

# Адиipoциты костного мозга при множественной миеломе

**А.А. Фильченков**

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины;  
Украина, 03022 Киев, ул. Васильковская, 45*

**Контакты:** Алексей Алексеевич Фильченков a.philch@gmail.com

Множественная миелома, в основе возникновения которой лежит клональная пролиферация плазматических клеток в костном мозге, занимает одно из ведущих мест в структуре онкогематологических заболеваний. Патогенетические механизмы множественной миеломы пока окончательно не выяснены. Принято считать, что необходимое условие развития и прогрессирования заболевания — взаимодействие неопластических плазматических клеток с элементами костномозгового микроокружения, доминирующим клеточным компонентом которого являются адиipoциты. В обзоре приведены новые данные, касающиеся характера и особенностей взаимодействия адиipoцитов костного мозга с миеломными клетками, гемопоэтическими стволовыми клетками и клетками-предшественниками, мезенхимальными стволовыми клетками, остеобластами, остеокластами, эндотелиальными клетками и клетками иммунной системы. Особое внимание уделено вырабатываемым адиipoцитами костного мозга адиipoкинам, факторам роста, цитокинам, хемокинам и свободным жирным кислотам, которые в той или иной мере обеспечивают условия для предпочтительного роста и миграции опухолевых плазматических клеток, угнетения гемопоэза, резорбции костной ткани, активации ангиогенеза и формирования иммуносупрессии.

**Ключевые слова:** плазматические злокачественные новообразования, жировая ткань, пролиферация, апоптоз, дифференцировка, миеломные клетки, лимфоцит, NKT-клетка, макрофаг, супрессорная клетка миелоидного происхождения

**Для цитирования:** Фильченков А.А. Адиipoциты костного мозга при множественной миеломе. Онкогематология 2019;14(1):60–75.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-60-75

## Bone marrow adipocytes and multiple myeloma

**A.A. Philchenkov**

*R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine;  
45 Vasyl'kovskaya St., Kyiv 03022, Ukraine*

Multiple myeloma originating from clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow is one of the most prevalent hematological malignancies worldwide. The pathogenetic mechanisms of multiple myeloma are far from being elucidated. Nevertheless, it is known that the adipocytes as the prevalent cellular component of bone marrow microenvironment contribute significantly to multiple myeloma growth and progression. The review discloses the recent data on the interactions between bone marrow adipocytes and myeloma cells, hematopoietic stem cells, hematopoietic progenitor cells, mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteoclasts, endothelial cells, and cells of immune system. Also, the review places special emphasis on bone marrow adipocyte-produced adipokines, growth factors, cytokines, chemokines, and fatty acids providing the conditions for the preferential growth and migration of malignant plasma cells and contributing to hematopoiesis suppression, bone tissue resorption, angiogenesis activation and immunosuppression.

**Key words:** plasma cell neoplasms, adipose tissue, proliferation, apoptosis, differentiation, myeloma cells, lymphocytes, NKT cells, macrophages, myeloid-derived suppressor cells

**For citation:** Philchenkov A.A. Bone marrow adipocytes and multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(1):60–75.

### Введение

Множественная миелома (ММ) — цитогенетически гетерогенное прогрессирующее заболевание лимфоидной ткани, в основе которого лежит клональная пролиферация плазматических клеток, продуцирующих моноклональные иммуноглобулины [1, 2]. На ММ приходится приблизительно 1 % всех злокачественных опухолей и 10–13 % всех форм гемобластозов [3]. Ежегодно в мире впервые выявляется примерно 750 тыс. больных ММ с 3–5-летней медианой общей выживаемости [4]. ММ не встречается у детей и чрез-

вычайно редко развивается у лиц младше 35 лет. По данным Национального института рака США, уровень стандартизированной по возрасту заболеваемости ММ составил в среднем 5,95 (7,44 у мужчин и 4,86 у женщин) на 100 тыс. населения в 1975–2015 гг. и 6,7 (8,4 у мужчин и 5,3 у женщин) на 100 тыс. населения в 2011–2015 гг. [5]. Уровень заболеваемости возрастает с 2,5 на 100 тыс. населения младше 65 лет до 35,1 на 100 тыс. населения в возрасте 65 лет и старше. Пятилетняя выживаемость больных ММ за 7-летний период (2008–2014 гг.) составила 50,7 %; 62,7 % для пациентов

в возрасте до 65 лет и 41,4 % для пациентов старше 65 лет. В США лица негроидной расы болеют примерно в 2 раза чаще, чем европеоидной. В этнической группе потомков иммигрантов из Испании средний возраст на момент установления диагноза ниже, чем у белого населения США (65 и 71 год соответственно) [6]. В Великобритании показатели стандартизированной по возрасту заболеваемости ММ составили 12,4 и 7,6 на 100 тыс. населения у мужчин и женщин соответственно [7]. Как и в США, в Великобритании представители негроидной расы болеют чаще, чем европеоидной. Согласно уточненным данным Национального канцер-регистра Украины заболеваемость ММ (стандартизированный показатель, мировой стандарт) в стране в 2016 г. составила 1,3 (1,4 у мужчин и 1,2 у женщин) на 100 тыс. населения, а смертность — 0,8 (0,9 у мужчин и 0,7 у женщин) на 100 тыс. населения [8]. В отделе онкогематологии ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины в 1996–2016 гг. диагноз ММ был установлен у 1142 больных, что составило 5,25 % общего числа онкогематологических больных, обследованных в отделе за указанный период.

Причины развития ММ окончательно не выяснены. Среди возможных этиологических факторов — генетическая предрасположенность, длительная стимуляция иммунной системы при частых инфекциях, аутоиммунных и аллергических заболеваниях, контакт с химическими мутагенами (асбест, инсектициды) и воздействие ионизирующего излучения [9, 10]. В частности, выявлено статистически значимое превышение уровня заболеваемости ММ в когорте украинских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции по сравнению со спонтанным популяционным уровнем для мужского населения Украины (стандартизованное отношение заболеваемости 1,61; 95 % доверительный интервал 1,01–2,21) [10].

Основными критериями для установления диагноза ММ являются: количество плазматических клеток в костном мозге  $\geq 10$  %; присутствие М-белка в сыворотке крови и/или в моче (за исключением пациентов с несекретирующей ММ); один или более из следующих признаков поражения органов или тканей — гиперкальциемия (уровень кальция в сыворотке крови  $> 110$  мг/л ( $> 2,75$  ммоль/л)), почечная недостаточность (уровень креатинина  $> 20$  мг/л ( $> 177$  мкмоль/л)), анемия (уровень гемоглобина  $< 100$  г/л или более чем на 20 г/л меньше нижнего предела нормы), поражение костей (остеолитические поражения, остеопороз, патологические переломы) [2]. Литические изменения развиваются чаще всего в плоских костях (череп, ребра, грудина, кости таза, позвоночник) и значительно реже — в проксимальных отделах трубчатых костей [3].

Долгое время наиболее распространенной системой стадирования ММ была классификация, предложенная В. Durie и S. Salmon в 1975 г. [11]. Спустя 30 лет, в 2005 г., появилась Международная система стадирования (International Staging System, ISS), которая

основана на прогностическом значении сочетанного определения уровней  $\beta_2$ -микроглобулина и альбумина в сыворотке крови [12]. В новой пересмотренной в 2015 г. системе стадирования и стратификации риска ММ (revised ISS, R-ISS) [13], кроме уже известных показателей, учитываются наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови (табл. 1). Согласно R-ISS выделяют I, II и III стадии ММ. Показано, что общая 5-летняя выживаемость больных составляет 82 % для I стадии, 62 % — для II и 40 % — для III, тогда как 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 55, 36 и 24 % соответственно [13].

Как известно, основой патогенеза ММ является генетически обусловленное нарушение созревания В-лимфоцитов. Лимфопоэз включает несколько этапов [1], на каждом из них могут возникать генетические нарушения. В результате образуются плазмобласты, сохраняющие способность к дальнейшей дифференцировке, или плазматические клетки, продуцирующие аномальные иммуноглобулины. Цитоморфологические признаки трансформированных клеток могут быть различными, что отражается на разнообразии клинической картины и вариантов течения заболевания (от моноклональной гаммапатии неопределенного значения (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) до плазмоклеточного лейкоза). Важным моментом для возникновения и распространения опухолевого клона является взаимодействие миеломных клеток с элементами костномозгового микроокружения, которые включают, среди прочего, эндостальные стромальные клетки губчатого вещества кости, эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги и адипоциты. До недавнего времени адипоциты костного мозга (АКМ) рассматривались лишь в качестве энергетических депо. По мере их изучения стали накапливаться факты, указывающие на возможное участие АКМ, доминирующего компонента костномозгового микроокружения, особенно у людей старшего и пожилого возраста, в возникновении и прогрессии ММ.

**Цель обзора** — проанализировать современные представления о роли АКМ в патогенезе ММ.

#### **Физиологическая роль адипоцитов костного мозга**

В организме взрослого человека различают красный и желтый костный мозг, которые отличаются по составу и функциям. Красный костный мозг преимущественно состоит из кроветворных клеток с рассеянными среди них адипоцитами и другими клетками микроокружения, тогда как желтый костный мозг почти полностью заполнен адипоцитами. Красный костный мозг выполняет функции кроветворения, тогда как для желтого костного мозга такая физиологическая роль не характерна (за исключением случаев больших кровопотерь и некоторых патологических состояний организма). В возрасте около 25 лет высокое содержание

**Таблица 1. Международные системы стадирования и стратификации риска множественной миеломы [12, 13]**

**Table 1. International Staging Systems and risk factors for multiple myeloma [12, 13]**

Прогностический фактор Prognostic Factor	Критерии Criteria
Стадия ISS: ISS stage:	
I	Уровень $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови $<3,5$ мг/л, уровень альбумина в сыворотке крови $\geq 35$ г/л Serum $\beta_2$ -microglobulin $<3.5$ mg/L, serum albumin $\geq 3.5$ g/dL
II	Критерии, не соответствующие I или III стадиям*
III	Уровень $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови $\geq 5,5$ мг/л Serum $\beta_2$ -microglobulin $\geq 5.5$ mg/L
Цитогенетические аномалии (iFISH-анализ): Cytogenetics by iFISH:	
высокий риск high risk	Наличие транслокаций t(4;14) и/или t(14;16) или делеции del(17p) The presence of t(4;14), t(14;16) or del(17p)
стандартный риск standard risk	Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска No high-risk cytogenetics
Уровень ЛДГ: LDH:	
нормальный normal	Содержание ЛДГ в сыворотке крови ниже верхней границы нормального уровня Serum LDH $<$ the upper limit of normal
высокий elevated	Содержание ЛДГ в сыворотке крови выше верхней границы нормального уровня Serum LDH $>$ the upper limit of normal
Стадия R-ISS: R-ISS stage:	
I	Стадия I по ISS, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH-анализу и нормальный уровень ЛДГ ISS stage I, no high-risk cytogenetics and normal LDH
II	Критерии, не соответствующие I или III стадиям по R-ISS Not R-ISS stage I or III
III	Стадия III по ISS и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH-анализу или высокий уровень ЛДГ ISS stage III, high-risk cytogenetics or elevated LDH

\*Выделяют 2 категории стадии II: содержание в сыворотке крови  $\beta_2$ -микроглобулина  $<3,5$  мг/л, а альбумина  $<35$  г/л или содержание в сыворотке крови  $\beta_2$ -микроглобулина между значениями 3,5 и 5,5 мг/л, независимо от уровня альбумина.

\*There are 2 categories for stage II: serum  $\beta_2$ -microglobulin  $<3.5$  mg/L but serum albumin  $<3.5$  g/dL; or serum  $\beta_2$ -microglobulin 3.5–5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

**Примечание.** iFISH – интерфазная флуоресцентная гибридизация in situ; ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная Международная система стадирования; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

**Note.** iFISH – interphase fluorescent in situ hybridization; ISS – International Staging System; R-ISS – Revised ISS; LDH – lactate dehydrogenase.

гематопоезически активного красного костного мозга характерно для тазовых костей, ребер, грудины, костей основания черепа, позвонков и в меньшей степени – для метафизарных зон трубчатых костей [14]. На протяжении всей жизни взрослого человека в медуллярной полости костей постепенно накапливается жировая ткань. Так, в возрасте до 30 лет жировой тканью занято примерно 20 % объема ткани в полости костей, а к 70–80 годам ее доля возрастает до 50 % [15]. Замещение красного костного мозга жировой тканью способствует снижению гематопоетической активности костного мозга.

В зависимости от места расположения (проксимальная или дистальная часть кости) предложено различать *регулирующую* (способную влиять на гемо-

поэз) и *конститутивную* (имеющую значение лишь на ранних этапах развития позвоночных) жировую ткань [16]. Интересно, что в костном мозге у женщин (до климактерической перестройки) жировой ткани накапливается меньше, чем в соответствующей возрастной группе мужчин [17]. После наступления менопаузы отмечается значительное увеличение содержания желтого костного мозга.

Принято различать 4 типа адипоцитов – из белой, бурой, так называемой бежевой жировой ткани и АКМ [18]. Морфологически АКМ схожи с адипоцитами из других типов жировой ткани с характерным наличием в цитоплазме однослойной липидной капли, которая составляет до 90 % объема клетки. Подобно экстрамедуллярным адипоцитам, АКМ являются источником

**Таблица 2.** Сравнительный анализ клеточных и молекулярных свойств адипоцитов костного мозга и экстрамедуллярных адипоцитов [20]

**Table 2.** Cellular and molecular characteristics of bone marrow and extramedullary adipocytes [20]

Характеристика Parameter	Адипоциты костного мозга Bone marrow adipocytes	Экстрамедул- лярные адипоциты Extramedullary adipocytes
Размер клеток Adipocyte size	+	++
Содержание свободных жирных кислот Content of free fatty acids	+	++
Экспрессия цитокинов Cytokine expression	↑	↓
Экспрессия адипокинов Adipokine expression	↓	↑
Экспрессия маркеров стволовых клеток Stem cell markers expression	↓	↑
Иммуномодулирующие свойства Immunomodulatory properties	↑	↓

триглицеридов и жирных кислот, что указывает на участие этих клеток в поддержании энергетического гомеостаза. Так, О. Ghali и соавт. недавно показали, что в условиях низкокалорийной диеты содержание жировой ткани в костном мозге увеличивается [19]. АКМ отличаются от экстрамедуллярных адипоцитов по размеру, уровню адипокинов (например, лептина, адипонектина, FABP4), экспрессии маркеров стволовых клеток (например, Sox2, Nanog, Klf4), содержанию свободных жирных кислот, и ряду других характеристик (табл. 2). Эти особенности определяют физиологические эффекты АКМ, которые реализуются в том числе через воздействие секретируемых этими клетками регуляторов с широким спектром биологической активности (рис. 1). АКМ благодаря продукции свободных жирных кислот ингибируют пролиферацию и вызывают апоптоз остеобластов при совместном культивировании этих клеток *in vitro* [21]. Зрелые АКМ также способны подавлять апоптоз и активировать аутофагию миеломных клеток [22]. Преадипоциты костного мозга секретируют ряд проангиогенных факторов [23], что предполагает участие этих клеток в регуляции ангиогенеза. Важно отметить, что действие вырабатываемых АКМ биорегуляторов не ограничивается микроокружением костного мозга. Поступая в кровотоки, они могут оказывать влияние на функции различных органов и систем организма благодаря эндокринной регуляции.

В контексте нашего обзора важной особенностью АКМ является их способность регулировать гемопо-



**Рис. 1.** Физиологическое действие адипоцитов костного мозга (АКМ)  
**Fig. 1.** Physiologic effects of bone marrow adipocytes (BMA)

этическую активность костного мозга. Результаты экспериментальных исследований на животных и данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что АКМ служат негативными регуляторами гемопоэза [24, 25]. С другой стороны, для АКМ характерна экспрессия маркеров мезенхимальных стволовых клеток (МСК), а также продукция адипокинов и цитокинов, которые способны стимулировать дифференцировку гемопоэтических клеток костного мозга [26–28]. Кроме того, как было недавно установлено [29], АКМ поддерживают не только дифференцировку, но и выживание гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в условиях совместного культивирования. Важно, что уровень ряда цитокинов и хемокинов (IL-8, CSF3, LIF, CXCL12), которые вырабатываются АКМ, сопоставим с таковым у МСК костного мозга [29]. Наличие указанных биорегуляторов в смешанных культурах АКМ и ГСК, а также способность адипонектина (основными продуцентами которого являются АКМ [30]) стимулировать пролиферацию ГСК [31] свидетельствуют о том, что АКМ могут быть важными факторами поддержания гомеостаза в гемопоэтических нишах.

#### Патогенетическая роль адипоцитов костного мозга при множественной миеломе

Данные более 1000 различных эпидемиологических исследований групп пациентов с избыточной массой тела, которые были недавно обобщены сотрудниками Международного агентства по изучению рака [32], указывают на достоверную связь ожирения с 13 видами злокачественных новообразований, включая ММ. В частности, относительный риск развития ММ для людей с высокими значениями индекса массы тела (ИМТ) составляет 1,5 (95 % доверительный интервал 1,2–2,0). Отмечены повышенные показатели смертности среди больных ММ с высокими значениями ИМТ (особенно среди женщин) [33]. Избыточная



масса тела также прямо коррелирует с риском прогрессирования MGUS в ММ [34]. Что лежит в основе причинно-следственной связи излишней жировой массы с развитием ММ, пока окончательно не выяснено. В этом плане особое внимание исследователей привлекают АКМ. Во-первых, при использовании диеты с высоким содержанием жира у животных отмечается повышение в костном мозге объема жировой ткани вследствие увеличения размера и количества АКМ [35]. Во-вторых, клетки жировой ткани не только выступают в роли энергетических депо, но и являются продуцентами различных факторов белковой и небелковой природы, которые регулируют разнообразные биологические функции. И в-третьих, АКМ представляют собой постоянный клеточный компонент костномозгового гемопоэтического микроокружения, обеспечивающего условия для роста опухолевых плазматических клеток, поддержания их жизнеспособности, дифференцировки, миграции и защиты от спонтанной или индуцированной терапией апоптотической гибели [36].

#### **Влияние адипоцитов костного мозга на миеломные клетки**

Миграция и адгезия плазматических клеток в костном мозге осуществляются в первую очередь с участием молекул адгезии, экспрессируемых на этих клетках [37]. Добавление культуральной среды, кондиционированной дифференцированными адипоцитами человека, которые были получены из стволовых клеток жировой ткани пациентов с различными значениями ИМТ, к миеломным клеткам стимулирует их прикрепление к поверхности культуральных флаконов [38]. Причем наиболее высокая степень адгезии наблюдалась при добавлении культуральной среды от адипоцитов людей с ожирением (ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>) или с морбидным ожирением (ИМТ 35–40 кг/м<sup>2</sup>). Как оказалось, в условиях совместного культивирования с адипоцитами увеличение адгезивной способности миеломных клеток коррелирует с увеличением содержания в них  $\alpha_4$ -интегрина [38].

Один из механизмов влияния жировой ткани на миеломные клетки связан с выработкой АКМ ряда адипокинов, факторов роста и цитокинов, которые действуют локально или системно. Как показали J. Caers и соавт., АКМ, выделенные из бедренной кости пациентов, которые перенесли операцию на тазобедренном суставе, способны стимулировать миграцию и пролиферацию миеломных клеток, а также ингибировать их гибель путем апоптоза в условиях *in vitro* [39]. Интересно, что авторы связывают такие эффекты адипоцитов с продукцией ими лептина, действие которого, как известно, опосредуется его специфическими рецепторами [40]. Добавление антител против рецептора лептина приводит к подавлению пролиферации миеломных клеток при их совместном культивировании с адипоцитами [41]. При сокульти-

ровании адипоцитов с миеломными клетками в последних отмечается увеличение содержания антиапоптотического белка BCL-2, а также снижение уровня каспазы 3. В сыворотке крови больных ММ выявлено достоверное повышение уровня лептина по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров ( $6,82 \pm 3,09$  и  $2,91 \pm 1,81$  нг/мл соответственно) [41]. Более того, содержание этого адипокина в крови прямо коррелирует с уровнями иммуноглобулина класса G (IgG) и  $\beta_2$ -микроглобулина, содержанием плазматических клеток в костном мозге и стадией заболевания ( $5,34 \pm 1,9$  нг/мл при I–II стадиях и  $7,93 \pm 3,38$  нг/мл при III стадии). Следует отметить, что содержание лептина в крови больных ММ достоверно снижается после проведения химиотерапии [42]. У больных ММ отмечается повышение содержания в сыворотке крови другого адипокина — хемерина [43].

Адипонектин, также вырабатываемый АКМ, в отличие от лептина тормозит пролиферацию миеломных клеток *in vitro* и через активацию киназы AMPK вызывает апоптоз этих клеток [44]. Как полагают авторы цитируемой работы, антимиеломная и проапоптотическая активность адипонектина по отношению к миеломным клеткам связана с его способностью угнетать липогенез. Другой механизм антипролиферативной активности адипонектина может быть связан с его влиянием на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов (ингибирование IL-6 или TNF- $\alpha$  и стимулирование IL-10 или IL-1RA) [45]. На модели мышей, дефицитных по гену адипонектина, была подтверждена способность адипонектина вызывать апоптоз миеломных клеток костного мозга [46]. В сыворотке крови больных ММ выявлено снижение уровня адипонектина по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров ( $5,79 \pm 2,37$  и  $9,29 \pm 3,45$  мкг/мл соответственно) [41]. Более того, содержание этого адипокина в крови обратно коррелирует с уровнями IgG,  $\beta_2$ -микроглобулина и стадией заболевания ( $7,05 \pm 2,62$  мкг/мл при I–II стадиях и  $4,84 \pm 1,7$  мкг/мл при III стадии). В недавних эпидемиологических исследованиях, выполненных на 1870 образцах периферической крови больных ММ и здоровых лиц, подобранных по полу и возрасту соответственно таковым в группе больных, было показано, что высокий уровень адипонектина у лиц с излишней массой тела или ожирением снижает риск развития ММ [47]. Поскольку трансформация MGUS в ММ сопровождается достоверным снижением уровня циркулирующего в крови адипонектина [48], его содержание может быть многообещающим прогностическим фактором вероятности развития ММ у пациентов с MGUS. В одном из недавних проспективных когортных исследований больных ММ было показано, что, подобно ситуации с адипонектином, низкий уровень в крови резистина также ассоциируется с повышенным риском развития заболевания, особенно у мужчин [49].

Помимо адипокинов, АКМ секретируют факторы роста и цитокины, играющие важную роль в генезе ММ. Наиболее изученными среди них считаются инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (IGF-1), IL-6 и TNF- $\alpha$ . Показано, что IGF-1 стимулирует рост и выживание как перевиваемых линий клеток ММ, так и первичных культур опухолевых плазматических клеток [50–52]. Уместно отметить, что у подавляющего большинства больных ММ миеломные клетки на протяжении многих лет находятся в состоянии покоя либо пролиферируют крайне медленно (не более 1 % клеток в S-фазе) [53, 54], с чем связан длительный латентный период развития заболевания, в ряде случаев достигающий 20 лет и более. При этом опухолевые плазматические клетки сохраняют свою жизнеспособность только при постоянном действии факторов роста, продуцируемых стромальными клетками костного мозга [55]. Имеются сообщения об аптотозингибирующем эффекте IGF-1 в отношении опухолевых плазматических клеток, который реализуется через активацию антиапоптотического PI-3K/Akt-сигнального пути, подавление экспрессии проапоптотического белка BIM из семейства BCL-2 или увеличение уровня белка FAIM (Fas apoptotic inhibitory molecule) [56–58].

С клинической точки зрения важно, что IGF-1 ингибирует апоптоз, вызываемый применяющимися при терапии ММ препаратами, и это имеет прямое отношение к развитию лекарственной устойчивости у больных ММ. Например, D.J. Kuhn и соавт. установили, что добавление IGF-1 к культуре миеломных клеток снижает их чувствительность к цитотоксическому действию бортезомиба (ингибитор активности протеасом) [59]. Однако совместное использование бортезомиба и специфического ингибитора рецептора IGF-R1 OSI-906 существенно повышает эффективность бортезомиба как *in vitro*, так и *in vivo*. Являясь мощным хемоаттрактантом, IGF-1 также индуцирует адгезию, инвазию и миграцию миеломных клеток [60, 61]. Под действием IGF-1 опухолевые плазматические клетки начинают вырабатывать фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который способствует формированию новых кровеносных сосудов в костном мозге [62]. При трансформации MGUS в ММ отмечается усиление ангиогенеза, а увеличение плотности микрососудов костного мозга коррелирует с неблагоприятным прогнозом для больных ММ [62]. Экспрессия гена *IGF-R1* также коррелирует с более низким уровнем выживаемости больных ММ [52].

Провоспалительный цитокин IL-6, подобно IGF-1, способен стимулировать пролиферацию опухолевых плазматических клеток, а добавление в культуральную среду нейтрализующих антител против IL-6 приводит к полной остановке роста этих клеток [63]. Показано, что пролиферативная активность IL-6 в отношении миеломных клеток реализуется через Ras-зависимый MAPK-киназный каскад [64]. Помимо ростостимулирующих эффектов, IL-6 проявляет также антиапопто-

тическую активность в отношении миеломных клеток, которая опосредуется в том числе путем усиления экспрессии ингибитора апоптоза MCL-1 [65]. TNF- $\alpha$ , как и IL-6, способен стимулировать переход опухолевых плазматических клеток в S-фазу клеточного цикла и их длительное выживание в условиях *in vitro*, хотя и с меньшей эффективностью [66]. TNF- $\alpha$  активирует киназы MEK, AKT и стимулирует продукцию миеломными клетками IL-6, который, в свою очередь, еще больше усиливает их пролиферацию и выживание [67]. Кроме того, TNF- $\alpha$  может усиливать миграцию опухолевых плазматических клеток [68]. Установлена прямая корреляция уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ММ с содержанием плазматических клеток в костном мозге [69], что, по мнению авторов, может использоваться для мониторинга эффективности различных протоколов лечения больных ММ.

Существенное значение в генезе ММ имеют также хемокины, вырабатываемые клетками жировой ткани. Как показали T.N. Trotter и соавт. [70], преадипоциты и зрелые адипоциты в условиях *in vitro* выделяют CXCL12 (также известный как stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ ) и CCL2 (также известный как monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), которые необходимы для хоуминга и поддержания жизнеспособности миеломных клеток в костном мозге. Достоверное увеличение числа PREF-1<sup>+</sup>-клеток (preadipocyte factor 1; также известный как DLK-1 — маркер преадипоцитов) жировой ткани в костном мозге больных ММ по сравнению со здоровыми донорами, а также увеличение (по отношению к зрелым адипоцитам) уровня продуцируемых преадипоцитами цитокинов и хемокинов [70] свидетельствуют о возможном участии преадипоцитов в прогрессии и диссеминации клеток ММ. При оценке ситуации важно то обстоятельство, что адипоциты различной степени зрелости могут активировать в опухолевых плазматических клетках разные сигнальные системы. Так, в условиях совместного культивирования преадипоциты активируют в миелоидных клетках Wnt/ $\beta$ -катенинзависимый регуляторный путь, тогда как зрелые жировые клетки — ERK-зависимую сигнальную систему [70]. Другими словами, специфические медиаторы, поступающие от преадипоцитов, способствуют миграции и выживанию (в том числе за счет подавления активности каспазы 3) клеток ММ, а продуцируемые адипоцитами паракринные медиаторы — их пролиферации.

#### **Влияние адипоцитов костного мозга на клеточные элементы костного мозга при множественной миеломе**

Следует отметить, что опухолевые плазматические клетки не единственные «мишени» для биорегуляторов, вырабатываемых АКМ. Определенно можно утверждать, что в АКМ-ассоциированный генез ММ также вовлечены ГСК, МСК, остеобласты, остеокласты, эндотелиальные клетки и клетки иммунной



Рис. 2. Клеточные механизмы патогенеза множественной миеломы с участием адипоцитов костного мозга (АКМ)

Fig. 2. Cell mechanisms of MM pathogenesis mediated by bone marrow adipocytes (BMA)

системы (рис. 2). Рассмотрим эти типы межклеточных взаимодействий в костном мозге более детально.

#### Гемопоэтические стволовые клетки

Как известно, ГСК и гемопоэтические клетки-предшественники находятся в костном мозге и отвечают за миелопоэз, эритропоэз, тромбопоэз и лимфопоэз. Помимо обеспечения непрерывного обновления клеток крови и иммунной системы, ГСК также регулируют процессы ремоделирования костной ткани. Важным условием для длительного самоподдержания ГСК и реализации генетических программ дифференцировки является необходимость их пребывания в гемопоэтических нишах костного мозга. Данные ряда экспериментальных исследований указывают на то, что АКМ также участвуют в регуляции кроветворения, в том числе, воздействуя на ГСК. О. Naveiras и соавт. установили, что АКМ подавляют гемопоэз в костном мозге мышей [24]. Оказалось, что в образцах костного мозга с повышенным содержанием АКМ относительное содержание ГСК и всех классов гемопоэтических клеток-предшественников было в 2–3 раза ниже по сравнению с образцами костного мозга, которые практически не содержали АКМ. В то же время у животных с генетически обусловленными нарушениями образования АКМ отмечалось успешное восстановление кроветворения после абляции костного мозга облучением [24]. Отрицательное влияние АКМ на эффективность трансплантации ГСК удавалось минимизировать с помощью фармакологического ингибитора PPAR-γ BADGE. Y. Luo и соавт. представили доказательства того, что двухнедельное содержание животных на диете с высоким содержанием жиров не только приводит к повышению уровня АКМ, но и снижает долю ГСК в костном мозге [71]. Восстановление кроветворения после воздействия цитарабина (Ara-C) проходит намного эффективнее у животных с подав-

ленным адипогенезом (после использования препарата BADGE), чем в контрольной группе [72]. Вместе с тем другими авторами значимых изменений в содержании ГСК в костном мозге в условиях усиления адипогенеза *in vivo* не отмечено [73]. Имеется сообщение о способности TNF-α, который вырабатывается в том числе адипоцитами, уменьшать число CD34<sup>+</sup> гемопоэтических клеток-предшественников, продуцирующих гемоглобин [74]. Особый интерес вызывают данные о том, что адипоциты способны регулировать метаболизм железа [75], что имеет прямое отношение к развитию анемии.

#### Мезенхимальные стволовые клетки

Несмотря на то что в организме МСК распространены повсеместно, единственной тканью, в которой они могут непосредственно взаимодействовать с ГСК, является костный мозг. Считается, что в костном мозге МСК выполняют следующие функции: 1) формирование гемопоэтического микроокружения; 2) формирование стромального микроокружения; 3) участие в морфогенезе; 4) самоподдержание и восстановление пула МСК; 5) участие в гомеостатических реакциях организма и процессах регенерации, репарации и адаптации системы мезенхимальных клеток в норме и патологии [76]. В контексте данного обзора важно отметить мультипотентные свойства МСК, т. е. исключительную способность дифференцироваться в различные типы мезенхимальных клеток, включая остеобласты и адипоциты [77]. Получены данные, свидетельствующие о том, что адипоциты продуцируют факторы, стимулирующие дифференцировку МСК в адипогенном, а не в остеогенном направлении [78, 79]. Избыточное накопление адипоцитов в костном мозге приводит, с одной стороны, к подавлению кроветворения, с другой — способствует пролиферации и выживанию опухолевых плазматических клеток благодаря

увеличению выработки адипоцитами факторов роста, цитокинов и хемокинов (см. выше). Кроме того, в результате снижения остеогенной дифференцировки МСК происходит смещение баланса образования/резорбции костной ткани в сторону усиления последнего.

Сигналы, которые инициируют дифференцировку МСК в адипоциты, пока охарактеризованы недостаточно, но известно, что они включают хемерин, секретируемые формы белков DLK-1 и FRP-1 (frizzled related protein 1) [78, 80]. Одним из основных источников хемерина в организме являются адипоциты, и доказано, что свое биологическое действие этот адипокин реализует через специфические CMKLR1-рецепторы [81]. При проведении клинических исследований было показано, что уровень хемерина в плазме крови повышается пропорционально увеличению ИМТ и концентрации триглицеридов в крови [81]. При этом S. Muruganandan и соавт. [79] убедительно доказали, что при утрате CMKLR1-рецепторов МСК дифференцируются в остеобласты. Для больных ММ характерно снижение пролиферативной способности МСК и их остеогенного дифференцировочного потенциала [82, 83]. У таких больных уровень хемерина в сыворотке крови оказался достоверно выше, чем в контрольной группе (199,2 нг/мл по сравнению с 156,5 нг/мл;  $p < 0,001$ ) [43]. Установлена прямая корреляция со стадией заболевания — средние значения содержания сывороточного хемерина составили 168,2; 189,5 и 255,2 нг/мл у больных ММ в I, II и III стадии соответственно. Поскольку стромальные клетки и преадипоциты, полученные от больных ММ, продуцируют хемерин, а миеломные клетки экспрессируют CMKLR1-рецепторы, постулируется, что этот адипокин участвует в генезе ММ через паракринный механизм [43].

### **Остеобласты и остеокласты**

Как уже отмечалось выше, поражение костей — один из ведущих симптомов ММ [2]. Изменения костной ткани проявляются остеолитическими поражениями, остеопорозом, патологическими переломами и гиперкальциемией. Почти у 90 % больных ММ поражение костей выявляется в развернутой стадии заболевания, у 80 % таких пациентов наблюдаются переломы костей [84]. Поражение костей скелета является результатом дисбаланса в формировании и резорбции костной ткани, вызванного либо увеличением числа и активности остеокластов, либо подавлением образования остеобластов. За последние 10–15 лет было идентифицировано множество эндогенных индукторов остеокластов, среди которых такие цитокины и факторы роста, как TNFSF11 (TNF superfamily member 11, также известный как RANKL), IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF и др. Установлено, что ген *TNFSF11* кодирует белок из семейства TNF, который служит лигандом для остеопротегерина и выполняет функцию ключевого регулятора дифференцировки и активации остеоклас-

тов [85]. Действие остеопротегерина, направленное на ингибирование конечной стадии дифференцировки остеокластов и резорбцию кости, основано на специфическом связывании и нейтрализации действия RANKL. Используя метод проточной цитометрии, S. Takeshita и соавт. установили, что преадипоциты экспрессируют связанный с клеточной мембраной RANKL. Число RANKL<sup>+</sup>-клеток в костном мозге увеличивается с возрастом, тогда как уровень остеопротегерина снижается [86]. Это была одна из первых работ, в которой удалось установить связь адипогенеза в костном мозге с усилением резорбции костной ткани.

Отметим, что, разрушая эндост, остеокласты способствуют выходу опухолевых плазматических клеток из костного мозга в кровоток. Помимо воздействия на остеокласты, адипоциты в условиях костномозгового микроокружения оказывают выраженное влияние на остеобласты. В условиях совместного культивирования с преадипоцитами остеобласты показали значительно более низкие уровни дифференцировки и функциональной активности (низкие показатели минеральной плотности костной ткани и снижение уровней щелочной фосфатазы, остерикса, остеокальцина и транскрипционного фактора RUNX2) [87]. Кроме того, отмечено снижение выживаемости остеобластов (в том числе, в результате активации каспаз 3 и 7 с последующей апоптотической гибелью этих клеток) и, как следствие, неполноценное образование кости. Поскольку пальмитиновая и стеариновая кислоты преобладали в кондиционированной среде, а указанные адипоцитопосредованные эффекты блокировались ингибитором синтазы жирных кислот церулинином, сделан вывод о том, что липотоксическое действие адипоцитов на остеобласты реализуется через продукцию свободных жирных кислот.

Как было показано B.S. Moonga и соавт., активация рецептора IL-6 после связывания со специфическим лигандом стимулирует резорбцию костной ткани [88]. Кроме того, IL-6 способен усиливать экспрессию RANKL остеобластами, что приводит к стимуляции остеокластогенеза. VEGF, связываясь со своими рецепторами, расположенными преимущественно на цитоплазматической мембране остеокластов, индуцирует резорбцию костной ткани за счет стимуляции выживания зрелых остеокластов [89]. В кондиционированной среде адипоцитов отмечается также повышенное содержание матриксных металлопротеиназ, которые способны усиливать активность остеокластов [38].

### **Эндотелиальные клетки**

Общепризнано, что начальные этапы ангиогенеза контролируются преимущественно 2 группами биорегуляторов — проангиогенными (например, VEGF, фактором роста фибробластов 2-го типа (FGF-2), фактором роста гепатоцитов (HGF), IL-6, ангиопоэтином 2)



и антиангиогенными (например, ангиостатином, эндостатином, тромбоспондином, IL-12, ангиопоэтином 1) факторами, специфические рецепторы которых имеются на эндотелиальных клетках [90]. Ангиогенез, вызванный нарушением баланса между про- и антиангиогенными факторами, считается необходимым условием роста опухоли, ее инвазии и метастазирования [90–92]. Трансформация MGUS в ММ и последующее прогрессирование заболевания сопровождаются усилением ангиогенеза, в частности прогрессирующим увеличением плотности микрососудов в образцах костномозговой ткани (средние значения этого показателя у больных MGUS, с впервые диагностированной ММ и рецидивами ММ составили 3, 11 и 20 соответственно) [93].

Показатель плотности микрососудов у больных ММ прямо коррелирует с содержанием плазматических клеток, что указывает на участие ангиогенеза в стимуляции пролиферации клеток опухолевого клона. Установлено, что плотность микрососудов в гистологическом препарате костного мозга может иметь прогностическое значение — выживаемость пациентов с впервые диагностированной ММ при высоком и среднем/низком уровнях ангиогенеза в костном мозге составляет 28 и 53 мес ( $p = 0,02$ ) [93]. Несмотря на то что содержание ангиогенных факторов в сыворотке крови больных ММ, как правило, ниже, чем в костном мозге [94], их уровень достоверно превышает таковой у здоровых доноров или больных MGUS. Например, средние значения содержания FGF-2 в сыворотке крови составляют 4,7; 6,2; 6,3; 13,4 и 21,7 пг/мл у здоровых лиц, пациентов с MGUS, больных ММ в I, II и III стадии заболевания соответственно [95]. При этом у больных, отвечающих на химиотерапию, отмечено достоверное снижение уровней FGF-2, VEGF и HGF в сыворотке крови по сравнению с исходным (до лечения) содержанием (23,9 и 6,5 пг/мл для FGF-2, 223 и 105 пг/мл для VEGF, 1429 и 1077 пг/мл для HGF). Отметим, что у больных, у которых не удалось добиться ремиссии, значительного снижения уровней указанных ангиогенных факторов не наблюдалось [95].

Добавление кондиционированной адипоцитами культуральной среды к эндотелиальным клеткам стимулирует формирование из них трубчатых структур в условиях *in vitro* [38]. Ангиогенная активность повышалась пропорционально увеличению ИМТ и была наибольшей при добавлении культуральной среды от адипоцитов лиц с ожирением (ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>) или с морбидным ожирением (ИМТ 35–40 кг/м<sup>2</sup>). Адипоциты могут стимулировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также формирование из них тубулярных структур путем самостоятельной выработки секретируемых проангиогенных факторов (лептин, VEGF или IL-6 [96–99]) либо опосредованно, через IGF-1-индуцированную продукцию VEGF опухолевыми плазматическими клетками [62]. Кроме того, увеличение ангиогенной способности кондицио-

ванной адипоцитами культуральной среды коррелирует с повышением энзиматической активности секретируемой эндопептидазы MMP-2 [38], которая способна расщеплять все типы белков внеклеточного матрикса, что необходимо для миграции эндотелиальных клеток по направлению к ангиогенному стимулу.

### Клетки иммунной системы

Помимо истощения гуморального звена иммунной системы, связанного в том числе с подавлением продукции нормальных иммуноглобулинов [100], для ММ характерно наличие серьезных нарушений клеточного иммунитета. У таких больных, как правило, отмечается снижение числа CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и ослабление функциональной активности цитотоксических Т-лимфоцитов [101]. Кроме того, у больных ММ происходят снижение числа естественных киллеров (ЕК) и ослабление их функциональной активности [101]. Как известно, на поверхности активированных Т-лимфоцитов и ЕК-клеток присутствует рецептор PD-1 (также известный как programmed cell death 1, PDCD1) [102]. Его активация вследствие связывания со специфическим лигандом PD-L1 блокирует регуляторные сигналы от Т-клеточного рецептора (TCR) и активационных рецепторов на Т- и ЕК-клетках, что приводит к снижению функциональной активности Т-клеток, а также ингибированию цитотоксичности и секреции интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ЕК-клетками. В отличие от нормальных плазматических клеток, миеломные клетки больных ММ экспрессируют PD-L1 [103]. Поскольку при использовании антител против PD-1 отмечается восстановление активности ЕК- и Т-клеток в отношении опухолевых плазматических клеток [104, 105], непосредственное участие системы PD-1/PD-L1 в подавлении эффекторных иммунных механизмов при ММ не вызывает сомнений. Согласно недавним наблюдениям J.R. Ingram и соавт. [106] адипоциты из бурой жировой ткани также экспрессируют PD-L1.

Следует упомянуть еще об одном механизме супрессорного действия адипоцитов на эффекторные иммунные клетки. Показано, что добавление кондиционированной адипоцитами среды достоверно снижает цитотоксическую активность ЕК в отношении опухолевых клеток [107]. При этом совместное культивирование указанных клеток в присутствии антител против IL-6 или лептина приводит к восстановлению цитотоксической активности ЕК, что указывает на прямую связь угнетения функциональной активности ЕК с выработкой адипокинов. Хотя подобные данные в отношении АКМ пока отсутствуют, исследования в этом направлении представляются весьма перспективными.

Существенную роль в регуляции иммунного ответа при аутоиммунных реакциях и онкологических заболеваниях играют НКТ-клетки. Аналогично Т-лимфоцитам они участвуют в распознавании аутоантигенов

и чужеродных антигенов. Подобно другим Т-лимфоцитам, NKT-клетки характеризуются наличием TCR, который участвует в распознавании липидных антигенов, связанных с молекулами комплекса гистосовместимости CD1d, экспрессируемыми антигенпрезентирующими клетками [108]. В зависимости от экспрессии генов вариабельных областей  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей TCR различают NKT-клетки, несущие инвариантные (iNKT-клетки, NKT-клетки 1-го типа) или вариабельные (NKT-клетки 2-го типа) TCR. Продуцируемые активированными iNKT-клетками цитокины IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  способствуют дифференцировке CD4<sup>+</sup>-клеток в Т-хелперы 1-го типа (Th1), тогда как IL-4 и IL-13 — в Т-хелперы 2-го типа (Th2) [108]. У больных ММ отмечаются уменьшение числа iNKT-клеток и недостаточная продукция ими IFN- $\gamma$  [109, 110]. Кроме того, уровень CD1d на антигенпрезентирующих клетках достоверно снижается при прогрессировании заболевания, что авторы работы связывают с подавлением иммунных механизмов защиты организма [111].

Получены данные, свидетельствующие о повышении уровня лептина в сыворотке крови и содержания рецептора лептина на iNKT-клетках периферической крови и костного мозга больных ММ по сравнению с условно здоровыми донорами [112]. Результаты экспериментов по совместному культивированию iNKT-клеток, стимулированных лигандом CD1d  $\alpha$ -галактозилцерамидом ( $\alpha$ -GalCer), и миеломных клеток показали, что добавление лептина в среду приводит к значительному снижению способности iNKT-клеток секретировать IFN- $\gamma$ . Более того, блокирование с помощью антител рецептора лептина на iNKT-клетках способствует усилению их активации и продукции IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , что сопровождается развитием выраженного иммунного ответа на клетки миеломы у экспериментальных животных [112].

Известно, что макрофаги являются одним из основных клеточных элементов костномозгового микроокружения [113] и занимают лидирующее место в первой линии защиты организма как против различных инфекций, так и против опухолевых клеток. При определенных условиях отмечается активация макрофагов по фенотипам M1 и M2, функциональные характеристики которых принципиально различаются. В частности, M1-макрофаги способны вызывать гибель опухолевых клеток, тогда как M2-макрофаги отвечают за супрессию адаптивного иммунитета [114]. Не останавливаясь на хорошо изученных механизмах поляризации макрофагов, отметим лишь факт участия в этом процессе IGF-1 [115], который в достаточных количествах продуцируется АКМ.

Одними из ключевых рецепторов клеток врожденной иммунной системы являются Toll-подобные рецепторы (TLR), распознающие определенные высококонсервативные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) в структуре различных патогенов [116]. Помимо экзогенных PAMP,

TLR способны связывать разнообразные молекулы эндогенного происхождения, включая продукты расщепления версикана, который относится к классу хондроитинсульфат протеогликанов внеклеточного матрикса. Появляется все больше работ, из результатов которых следует, что версикан и продукты его расщепления непосредственно участвуют в регуляции воспаления, адгезии, миграции и пролиферации клеток, ремоделирования тканей [117–119]. С. Норе и соавт. установили наличие фрагментов версикана в биопсийных образцах костного мозга больных ММ, но не больных лимфомой или здоровых доноров [120]. Авторы также показали, что в костномозговом микроокружении продукты расщепления версикана активируют тромбоциты, экспрессирующие гетеродимерные формы TLR-2/6. При прогрессии ММ активированные тромбоциты продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  [120], которые способствуют выживанию и пролиферации опухолевых плазматических клеток. Имеются сообщения о том, что адипоциты экспрессируют версикан и секретируют его в среду культивирования *in vitro* [121, 122].

Приведены убедительные доказательства того, что активация макрофагов и прогрессия ММ зависят от активности TPL2 серин-/треонин-киназы (также известной как mitogen-activated protein kinase kinase, MAP3K8) [120]. В частности, у *Tpl2*<sup>-/-</sup> мышей отмечаются блокирование провоспалительного фенотипа в макрофагах костного мозга и снижение пролиферативного потенциала опухолевых плазматических клеток. Кроме того, для макрофагов костного мозга у животных, дефицитных по гену *Tpl2*, характерна поляризация в M1-клетки [120]. У животных с обеими аллелями гена *Tpl2* на поздних стадиях развития ММ также отмечено уменьшение соотношения M1/M2-макрофагов костного мозга при увеличении субпопуляции CD68<sup>hi</sup>/Ly6C<sup>hi</sup>-клеток. Помимо индуцированной версиканом активации киназы TPL2 в макрофагах, поляризация в M2-клетки может происходить в результате продукции адипоцитами хемокина CXCL12 [70], который связывается со своим рецептором CXCR4 на макрофагах костного мозга больных ММ [123]. Еще одним важным медиатором приобретения макрофагами M2 фенотипа после воздействия адипоцитов служат ненасыщенные жирные кислоты, в частности линоленовая и олеиновая кислоты [124].

Существенную роль в подавлении клеточного звена противоопухолевого иммунитета играет гетерогенная популяция супрессорных клеток костного мозга миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC). По своим фенотипическим и функциональным характеристикам MDSC отличаются от зрелых миелоидных клеток (макрофагов, дендритных клеток или нейтрофилов). Согласно принятой номенклатуре MDSC представлены 2 субпопуляциями незрелых клеток миелоидного происхождения:

полиморфноядерными (PMN-MDSC) и моноцитарными (M-MDSC) клетками [125]. PMN-MDSC и M-MDSC отличаются не только по морфологическим и фенотипическим признакам, но и обладают уникальными (хотя частично перекрывающимися) функциональными характеристиками, что отражает их разную роль при различных патологических состояниях. Вместе с тем обе субпопуляции MDSC проявляют супрессорную активность в отношении Т-лимфоцитов, ЕК- или NKT-клеток, макрофагов и дендритных клеток, используя разнообразные механизмы [126]. К важным функциональным особенностям MDSC следует также отнести их участие в привлечении регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [127], а также способность дифференцироваться в макрофаги с M2-фенотипом [128]. Понятно, что Treg и M2-макрофаги в комбинации с MDSC способствуют усилению иммуносупрессии, в том числе при ММ.

В нескольких независимых исследованиях было обнаружено увеличение уровня PMN-MDSC, но не M-MDSC в костном мозге и периферической крови больных ММ по сравнению со здоровыми донорами [129, 130]. При совместном культивировании MDSC больных ММ и Т-лимфоцитов установлено ингибирующее действие MDSC как на пролиферацию Т-клеток, так и секрецию ими IFN- $\gamma$ , что подтверждает иммуносупрессорный эффект MDSC. Важно, что содержание MDSC в костном мозге или периферической крови больных ММ ассоциируется со стадией заболевания и эффективностью проводимого лечения [127, 130, 131].

V.K. Clements и соавт. установили, что при использовании диеты с высоким (до 60 %) содержанием жира у животных — носителей опухолей отмечается повышение (по сравнению с низкожировой диетой) содержания MDSC в периферической крови и, соответственно, уменьшение сроков выживаемости, что сопровождалось ингибированием активности антигенспецифических CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов [132]. Более того, введение животным антител против рецептора лептина приводило к существенному снижению содержания MDSC в периферической крови. Полученные данные указывают на прямую регуляцию лептином накопления MDSC у животных, содержащихся на диете с высоким содержанием жира. Выше уже было отмечено, что, помимо лептина, АКМ продуцируют в костномозговое микроокружение ряд провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  и др.), что создает условия для усиления экспансии и активности MDSC посредством

паракринного механизма [133–135]. Исследования в этом направлении пока немногочисленны, но их результаты свидетельствуют о том, что иммунорегуляторные эффекты АКМ при ММ могут реализовываться за счет как ингибирования активности эффекторных клеток, так и активации супрессорных клеток.

### Заключение

Выраженный интерес к клеткам жировой ткани со стороны онкологов был вызван результатами эпидемиологических исследований, согласно которым избыточная масса тела ассоциируется с повышенным риском развития определенных форм злокачественных новообразований и прогрессии уже возникших опухолей [136]. По мере изучения адипоцитов стали накапливаться факты, указывающие на возможное участие АКМ как доминирующего клеточного компонента костномозгового микроокружения в развитии и прогрессии ММ. Среди актуальных направлений в изучении данного вопроса — характер и особенности взаимодействия АКМ с опухолевыми плазматическими клетками, ГСК, гемопоэтическими клетками-предшественниками, МСК, остеобlastами, остеокластами, эндотелиальными клетками и клетками иммунной системы, а также участие АКМ в формировании внеклеточного матрикса. Становится очевидным, что один из основных механизмов реализации перечисленных выше межклеточных взаимодействий связан с выработкой АКМ различных биологически активных субстанций как белковой, так и иной природы. Следует отметить, что помимо АКМ в этих взаимодействиях участвуют также и другие клеточные элементы костного мозга, которые, в свою очередь, влияют на АКМ.

Приведенные в статье данные позволяют получить общее представление о роли АКМ в развитии характерных для больных ММ патологических изменений в различных органах и тканях. Кроме того, раскрываются новые аспекты регуляторного действия АКМ на эффекторные и супрессорные иммунные клетки и анализируются возможные механизмы участия АКМ в развитии иммуносупрессии, которая способствует прогрессии ММ и возникновению инфекционных осложнений. Эти проблемы начали разрабатываться совсем недавно, однако полученные факты (порой косвенные) расширяют наши представления о роли АКМ как патогенетических факторов развития и прогрессии ММ и создают основу для разработки новых терапевтических подходов.

# Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома. В кн.: Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 423–448. [Votyakova O.M., Demina E.A. Multiple myeloma. In: Clinical Oncohematology: physicians guide. Ed.: M.A. Volkova. Moscow: Meditsina, 2001. Pp. 423–448. (In Russ.)].
2. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5. PMID: 25439696.
3. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лекция). *Вестник гематологии* 2014;X(3):6–39. [Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (lecture). *Vestnik gematologii* = *Bulletin of Hematology* 2014;X(3):6–39. (In Russ.)].
4. Podar K., Tai Y.T., Hideshima T. et al. Emerging therapies for multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009;14(1): 99–127. DOI: 10.1517/14728210802676278. PMID: 19249983.
5. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. National Cancer Institute. Eds.: M.D. Bethesda, A.M. Noone, N. Howlader et al. Section 18. Myeloma. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/).
6. Ailawadhi S., Aldoss I.T., Yang D. et al. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol* 2012;158(1):91–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09124.x. PMID: 22533740.
7. Myeloma: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0086429/>.
8. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. Рак в Україні, 2016–2017. Бюлетень Національного канцер-реєстру 2018;19:66–7. [Fedorenko Z.P., Gulak L.O., Mikhaylovich Yu.Y. et al. Cancer in Ukraine, 2016–2017. *Bulletin of the National Cancer Register* 2018;19: 66–7. (In Ukrainian)].
9. Gluzman D.F., Sklyarenko L.M., Zavelevich M.P. et al. Overview on association of different types of leukemias with radiation exposure. *Exp Oncol* 2015;37(2):89–93. PMID: 26112933.
10. Bazyka D., Prsyazhnyuk A., Gudzenko N. et al. Epidemiology of late health effects in Ukrainian Chernobyl cleanup workers. *Health Phys* 2018;115(1):161–9. DOI: 10.1097/HP.0000000000000868. PMID: 29787442.
11. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842–54. PMID: 1182674.
12. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242. PMID: 15809451.
13. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267. PMID: 26240224.
14. Ricci C., Cova M., Kang Y.S. et al. Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. *Radiology* 1990;177(1):83–8. DOI: 10.1148/radiology.177.1.2399343. PMID: 2399343.
15. Schellinger D., Lin C.S., Hatipoglu H.G., Fertikh D. Potential value of vertebral proton MR spectroscopy in determining bone weakness. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(8):1620–7. PMID: 11559519.
16. Scheller E.L., Doucette C.R., Learman B.S. et al. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues. *Nat Commun* 2015;6:7808. DOI: 10.1038/ncomms8808. PMID: 26245716.
17. Griffith J.F., Yeung D.K., Ma H.T. et al. Bone marrow fat content in the elderly: a reversal of sex difference seen in younger subjects. *J Magn Reson Imaging* 2012;36(1):225–30. DOI: 10.1002/jmri.23619. PMID: 22337076.
18. Bukowska J., Frazier T., Smith S. et al. Bone marrow adipocyte developmental origin and biology. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16(3):312–9. DOI: 10.1007/s11914-018-0442-z. PMID: 29667012.
19. Ghali O., Al Rassy O., Hardouin P., Chauveau C. Increased bone marrow adiposity in a context of energy deficit: The tip of the iceberg? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:125. DOI: 10.3389/fendo.2016.00125. PMID: 27695438.
20. Tencerova M., Kassem M. The bone marrow-derived stromal cells: commitment and regulation of adipogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:127. DOI: 10.3389/fendo.2016.00127. PMID: 27708616.
21. Dong X., Bi L., He S. et al. FFAs-ROS-ERK/P38 pathway plays a key role in adipocyte lipotoxicity on osteoblasts in co-culture. *Biochimie* 2014;101:123–31. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.01.002. PMID: 24424405.
22. Liu Z., Xu J., He J. et al. Mature adipocytes in bone marrow protect myeloma cells against chemotherapy through autophagy activation. *Oncotarget* 2015;6(33):34329–41. DOI: 10.18632/oncotarget.6020. PMID: 26455377.
23. Amable P.R., Teixeira M.V., Carias R.B. et al. Gene expression and protein secretion during human mesenchymal cell differentiation into adipogenic cells. *BMC Cell Biol* 2014;15:46. DOI: 10.1186/s12860-014-0046-0. PMID: 25526965.
24. Naveiras O., Nardi V., Wenzel P.L. et al. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature* 2009;460(7252):259–63. DOI: 10.1038/nature08099. PMID: 19516257.
25. Tuljapurkar S.R., McGuire T.R., Brunsanahan S.K. et al. Changes in human bone marrow fat content associated with changes in hematopoietic stem cell numbers and cytokine levels with aging. *J Anat* 2011;219(5):574–81. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01423.x. PMID: 21923862.
26. Corre J., Planat-Benard V., Corberand J.X. et al. Human bone marrow adipocytes support complete myeloid and lymphoid differentiation from human CD34 cells. *Br J Haematol* 2004;127(3): 344–7. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05198.x. PMID: 15491297.
27. Gainsford T., Willson T.A., Metcalf D. et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(25):14564–8. PMID: 8962092.
28. Poloni A., Maurizi G., Serrani F. et al. Molecular and functional characterization of human bone marrow adipocytes. *Exp Hematol* 2013;41(6):558–66. DOI: 10.1016/j.exphem.2013.02.005. PMID: 23435314.
29. Mattiucci D., Maurizi G., Izzi V. et al. Bone marrow adipocytes support hematopoietic stem cell survival. *J Cell Physiol* 2018;233(2):1500–11. DOI: 10.1002/jcp.26037. PMID: 28574591.
30. Cawthorn W.P., Scheller E.L., Learman B.S. et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab* 2014;20(2):368–75. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.06.003. PMID: 24998914.
31. Di Mascio L., Voermans C., Ugoezwa M. et al. Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor. *J Immunol* 2007;178(6):3511–20. PMID: 17339446.



32. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. et al.; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794–8. DOI: 10.1056/NEJMsrl606602. PMID: 27557308.
33. Teras L.R., Kitahara C.M., Birmann B.M. et al. Body size and multiple myeloma mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *Br J Haematol* 2014;166(5):667–76. DOI: 10.1111/bjh.12935. PMID: 24861847.
34. Thordardottir M., Lindqvist E.K., Lund S.H. et al. Obesity and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma: a population-based study. *Blood Adv* 2017;1(24):2186–92. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017007609. PMID: 29296866.
35. Doucette C.R., Horowitz M.C., Berry R. et al. A high fat diet increases bone marrow adipose tissue (MAT) but does not alter trabecular or cortical bone mass in C57BL/6J mice. *J Cell Physiol* 2015;230(9):2032–7. DOI: 10.1002/jcp.24954. PMID: 25663195.
36. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I. Клиническая онкогематология 2013;6(3):237–57. [Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (pathogenesis, clinic, diagnosis, differential diagnosis). Part I. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(3):237–57. (In Russ.)].
37. Neri P., Bahlis N.J. Targeting of adhesion molecules as a therapeutic strategy in multiple myeloma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012;12(7):776–96. PMID: 22671924.
38. Bullwinkle E.M., Parker M.D., Bonan N.F. et al. Adipocytes contribute to the growth and progression of multiple myeloma: Unraveling obesity related differences in adipocyte signaling. *Cancer Lett* 2016;380(1):114–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.06.010. PMID: 27317873.
39. Caers J., Deleu S., Belaid Z. et al. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma cells. *Leukemia* 2007;21(7):1580–4. DOI: 10.1038/sj.leu.2404658. PMID: 17377589.
40. Фильченков А.А., Залесский В.Н. Лептин, адипоциты и ожирение организма. Российский биотерапевтический журнал 2007;6(3):30–7. [Philchenkov A.A., Zaleskiy V.N. Leptin, adipocytes and obesity. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2007;6(3):30–7. (In Russ.)].
41. Yu W., Cao D.D., Li Q.B. et al. Adipocytes secreted leptin is a pro-tumor factor for survival of multiple myeloma under chemotherapy. *Oncotarget* 2016;7(52):86075–86. DOI: 10.18632/oncotarget.13342. PMID: 27863383.
42. Alexandrakis M.G., Passam F.H., Sfiridaki A. et al. Serum levels of leptin in multiple myeloma patients and its relation to angiogenic and inflammatory cytokines. *Int J Biol Markers* 2004;19(1):52–7. PMID: 15077927.
43. Westhrin M., Moen S.H., Kristensen I.B. et al. Chemerin is elevated in multiple myeloma patients and is expressed by stromal cells and pre-adipocytes. *Biomark Res* 2018;6:21. DOI: 10.1186/s40364-018-0134-y. PMID: 29946468.
44. Medina E.A., Oberheu K., Polusani S.R. et al. PKA/AMPK signaling in relation to adiponectin's antiproliferative effect on multiple myeloma cells. *Leukemia* 2014;28(10):2080–9. DOI: 10.1038/leu.2014.112. PMID: 24646889.
45. Dalamaga M., Christodoulatos G.S. Adiponectin as a biomarker linking obesity and adiposopathy to hematologic malignancies. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;23(1):5–20. DOI: 10.1515/hmbci-2015-0016. PMID: 26057219.
46. Fowler J.A., Lwin S.T., Drake M.T. et al. Host-derived adiponectin is tumor-suppressive and a novel therapeutic target for multiple myeloma and the associated bone disease. *Blood* 2011;118(22):5872–82. DOI: 10.1182/blood-2011-01-330407. PMID: 21908434.
47. Hofmann J.N., Birmann B.M., Teras L.R. et al. Low levels of circulating adiponectin are associated with multiple myeloma risk in overweight and obese individuals. *Cancer Res* 2016;76(7):1935–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2406. PMID: 26921332.
48. Hofmann J.N., Mailankody S., Korde N. et al. Circulating adiponectin levels differ between patients with multiple myeloma and its precursor disease. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25(8):1317–20. DOI: 10.1002/oby.21894. PMID: 28602036.
49. Santo L., Teras L.R., Giles G.G. et al. Circulating resistin levels and risk of multiple myeloma in three prospective cohorts. *Br J Cancer* 2017;117(8):1241–5. DOI: 10.1038/bjc.2017.282. PMID: 28829767.
50. Freund G.G., Kulas D.T., Mooney R.A. Insulin and IGF-1 increase mitogenesis and glucose metabolism in the multiple myeloma cell line, RPMI 8226. *J Immunol* 1993;151(4):1811–20. PMID: 7688386.
51. Wang M.C., Fu X.D., Li M.X. PI-3K/Akt/GSK-3 $\beta$  signaling cascades stimulated by insulin like growth factor-I contribute to multiple myeloma cells proliferation and survival. *Chin Med J (Engl)* 2006;119(14):1226–9. PMID: 16863618.
52. Sprynski A.C., Hose D., Caillot L. et al. The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor. *Blood* 2009;113(19):4614–26. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170464. PMID: 19228610.
53. Drewinko B., Alexanian R. Growth kinetics of plasma cell myeloma. *J Natl Cancer Inst* 1977;58(5):1247–53. PMID: 857025.
54. Durie B.G., Salmon S.E., Moon T.E. Pretreatment tumor mass, cell kinetics, and prognosis in multiple myeloma. *Blood* 1980;55(3):364–72. PMID: 7357075.
55. Gu Z.J., De Vos J., Rebouissou C. et al. Agonist anti-gp130 transducer monoclonal antibodies are human myeloma cell survival and growth factors. *Leukemia* 2000;14(1):188–97. PMID: 10637495.
56. Tu Y., Gardner A., Lichtenstein A. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT kinase pathway in multiple myeloma plasma cells: roles in cytokine-dependent survival and proliferative responses. *Cancer Res* 2000;60(23):6763–70. PMID: 11118064.
57. Huo J., Xu S., Lin B. et al. Fas apoptosis inhibitory molecule is upregulated by IGF-1 signaling and modulates Akt activation and IRF4 expression in multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(5):1165–71. DOI: 10.1038/leu.2012.326. PMID: 23138182.
58. De Bruyne E., Bos T.J., Schuit F. et al. IGF-1 suppresses Bim expression in multiple myeloma via epigenetic and posttranslational mechanisms. *Blood* 2010;115(12):2430–40. DOI: 10.1182/blood-2009-07-232801. PMID: 20086250.
59. Kuhn D.J., Berkova Z., Jones R.J. et al. Targeting the insulin-like growth factor-1 receptor to overcome bortezomib resistance in preclinical models of multiple myeloma. *Blood* 2012;120(16):3260–70. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386789. PMID: 22932796.
60. Tai Y.T., Podar K., Catley L. et al. Insulin-like growth factor-1 induces adhesion and migration in human multiple myeloma cells via activation of  $\beta$ 1-integrin and phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT signaling. *Cancer Res* 2003;63(18):5850–8. PMID: 14522909.
61. Qiang Y.W., Yao L., Tosato G., Rudikoff S. Insulin-like growth factor I induces migration and invasion of human multiple myeloma cells. *Blood* 2004;103(1):301–8. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2066. PMID: 14504085.
62. Bieghs L., Johnsen H.E., Maes K. et al. The insulin-like growth factor system in multiple myeloma: diagnostic and therapeutic potential. *Oncotarget* 2016;7(30):48732–52. DOI: 10.18632/oncotarget.8982. PMID: 27129151.

63. Klein B., Zhang X.G., Lu Z.Y., Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995;85(4): 863–72. PMID: 7849308.
64. Ogata A., Chauhan D., Teoh G. et al. IL-6 triggers cell growth via the Ras-dependent mitogen-activated protein kinase cascade. *J Immunol* 1997;159(5):2212–21. PMID: 9278309.
65. Jourdan M., De Vos J., Mechti N., Klein B. Regulation of BCL-2-family proteins in myeloma cells by three myeloma survival factors: interleukin-6, interferon-alpha and insulin-like growth factor I. *Cell Death Differ* 2000;7(12):1244–52. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400758. PMID: 11175262.
66. Jourdan M., Tarte K., Legouffe E. et al. Tumor necrosis factor is a survival and proliferation factor for human myeloma cells. *Eur Cytokine Netw* 1999;10(1):65–70. PMID: 10210775.
67. Lee C., Oh J.I., Park J. et al. TNF  $\alpha$  mediated IL-6 secretion is regulated by JAK/STAT pathway but not by MEK phosphorylation and AKT phosphorylation in U266 multiple myeloma cells. *Biomed Res Int* 2013;2013:580135. DOI: 10.1155/2013/580135. PMID: 24151609.
68. Jöhner 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. *Clin Cancer Res* 2004;10(6):1901–10. PMID: 15041705.
69. Jurisic V., Colovic M. Correlation of sera TNF-alpha with percentage of bone marrow plasma cells, LDH, beta2-microglobulin, and clinical stage in multiple myeloma. *Med Oncol* 2002;19(3):133–9. DOI: 10.1385/MO:19:3:133. PMID: 12482123.
70. Trotter T.N., Gibson J.T., Sherpa T.L. et al. Adipocyte-lineage cells support growth and dissemination of multiple myeloma in bone. *Am J Pathol* 2016;186(11):3054–63. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.07.012. PMID: 27648615.
71. Luo Y., Chen G.L., Hannemann N. et al. Microbiota from obese mice regulate hematopoietic stem cell differentiation by altering the bone niche. *Cell Metab* 2015;22(5):886–94. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.020. PMID: 26387866.
72. Zhu R.J., Wu M.Q., Li Z.J. et al. Hematopoietic recovery following chemotherapy is improved by BADGE-induced inhibition of adipogenesis. *Int J Hematol* 2013;97(1):58–72. DOI: 10.1007/s12185-012-1233-4. PMID: 23264188.
73. Spindler T.J., Tseng A.W., Zhou X., Adams G.B. Adipocytic cells augment the support of primitive hematopoietic cells *in vitro* but have no effect in the bone marrow niche under homeostatic conditions. *Stem Cells Dev* 2014;23(4): 434–41. DOI: 10.1089/scd.2013.0227. PMID: 24083324.
74. Grigorakaki C., Morceau F., Chateauvieux S. et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$ -mediated inhibition of erythropoiesis involves GATA-1/GATA-2 balance impairment and PU.1 over-expression. *Biochem Pharmacol* 2011;82(2):156–66. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.03.030. PMID: 21501595.
75. Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes Rev* 2013;14(10):771–9. DOI: 10.1111/obr.12057. PMID: 23841713.
76. Пыко И.В., Корень С.В., Квачева З.Б., Федулов А.С. Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга: свойства, функции, возможность использования в регенеративной и восстановительной терапии. *Медицинский журнал* 2007;(4):18–22. [Pyko I.V., Koren S.V., Kvacheva Z.B., Fedulov A.S. Bone marrow mesenchymal stem cells: properties, functions, possibility of use in regenerative therapy. *Meditsinskiy zhurnal* = Medical Journal 2007;(4):18–22. (In Russ.)].
77. Prockop D.J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997;276(5309):71–4. PMID: 9082988.
78. Muruganandan S., Parlee S.D., Rourke J.L. et al. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. *J Biol Chem* 2011;286(27):23982–95. DOI: 10.1074/jbc.M111.220491. PMID: 21572083.
79. Muruganandan S., Govindarajan R., McMullen N.M., Sinal C.J. Chemokine-like receptor 1 is a novel Wnt target gene that regulates mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cells* 2017;35(3):711–24. DOI: 10.1002/stem.2520. PMID: 27733019.
80. Abdallah B.M., Kassem M. New factors controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis. *Bone* 2012;50(2):540–5. DOI: 10.1016/j.bone.2011.06.030. PMID: 21745614.
81. Батюшин М.М. Хемерин. Роль в регуляции воспаления и возможности изучения в нефрологии. *Нефрология* 2014;18(5):8–15. [Batyushin M.M. Chemerin. Role in the regulation of inflammation and the possibility of studying in nephrology. *Nefrologiya* = Nephrology 2014;18(5):8–15. (In Russ.)].
82. Reagan M.R., Ghobrial I.M. Multiple myeloma mesenchymal stem cells: characterization, origin, and tumor-promoting effects. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):342–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2212. PMID: 22065077.
83. Reagan M.R., Mishima Y., Glavey S.V. et al. Investigating osteogenic differentiation in multiple myeloma using a novel 3D bone marrow niche model. *Blood* 2014;124(22):3250–9. DOI: 10.1182/blood-2014-02-558007. PMID: 25205118.
84. Melton L.J. 3<sup>rd</sup>, Kyle R.A., Achenbach S.J. et al. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):487–93. PMID: 15746994.
85. Kong Y.Y., Yoshida H., Sarosi I. et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397(6717):315–23. PMID: 9950424.
86. Takeshita S., Fumoto T., Naoe Y., Ikeda K. Age-related marrow adipogenesis is linked to increased expression of RANKL. *J Biol Chem* 2014;289(24): 16699–710. DOI: 10.1074/jbc.M114.547919. PMID: 24753250.
87. Elbaz A., Wu X., Rivas D. et al. Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocyte lipotoxicity on human osteoblasts *in vitro*. *J Cell Mol Med* 2010;14(4):982–91. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00751.x. PMID: 19382912.
88. Moonga B.S., Adebajo O.A., Wang H.J. et al. Differential effects of interleukin-6 receptor activation on intracellular signaling and bone resorption by isolated rat osteoclasts. *J Endocrinol* 2002;173(3):395–405. PMID: 12065229.
89. Гельцер Б.И., Жилкова Н.Н., Ануфриева Н.Д., Кочеткова Е.А. Поражение костей при множественной миеломе. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2011;(3):11–6. [Heltser B.I., Zhilkova N.N., Anufrieva N.D., Kochetkova E.A. Bone lesions in case of multiple myeloma. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* = Pacific Medical Journal 2011;(3):11–6. (In Russ.)].
90. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза. *Онкология* 2007;9(4):321–8. [Philchenkov A.A. Therapeutic potential of angiogenesis inhibitors. *Onkologiya* = Oncology 2007;9(4):321–8. (In Russ.)].
91. Weis S.M., Cheresh D.A. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med* 2011;17(11):1359–70. DOI: 10.1038/nm.2537. PMID: 22064426.
92. Cao Y., Arbiser J., D'Amato R.J. et al. Forty-year journey of angiogenesis translational research. *Sci Transl Med* 2011;3(114):114rv3. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003149. PMID: 22190240.
93. Rajkumar S.V., Mesa R.A., Fonseca R. et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2210–6. PMID: 12114422.

94. Di Raimondo F., Azzaro M.P., Palumbo G. et al. Angiogenic factors in multiple myeloma: higher levels in bone marrow than in peripheral blood. *Haematologica* 2000;85(8):800–5. PMID: 10942925.
95. Sezer O., Jakob C., Eucker J. et al. Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2001;66(2):83–8. PMID: 11168514.
96. Sierra-Honigsmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281(5383):1683–6. PMID: 9733517.
97. Ferla R., Bonomi M., Otvos L. Jr, Surmacz E. Glioblastoma-derived leptin induces tube formation and growth of endothelial cells: comparison with VEGF effects. *BMC Cancer* 2011;11:303. DOI: 10.1186/1471-2407-11-303. PMID: 21771332.
98. Vicennati V., Vottero A., Friedman C., Papanicolaou D.A. Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(7):905–11. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802035. PMID: 12080442.
99. Jakob C., Sterz J., Zavrski I. et al. Angiogenesis in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006;42(11):1581–90. PMID: 16797965.
100. Чубукина Ж.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. и др. Неспецифические факторы защиты и гуморальный иммунитет у больных множественной миеломой. Медицина экстремальных ситуаций 2012;(2):93–8. [Chubukina Zh.V., Bubnova L.N., Bessmeltsev S.S. et al. Nonspecific protection factors and humoral immunity in patients with multiple myeloma. *Medsina ekstremal'nykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations* 2012;(2):93–8. (In Russ.)].
101. Tamura H. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple myeloma. *Int J Hematol* 2018;107(3):278–85. DOI: 10.1007/s12185-018-2405-7. PMID: 29368256.
102. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870.
103. Yousef S., Marvin J., Steinbach M. et al. Immunomodulatory molecule PD-L1 is expressed on malignant plasma cells and myeloma-propagating pre-plasma cells in the bone marrow of multiple myeloma patients. *Blood Cancer J* 2015;5: e285. DOI: 10.1038/bcj.2015.7. PMID: 25747678.
104. Benson D.M. Jr, Bakan C.E., Mishra A. et al. The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody. *Blood* 2010;116(13):2286–94. DOI: 10.1182/blood-2010-02-271874. PMID: 20460501.
105. Rosenblatt J., Glotzbecker B., Mills H. et al. PD-1 blockade by CT-011, anti-PD-1 antibody, enhances *ex vivo* T-cell responses to autologous dendritic cell/myeloma fusion vaccine. *J Immunother* 2011;34(5):409–18. DOI: 10.1097/CJI.0b013e31821ca6ce. PMID: 21577144.
106. Ingram J.R., Dougan M., Rashidian M. et al. PD-L1 is an activation-independent marker of brown adipocytes. *Nat Commun* 2017;8(1):647. DOI: 10.1038/s41467-017-00799-8. PMID: 28935898.
107. Xu L., Shen M., Chen X. et al. Adipocytes affect castration-resistant prostate cancer cells to develop the resistance to cytotoxic action of NK cells with alterations of PD-L1/NKG2D ligand levels in tumor cells. *Prostate* 2018;78(5):353–64. DOI: 10.1002/pros.23479. PMID: 29330929.
108. Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. NKT-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа. *Онкогематология* 2010;5(4): 39–47. [Akinfieva O.V., Bubnova L.N., Bessmeltsev S.S. NKT cells: characteristic features and functional significance in the immune response regulation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;5(4):39–47. (In Russ.)].
109. Dhodapkar M.V., Geller M.D., Chang D.H. et al. A reversible defect in natural killer T cell function characterizes the progression of premalignant to malignant multiple myeloma. *J Exp Med* 2003;197(12):1667–76. DOI: 10.1084/jem.20021650. PMID: 12796469.
110. Jiang F., Liu H., Liu Z. et al. Deficient invariant natural killer T cells had impaired regulation on osteoclastogenesis in myeloma bone disease. *J Cell Mol Med* 2018;22(5):2706–16. DOI: 10.1111/jcmm.13554. PMID: 29473714.
111. Spanoudakis E., Hu M., Naresh K. et al. Regulation of multiple myeloma survival and progression by CD1d. *Blood* 2009;113(11):2498–2507. DOI: 10.1182/blood-2008-06-161281. PMID: 19056691.
112. Favreau M., Menu E., Gaublomme D. et al. Leptin receptor antagonism of iNKT cell function: a novel strategy to combat multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(12):2678–85. DOI: 10.1038/leu.2017.146. PMID: 28490813.
113. Gimble J.M., Robinson C.E., Wu X., Kelly K.A. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. *Bone* 1996;19(5):421–8. PMID: 8922639.
114. Sica A., Larghi P., Mancino A. et al. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin Cancer Biol* 2008;18(5):349–55. DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.03.004. PMID: 18467122.
115. Barrett J.P., Minogue A.M., Falvey A., Lynch M.A. Involvement of IGF-1 and Akt in M1/M2 activation state in bone marrow-derived macrophages. *Exp Cell Res* 2015;335(2):258–68. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.05.015. PMID: 26022664.
116. Тухватулин А.И., Логунов Д.Ю., Шербинин Д.Н. и др. Toll-подобные рецепторы и их адапторные молекулы. *Биохимия* 2010;75(9):1224–43. [Tukhvatulin A.I., Logunov D.Yu., Shcherbinin D.N. et al. Toll-like receptors and their adapter molecules. *Biokhimiya = Biochemistry* 2010;75(9):1224–43. (In Russ.)].
117. Wight T.N., Kinsella M.G., Evanko S.P. et al. Versican and the regulation of cell phenotype in disease. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840(8):2441–51. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.12.028. PMID: 24401530.
118. Andersson-Sjöland A., Hallgren O., Rolandsson S. et al. Versican in inflammation and tissue remodeling: the impact on lung disorders. *Glycobiology* 2015;25(3):243–51. DOI: 10.1093/glycob/cwu120. PMID: 25371494.
119. Theocharis A.D., Karamanos N.K. Proteoglycans remodeling in cancer: Underlying molecular mechanisms. *Matrix Biol* 2019;75–76:220–59. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.10.008. PMID: 29128506.
120. Hope C., Ollar S.J., Heninger E. et al. TPL2 kinase regulates the inflammatory milieu of the myeloma niche. *Blood* 2014;123(21):3305–15. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554071. PMID: 24723682.
121. Fletcher S.J., Sacca P.A., Pistone-Creydt M. et al. Human breast adipose tissue: characterization of factors that change during tumor progression in human breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;36(1):26. DOI: 10.1186/s13046-017-0494-4. PMID: 28173833.
122. Zizola C.F., Julianelli V., Bertolesi G. et al. Role of versican and hyaluronan in the differentiation of 3T3-L1 cells into preadipocytes and mature adipocytes. *Matrix Biol* 2007;26(6):419–30. DOI: 10.1016/j.matbio.2007.04.002. PMID: 17513099.
123. Beider K., Bitner H., Leiba M. et al. Multiple myeloma cells recruit tumor-supportive macrophages through the CXCR4/CXCL12 axis and promote their polarization toward the M2 phenotype. *Oncotarget* 2014;5(22):11283–96. DOI: 10.18632/oncotarget.2207. PMID: 25526031.
124. Klein-Wieringa I.R., Andersen S.N., Kwekkeboom J.C. et al. Adipocytes

- modulate the phenotype of human macrophages through secreted lipids. *J Immunol* 2013;191(3):1356–63. DOI: 10.4049/jimmunol.1203074. PMID: 23817431.
125. Bronte V., Brandau S., Chen S.H. et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun* 2016;7:12150. DOI: 10.1038/ncomms12150. PMID: 27381735.
  126. Malek E., de Lima M., Letterio J.J. et al. Myeloid-derived suppressor cells: The green light for myeloma immune escape. *Blood Rev* 2016;30(5):341–8. DOI: 10.1016/j.blre.2016.04.002. PMID: 27132116.
  127. Favaloro J., Liyadipitiya T., Brown R. et al. Myeloid derived suppressor cells are numerically, functionally and phenotypically different in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2014;55(12): 2893–900. DOI: 10.3109/10428194.2014.904511. PMID: 24625328.
  128. Okwan-Duodu D., Umpierrez G.E., Brawley O.W., Diaz R. Obesity-driven inflammation and cancer risk: role of myeloid derived suppressor cells and alternately activated macrophages. *Am J Cancer Res* 2013;3(1):21–33. PMID: 23359288.
  129. Ramachandran I.R., Martner A., Pisklakova A. et al. Myeloid-derived suppressor cells regulate growth of multiple myeloma by inhibiting T cells in bone marrow. *J Immunol* 2013;190(7):3815–23. DOI: 10.4049/jimmunol.1203373. PMID: 23460744.
  130. Görgün G.T., Whitehill G., Anderson J.L. et al. Tumor-promoting immune-suppressive myeloid-derived suppressor cells in the multiple myeloma microenvironment in humans. *Blood* 2013;121(15):2975–87. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448548. PMID: 23321256.
  131. Wang Z., Zhang L., Wang H. et al. Tumor-induced CD14+HLA-DR(-/low) myeloid-derived suppressor cells correlate with tumor progression and outcome of therapy in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64(3):389–99. DOI: 10.1007/s00262-014-1646-4. PMID: 25548095.
  132. Clements V.K., Long T., Long R. et al. Frontline Science: High fat diet and leptin promote tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol* 2018;103(3):395–407. DOI: 10.1002/JLB.4HI0517-210R. PMID: 29345342.
  133. Sade-Feldman M., Kanterman J., Ish-Shalom E. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  blocks differentiation and enhances suppressive activity of immature myeloid cells during chronic inflammation. *Immunity* 2013;38(3):541–54. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.007. PMID: 23477736.
  134. Marigo I., Bosio E., Solito S. et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBP $\beta$  transcription factor. *Immunity* 2010;32(6):790–802. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.010. PMID: 20605485.
  135. Song X., Krelin Y., Dvorkin T. et al. CD11b+/Gr-1+ immature myeloid cells mediate suppression of T cells in mice bearing tumors of IL-1 $\beta$ -secreting cells. *J Immunol* 2005;175(12):8200–8. PMID: 16339559.
  136. Donohoe C.L., Lysaght J., O’Sullivan J., Reynolds J.V. Emerging concepts linking obesity with the hallmarks of cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28(1):46–62. DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.004. PMID: 27633129.

**Благодарность:** Автор выражает искреннюю благодарность проф. Д.Ф. Глузману за внимательное прочтение рукописи статьи и ценные замечания.

**Acknowledgement:** The author is very grateful to prof. D.F. Gluzman for a careful reading of the article and valuable comments.

#### ORCID автора/ORCID of author

А.А. Фильченков/A.A. Philchenkov: <https://orcid.org/0000-0001-5315-4490>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 10.10.2018. **Принята к публикации:** 09.11.2018.

**Article received:** 10.10.2018. **Accepted for publication:** 09.11.2018.