластами костного матрикса, а RANKL и OPG - остеобластами [72, 101]. RANKL действует на поверхности остеобластов и стромальных клеток и выделяется активированными Т-клетками. Большинство остеотропных факторов, таких как

паратиреоидный гормон, 1,25-дигидрокси витамин D3 и простагландины, стимулируют формирование остеокластов, увеличивая выделение RANKL стромальными клетками костного мозга и остеобластами, а не посредством прямого воздействия на клетки-предшественники остеокластов [90, 102]. RANKL соединяется с RANK на клетках-предшественниках остеокластов, активизированные рецепторы RANK через систему сигнальных путей TRAF, включают ряд ядерных факторов, в первую очередь, транскрипционный фактор NFκB. В результате происходит созревание и выживание остеокластов, которые запускают процесс костной резорбции посредством вовлечения ядерного фактора κ-B и JunN-концевой киназы. В норме третий белок – OPG связывает часть RANK-лигандов и препятствует активации рецепторов RANK.

Тем самым регулируется активность остеокластов и процесс костной резорбции, происходит повышение костной плотности или репарация [90]. Взаимодействие миеломных и стромальных клеток костного мозга (СККМ) может привести к повышенной продукции цитокинов, которые активируют остеокласты. К этим цитокинам относят IL-6, IL-11, IL-1β, M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор), которые в основном производятся СККМ, а также макрофагальные воспалительные белки-1 (MIP-1α, MIP-1β), хемокин подсемейства CXC - SDF-1α (stromal cell-derived factor-1), IL-3, фактор роста гепатоцитов (HGF), остеопонтин (OPN), образуемые миеломными клетками. Наиболее мощным активатором остеокластов является RANKL (лиганда рецептора активатора ядерного фактора-В), который в избытке продуцируется в костном мозге при ММ. Кроме того, остеопротегерин (OPG) производится СККМ в меньших количествах по сравнению с RANKL, а также происходит снижение уровня OPG в миеломных клетках за счет CD138. Таким образом, более высокий уровень RANKL в соотношении RANKL/OPG приводит к активизации остеокластогенеза и остеокластов. Зрелые остеокласты влияют на резорбцию коллагена и вырабатывают продукты деградации коллагена I типа (N-концевые телопептиды - NTX, C-концевые телопептиды - CTX, карбокситерминальные перекрёстно связывающие телопептиды - ICTP), которые могут быть измерены в моче/сыворотке пациентов. При разрушении костей они производят тартрат-резистентную кислую фосфатазу (TRACP-5B). В дополнение к активации остеокластов, миеломные клетки продуцируют белки, которые могут ингибировать как работу, так и дифференцировку остеобластов. Это белки Dkk-1 (Dickkopf-related protein 1) и SFRP-2 (Secreted frizzled-related protein 2). Кроме того выживаемость миеломных клеток повышается из-за активации остеокластов (за счет повышения продукции IL-6 или за счет других механизмов) [100].

Важность RANKL в формировании остеокластов была четко продемонстрирована при помощи техники гомологичной рекомбинации, при которой у мышей удаляется ген RANKL или RANK (нокаутные мыши). У таких животных наблюдался недостаток остеокластов и, как результат, развивались тяжелые проявления остеопетроза. К тому же, у этих животных образуются дефектные Т-клетки и В-клетки.

О подавлении остеобластной дифференциации при ММ свидетельствуют результаты исследований Tian E., et al. [103], которые используя анализ генов микрочипов и иммуногистохимический анализ, обнаружили, что клетки миеломы выделяют специфический маркер dickkopf 1 (DKK1), антагонист сигнального Wnt. А также то, что наличие высоких уровней DKK1 связано с очаговой костной патологией у больных миеломой. Они продемонстрировали, что сыворотка костного мозга этих пациентов, содержащая более 12 нг DKK1 на миллилитр, ингибировала остеобластную дифференциацию в моделях на мышах. Это является причиной того, что DKK1 играет важную роль в ингибировании дифференциации остеобластов при миеломе.

Подводя итог, можно заключить, что в патогенезе ММ задействован широкий спектр цитокинов. Учитывая тот факт, что одиночные нуклеотидные полиморфные варианты в промоторной области генов цитокинов могут влиять на скорость секреции и биологическую активность цитокинов, можно предположить, что изучение аллельных вариантов генов цитокинов, влияющих на пролиферативную активность злокачественных клеток и оказывающих остеокластактивирующее воздействие, позволит установить новые иммуногенетические факторы, определяющие развитие и прогноз течения ММ, а также ответ на проводимую терапию.

## Литература

1. Cohen S., Bigazzi P.E., Yoshida T. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production// Cell Immunology. - 1974. – Vol. 12. - P. 150
2. Кадагидзе З.Г. Цитокины// Практическая онкология. – 2003. - Т. 4, № 3. - С. 131-139.
3. Wong E., Freiberg M. et al. Epidemiology of cytokines// American Journal of Epidemiology. – 2008. - Vol. 168, N 4. – P. 443-453.
4. Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи// Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. - № 1. - С. 41-55.
5. Жаров И.А., Демихов В.Г., Новиков А.В., и др. Рекомбинантный интерлейкин-1 $\beta$  (беталейкин) в комплексной терапии неонатального сепсиса// Цитокины и воспаление. – 2008. - Т.7. - С. 63-66.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины// изд. «Фолиант». – 2008. – 552 С.
7. Ландышев Ю.С., Суров А.В., Лазуткина Е.Л. и др. Роль цитокинов и полиморфно-ядерных нейтрофилов в патогенезе бронхиальной астмы// Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. - №2. - С. 134-138.
8. Чечина О.Е., Биктасова А.К., Сазонова Е.В. и др. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза// Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - №2.- С. 67-72.
9. Neuhoff S., Moers J., et al. Proliferation, differentiation and cytokine secretion of human umbilical cord blood-derived mononuclear cells in vitro// Experimental Hematology. - 2007. - Vol. 35. - P. 1119-1131.

10. Лысенко О.В., Занько С.Н. Цитокины и sFAS-лиганд при гиперпластических процессах и полипах эндометрия// Проблемы репродуктологии. – 2010. - Т.5. - С. 31-35.
11. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции// Цитокины и воспаление. -2004. - № 2. - С. 16-22.
12. Мордвинов В.А., Фурман Д.П. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека// Вестник ВОГиС. – 2009. - Т.13. - С. 53-67.
13. Серебрянникова С.Н., Семинский И.Ж. Влияние цитокинов на клетки очага воспаления// Проблемы и перспективы современной науки. – 2009. - Т.2. - № 1.- С. 5-9.
14. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма// Цитокины и воспаление.- 2002. - №1. - С. 9-16.
15. Gonzalez S., Naranjo A., Serrano L.M., et al. Genetic engineering of cytolytic T lymphocytes for adoptive T-cell therapy of neuroblastoma// The journal of gene medicine. – 2004. - Vol. 6. - P. 704-711.
16. Steinman L., Engineering better cytokines// Nature Biotechnology. – 2003. - Vol. 23. - P. 1293-1294.
17. Vilcek J. The cytokines: An overview// The Cytokine Handbook. - 3<sup>rd</sup> Edition. - Academic Press. – 2008. – P. 3-18.
18. Ikram N., Hassan K., Tufail S. Cytokines// International Journal of Pathology. – 2004. -Vol.2. - P. 47-58.
19. Liongue C., Ward A.C. Evolution of class I cytokine receptors// BMC Evolutionary Biology. – 2007. - Vol. 7. - P.1-15.
20. Economides A.N., Carpenter L.R., Rudge J.S., et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action// Nature Medicine. – 2003. - Vol. 9. - N 1. - P. 47-52.
21. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов// Цитокины и воспаление. – 2002. - №1. - С.1-8.
22. Baker S.J., Rane S.G., Reddy E.P. Hematopoietic cytokine receptor signaling// Oncogene. - 2007. - Vol. 15. - P. 6724-6737.
23. Вассерман Е.Н., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л. и др. SP-D контролирует баланс TH1 и TH2 цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора



- репрограммирования макрофагов// *Фундаментальные исследования*. – 2010. - № 6. - С. 28-36.
24. Wrzenski S.H., Wan Y.Y., Flavell R.A. Transforming growth factor- $\beta$  and the immune response: implications for anticancer therapy// *Clinical Cancer Research*. – 2007. - Vol. 13. - P. 5262-5270.
25. Coico R., Sunshine G. *Immunology: A Short Course*// Wiley-Blackwell. - 6 Edition. -2009. – 416 P.
26. Locksley R.M., Killeen N., Leonardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology// *Cell*. – 2001. - Vol. 104. - P. 487-501.
27. Barclay A. Membrane proteins with immunoglobulin-like domains- a master superfamily of interaction molecules// *Semin Immunology*. – 2003. - Vol. 15. – P. 215-223.
28. Murdoch C., Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases// *Blood*. – 2000. - Vol. 95. - P. 3032-3043.
29. Hebenstreit D., Horejs-Hoeck J., et al. JAK/STAT-dependent gene regulations by cytokines// *Drug News Perspect*. – 2005. - Vol. 18. - P.243-249.
30. Shuai K., Liu B. Regulation of Jak-STAT signalling in the immune system// *Nature Reviews Immunology*. – 2003. - Vol. 3. - P. 900-911.
31. Моллаева Н.О., Насруллаева Г.М., Гулиев Н.Д. Изучение цитокинового статуса у новорожденных и детей грудного возраста с внутриутробными инфекциями// *Медицинские Новости*. – 2011. - №2. - С. 98-100.
32. Caplan A.I., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators// *Journal of Cellular Biology*. – 2006. - Vol. 98. - P. 1076-1084.
33. Grunstein M.M., Hakonarson H., Maskeri N. et al. Autocrine cytokine signaling mediates effects of rhinovirus on airway responsiveness// *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2000. - Vol. 278. - P. L1146-L1153.
34. Gneccchi M., Zhang Z., et al. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy// *Circulation Research*. – 2008. - Vol. 103. - P. 1204-1219.
35. Imlach W., McCaughan C.A., Mercer A.A., et al. Orf virus-encoded interleukin-10 stimulates the proliferation of murine mast cells and inhibits cytokine synthesis in murine peritoneal macrophages// *Journal of General Virology*. – 2002.- Vol. 83. - P. 1049-1058.
36. Iqaz P., Falus A., et al. Cytokines in diseases of the endocrine system// *Cell biology International*. – 2000. - Vol. 24. - P. 663-668.
37. Stumpo D.J., Lai W.S., Blackshear P.J. Inflammation: cytokines and RNA-based regulation// *Wiley Interdisciplinary Reviews RNA*. - 2010. - Vol. 1. - P. 60-80.

38. Lacy P., Stow J.L. Cytokine release from innate immune cells: association with diverse membrane trafficking pathways// *Blood*. – 2011. - Vol. 118. - P. 9-18.
39. Steele L., Errington F., Prestwich R., et al. Pro-inflammatory cytokine/chemokine production by reovirus treated melanoma cells is PKR/NF- $\kappa$ B mediated and supports innate and adaptive anti-tumor immune priming// *Molecular cancer*. – 2011. - vol. 10. - P. 1-13.
40. Wright R.J., Visness C.M., Calatroni A., et al. Prenatal maternal stress and cord blood innate and adaptive cytokine responses in an inner-city cohort// *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. - Vol. 182. - P. 25-33.
41. Курченко А.И., Дранник Г.Н. Иммунофенотипическая картина и цитокиновый профиль периферической крови больных в острой и хронической стадии развития атопического дерматита// *Дерматология*. – 2006. - №2. - С. 9-12.
42. Ouyang S., He F. Phylogeny of a growth hormone-like cytokine superfamily based upon 3D structure// *Journal of Molecular Evolution*. - 2003.- Vol. 56. - P. 131-136.
43. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease// *Nature Reviews. Immunology*. – 2006. - Vol. 6. - P. 823-835.
44. Fox B.A., Sheppard P.O., O’Hara P.J. The role of genomic data in the discovery, annotation and evolutionary interpretation of the Interferon-Lambda family// *PLoS One*. – 2009. - Vol. 4. - P.1-7.
45. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет// *Практическая онкология*. – 2007. - Т. 8. - С. 211-218.
46. Rose-John S., Schooltink H. Cytokines are therapeutic target for the prevention of inflammation-induced cancers// *Recent Results of Cancer Research*. – 2007. - Vol. 174. - P. 57-66.
47. Fischereder M. Chemokines and chemokine receptors in renal transplantation – from bench to bedside// *Acta Physiologica Hungarica*. – 2007. - Vol. 94. - P. 67–81.
48. Allen S.J., Crown S.E., Handel T.M. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism// *Annual Review of Immunology*. – 2007. - Vol. 25. - P. 787–820.
49. Alves N.L., Arosa F.A., van Lier R.A. Common gamma chain cytokines: dissidence in the details// *Immunology Letters*. – 2007. - Vol. 108. - P. 113–120.
50. Bunting K., Wang J., Shannon M.F. Control of interleukin-2 gene transcription: a paradigm for inducible, tissue-specific gene expression// *Vitamins and Hormones*. – 2006. - Vol. 74. - P. 105–145.

51. Li B., Carey M., Workman J.L. The role of chromatin during transcription// Cell. – 2007. - Vol. 128. - P. 707–719.
52. Narlikar G.J., Fan H.Y., Kingston R.E. Cooperation between complexes that regulate chromatin structure and transcription// Cell. - 2002. - Vol. 108. - P. 475–487.
53. Santana M.A., Rosenstein Y. What it takes to become an effector T cell: the process, the cells involved and the mechanisms// Journal of Cellular Physiology. – 2003. - Vol. 195. - P. 392–401.
54. Yarilin A.A., Belyakov I.M. Cytokines in the thymus: production and biological effects// Current Medicinal Chemistry. - 2004. - Vol. 11. - P. 447–464.
55. Holloway A.F., Rao S., Shannon M.F. Regulation of cytokine gene transcription in the immune system// Molecular Immunology. – 2002.- Vol. 38.- P. 567–580.
56. Adamopoulos S., Kolokathis F., Gkouziouta A., et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with markers of disease severity and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy// Cytokine.- 2011.- Vol. 54.-N 1.- P. 68-73.
57. Nemeth J., Winkler H.M., Zwick R.H., et al. Peripheral T cell cytokine responses for diagnosis of active tuberculosis// PLoS ONE.- 2012.- Vol.7.- P. :e35290.
58. Sabatos-Peyton C.A., Verhagen J., Wraith D.C. Antigen-specific immunotherapy of autoimmune and allergic diseases// Current Opinion in Immunology.- 2010.- Vol. 22.- P. 609-615.
59. Terryberry J., Armstrong G., Sawyer J. SQI diagnostics human cytokine 8-plex microarray// SQI Diagnostics. - 2012.- P. 1-4.
60. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике// Цитокины и воспаление. – 2003. - №3.- С. 20-35.
61. Коненков В.И., Ракова И.Г., Максимов В.Н., и др. Аллельный полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов при инфаркте миокарда в европеоидной популяции мужчин// Бюллетень СО РАМН. – 2006. - N 2. - С. 56-62.
62. Коненков В.И. Цитокиновые полигенные комплексы - маркеры индивидуальной настройки состояния цитокиновой сети здорового человека и пациентов с заболеваниями различной природы// Аллергология и иммунология. – 2011. - N 2. - С. 191-194.
63. Dunn G.P., Koebel C.M., Schreiber R.D. Interferons, immunity and cancer immunoediting// Nature Reviews Immunology. – 2006. - Vol. 6. - P. 836–848.

64. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома// изд. «Диалект».- 2004. - 448 с.
65. Kuehl W.M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor// The Journal of Clinical Investigation. – 2012. - Vol. 122. – N 10. - P. 3456–3463.
66. Черныш Н.Ю., Бессмельцев С.С., Козлов А.В. и др. Апоптотическая активность клеток костного мозга больных множественной миеломой// Вестник Гематологии. – 2009. - Т.5. - С. 5-11.
67. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Успехи, неудачи и перспективы в лечении множественной миеломы// Вопросы онкологии. – 2002. -N 2. - С. 146-152.
68. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парапротеинемические гемобластозы (иммуноглобулин-секретирующие лимфомы), Руководство по гематологии// Ньюдиамед. – 2003. - N 2. - С. 151-184.
69. Alexander D.D., Mink P.J., Adami H., et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature// International Journal of Cancer. – 2007. - Vol. 120. - P. 40-61.
70. Yiin J.H., Anderson J.L., Daniels R.D., et al. A Nested case-control study of multiple myeloma risk and uranium exposure among workers at the oak ridge gaseous diffusion plant// Radiation Research. – 2009. - P. 637-645.
71. Lynch H.T., Sanger W.G., Pirruccello S., et al. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature// Journal of the National Cancer Institute. – 2001. - Vol. 93. - P. 1479-1483.
72. Pearce R.N., Sordillo E.M., Yaccoby S., et al. Mulyiple myelomas disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression// PNAS. – 2001. - Vol. 98. - P. 11581-11586.
73. Johrer K., Janke K., Krugmann J., et al. Transendothelial Migration of Myeloma Cells Is Increased by Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$  via TNF Receptor 2 and Autocrine Up-Regulation of MCP-1// Clinical Cancer Research. – 2004. - Vol. 10. - P. 1901-1910.
74. Zheng M.M., Zhang Z., Bemis K., et al. The Systemic Cytokine Environment Is Permanently Altered in Multiple Myeloma// PLoS ONE. – 2013. - Vol. 8. - N 3. - P. 1-10.
75. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: Справочник// изд. «Питер». – 2006. - 448 с.
76. Salazar-Onfray F., Lopez M.N., Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape// Cytokine Growth Factor Reviews. – 2007. - Vol. 18. – NN 1-2. - P. 171-182.

77. Caligiuri M.A., Lotze M.T. Cytokines in multiple myeloma// Cytokines in the Genesis and Treatment of Cancer. – 2007. - P. 181-197.
78. Chauhan D., Hideshima T., Anderson K. Cytokines in multiple myeloma. Therapeutic implications// Cancer Drug Discovery and Development. – 2007. - Vol. 2. - P. 181-197.
79. Loffer D., Brocke-Heidrich K., Pfeifer G., et al. IL-6-dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat-3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer// Blood. – 2007. - Vol. 110. - P. 1330-1333.
80. Ishikawa H., Tsuyama N., Obata M., et al. Mitogenic signals initiated via interleukin-6 receptor complexes in cooperation with other transmembrane molecules in myelomas// Journal of Clinical and Experimental Hematopathology. – 2006. - Vol. 46. – N 2. - P. 55-66.
81. Petrucci M.T., Ricciardi M.R., Gregorj C., et al. Effects of IL-6 variants in multiple myeloma: growth inhibition and induction of apoptosis in primary cells// Leukemia and Lymphoma. -2002. - Vol. 43. - N 12. - P. 2369-2375.
82. Свистунов А.А., Рута А.В., Шевченко О.В. Особенности костного метаболизма у больных множественной миеломой// Саратовский научно-медицинский журнал. -2010. - Т. 6. – N 1. - С. 48-52.
83. Roodman G.D. Biology of osteoclast activation in cancer// Journal of Clinical Oncology. – 2001. - Vol. 19. - P. 3562-3571.
84. Гельцер Б.И., Жилкова Н.Н., Ануфриева Н.Д., и др. Поражение костей при множественной миеломе// Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. - N 3. – С. 11-16.
85. Dinarello C. IL-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases// Blood. – 2011. - Vol. 117. - P. 3720-3732.
86. Donovan K.A., Lacy M.Q., Gertz M.A., et al. IL-1b expression in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma// Leukemia. – 2002. - Vol. 16. - P. 382-385.
87. Terpos E. and Dimopoulos M.-A. Myeloma bone disease: pathophysiology and management// Annals of oncology. – 2005. - Vol. 16. - P. 1223-1231.
88. Chevrel G., Granet C., Miossec P. Contribution of tumour necrosis factor  $\alpha$  and interleukin (IL)  $1\beta$  to IL6 production, NF-kB nuclear translocation, and class I MHC expression in muscle cells: in vitro regulation with specific cytokine inhibitors// Annual Rheum Dis. – 2005. - Vol. 64. - P. 1257-1262.

89. Kovacs E. IL-6 leads to IL-10 production in several human multiple myeloma cell lines. Does IL-10 enhance the proliferation of these cells?// *Leukemia Research*. – 2010. - Vol. 34. - P. 912-916.
90. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis// *The New England Journal of Medicine*. – 2004. - Vol. 350. - P. 1655-1664.
91. Cheung W.C., Van Ness B. Distinct IL-6 signal transduction leads to growth arrest and death in B cells or growth promotion and cell survival in myeloma cells// *Leukemia*. – 2002. - Vol. 16. - P. 1182-1188.
92. Choi S.J., Cruz J.C., Craig F., et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma// *Blood*. – 2000. - Vol. 96. - P. 671-675.
93. Han J.H., Choi S.J., Kurihara N., Koide M., et al. Macrophage inflammatory protein-1alpha is an osteoclastogenic factor in myeloma that is independent of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand// *Blood*. – 2001. - Vol. 97. - P. 3349-3353.
94. Uneda S., Hata H., Matsuno F., et al. Macrophage inflammatory protein-1 alpha is produced by human multiple myeloma (MM) cells and its expression correlates with bone lesions in patients with MM// *British Journal of Haematology*. – 2003. - Vol. 120. - P. 53-55.
95. Choi S.J., Oba Y., Gazitt Y., et al. Antisense inhibition of macrophage inflammatory protein 1-alpha blocks bone destruction in a model of myeloma bone disease// *Journal of Clinical Investigation*. – 2001. - Vol. 108. - P. 1833-1841.
96. Magrangeas F., Nasser V., Avet-Loiseau H., et al. Gene expression profiling of multiple myeloma reveals molecular portraits in relation to the pathogenesis of the disease// *Blood*. – 2003. - Vol. 101. - P. 4998-5006.
97. Oyajobi B.O., Franchin G., Williams P.J., et al. Dual effects of macrophage inflammatory protein-1alpha on osteolysis and tumor burden in the murine 5TGM1 model of myeloma bone disease// *Blood*. – 2003. - Vol. 102. - P. 311-319.
98. Манзюк Л.В. Анти-RANKL моноклональное антитело и его использование в онкологии// *Практическая Онкология*. – 2011. - Т.12. - С. 132-135.
99. Sezer O., Heider U., Jakob C., Eucker J., Possinger K. Human bone marrow myeloma cells express RANKL// *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. - Vol. 20. - P. 353-354.
100. Terpos E., Dimopoulos M.-A., Sezer O. The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma// *Leukemia*. – 2007. - Vol. 21. - P. 1875-1884.

101. Dougall W.C., Chaisson M. The RANK, RANKL, OPG triad in cancer-induced bone diseases// *Cancer and Metastasis Reviews*. – 2006. - Vol. 25. - P. 541-549.
102. Sezer O., Heider U., Jakob C., et al. Immunocytochemistry reveals RANKL expression of myeloma cells// *Blood*. – 2002. - Vol. 99. - P. 4646-4647.
103. Tian E., Zhan F., Walker R., et al. The role of the Wnt/b-catenin signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma// *The New England Journal of Medicine*. – 2003. - Vol. 349. - P. 2483-2494.