

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-26-32



Роль микроокружения костного мозга в прогрессии множественной миеломы из моноклональной гаммапатии неясного генеза

А.С. Худовекова¹, Я.А. Руденко^{1,2}, А.Е. Доросевич^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; Россия, 214018 Смоленск, проспект Гагарина, 27

Контакты: Александра Станиславовна Худовекова thioglycol@mail.ru

Множественная миелома – опухоль из плазматических клеток, одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний крови. Ей предшествует стадия, называемая моноклональной гаммапатией неясного генеза, из которой лишь в небольшом проценте случаев развивается полноценная множественная миелома. Было принято считать, что этот процесс связан с накоплением генетических мутаций, но в последние годы появляется все больше доказательств того, что ключевую роль в прогрессии играет микроокружение костного мозга и именно оно может стать мишенью для терапии, предупреждающей развитие миеломы. В обзоре рассмотрена роль мезенхимальных стволовых клеток, клеток иммунной системы, эндотелиоцитов, фибробластов, адипоцитов, остеокластов и остеобластов в прогрессии множественной миеломы, а также влияния симпатической нервной системы и состава микробиома.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия неясного генеза, микроокружение костного мозга

Для цитирования: Худовекова А.С., Руденко Я.А., Доросевич А.Е. Роль микроокружения костного мозга в прогрессии множественной миеломы из моноклональной гаммапатии неясного генеза. Онкогематология 2021;16(3):26–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-26-32.

The role of bone marrow microenvironment in the progression of multiple myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance

A.S. Khudovokova¹, Ya.A. Rudenko^{1,2}, A.E. Dorosevich^{1,2}

¹Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

²Smolensk Regional Institute of Pathology; 27 Prospekt Gagarina, Smolensk 214018, Russia

Contacts: Aleksandra Stanislavovna Khudovokova thioglycol@mail.ru

Multiple myeloma is a tumor of plasma cells, one of the most common malignant blood diseases. It is preceded by a stage called monoclonal gammopathy of undetermined significance, from which true multiple myeloma develops in only a small percentage of cases. It was assumed that this process is associated with the accumulation of genetic mutations, but in recent years there is increasing evidence that the bone marrow microenvironment plays a key role in progression and that it can become a target for therapy that prevents the myeloma development. The review considers the role of mesenchymal stem cells, immune system cells, endotheliocytes, fibroblasts, adipocytes, osteoclasts and osteoblasts in multiple myeloma progression, as well as the impact of the sympathetic nervous system and microbiome composition.

Key words: multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, bone marrow microenvironment

For citation: Khudovokova A.S., Rudenko Ya.A., Dorosevich A.E. The role of bone marrow microenvironment in the progression of multiple myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-26-32.

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественная опухоль из плазматических клеток, 2-е по распростра-

ненности онкогематологическое заболевание [1]. Пятилетняя выживаемость при ММ не превышает 50 %. ММ предшествует фаза, называемая моноклональной

гаммапатией неясного генеза (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). MGUS диагностируют по наличию моноклонального иммуноглобулина в крови или моче, при этом обнаруживается менее 10 % клональных плазматических клеток в костном мозге и нет связанных с миеломой поражений органов.

Частота обнаружения MGUS увеличивается с возрастом: данная патология присутствует у 3 % населения старше 50 лет. Ежегодно у 1 % пациентов с MGUS отмечается прогрессия до ММ [2]. Несмотря на то что эту форму принято считать бессимптомной, MGUS ассоциируется с сокращением продолжительности жизни и рядом сопутствующих патологий (риском переломов, нарушениями функции почек, периферической нейропатией, вторичным иммунодефицитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями) [3].

Также выделяют асимптоматическую, или тлеющую, миелому (smoldering multiple myeloma, SMM) как стадию, определяемую наличием в сыворотке крови моноклонального компонента не менее 30 г/л, и/или 500 мг в суточном анализе мочи, и/или 10–59 % клональных плазматических клеток в костном мозге при отсутствии характерных для миеломы патологий, таких как гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия или костная болезнь [4].

Субстратом прогрессии из MGUS/SMM в ММ принято считать повышенное количество мутаций в плазматических клетках. Однако, по данным некоторых исследований, переходу предшествует лишь небольшое количество новых мутаций, а пролиферация и прогрессия отдельных плазматических клеток *in vitro* и *in vivo* сильно различаются [5]. Между плазматическими клетками при MGUS и ММ гораздо меньше различий, чем между плазматическими клетками здоровых лиц и при MGUS, и многие мутации уже присутствуют на стадии MGUS [2, 6]. Это свидетельствует о том, что в трансформации и прогрессии ММ большую роль играет взаимодействие с микроокружением.

Выделяют 3 направления во взаимодействии между опухолевыми клетками и другими клетками костного мозга:

- секреция цитокинов и факторов роста, таких как интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α);
- взаимодействие через молекулы клеточной адгезии (белки ICAM-1, VCAM-1);
- через экзосомы, мембранные структуры, осуществляющие транспорт белков, микроРНК (miR) и факторов роста [7].

Также из клеток костного мозга происходит трансфер митохондрий в клетки ММ [8].

Морфологически в микроокружении костного мозга отмечаются значительная перестройка эндостальной ниши, возрастание плотности микрососудов, увеличение количества клеток с уплощенными ядрами [9]. Причем эти структурные изменения сохраняются и после проведения лечения [10].

Взаимодействие клеток множественной миеломы с клеточными популяциями микроокружения

Мезенхимальные стромальные клетки

Мезенхимальные стромальные клетки костного мозга — популяция фибробластоподобных клеток с широким дифференцировочным потенциалом, который при развитии ММ меняется под воздействием цитокинов, а также сигналов, передаваемых посредством экзосом (амфирегулин), и эпигенетических путей регуляции (метилирование) [11–13]. Одновременно меняется скорость их пролиферации, увеличивается экспрессия таких опухолевых маркеров, как α -гладкомышечный актин и β -галактозидаза [14]. Стромальные клетки также выделяют хемокин CXCL12, удерживающий незрелые клетки крови в костном мозге. Рецептор к этому хемокину, CXCR4, присутствует на опухолевых клетках, что поддерживает миграцию образовавшихся на периферии плазматических клеток в костный мозг [11, 15].

Под воздействием опухолевых клеток стромальные клетки костного мозга секретируют IL-6, IL-17, онкостатин М, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста нервов и др. [7, 16]. Выделение ФНО- α , IL-6, трансформирующего фактора роста β (TGF- β) коррелирует с количеством опухолевых плазматических клеток в костном мозге [17]. IL-6, один из основных цитокинов, обеспечивающих поддержку опухоли, через сигнальный путь JAK/STAT3 стимулирует экспрессию антиапоптозных факторов MCL-1 (myeloid cell leukemia 1) и BCL-XL (B-cell lymphoma-extra large). MCL-1 также образуется при секреции микроокружением активирующего фактора В-клеток (BAFF) и индуцирующего пролиферацию лиганда (APRIL), количество которых увеличивается у больных ММ по сравнению со здоровыми лицами [18].

Зоны активного роста ММ совпадают с зонами нахождения популяции остеохондроретикулярных стволовых клеток, экспрессирующих белок Grem1, способствующий пролиферации ММ-клеток *in vitro* [19].

Клетки иммунной системы

Трансформация из MGUS в ММ ассоциирована не только с ингибированием апоптоза, но и с уклонением опухолевых клеток от иммунного контроля.

Продуцируемые опухолью факторы роста и цитокины ответственны за увеличение образования миелоидных супрессоров (myeloid-derived suppressor cells, MDSC). MDSC — популяция незрелых миелоидных клеток, обладающих иммуносупрессивной активностью. Существует 2 типа человеческих MDSC — полиморфноядерные и мононуклеарные, которые формируются из миелоидных предшественников. В норме аналогичные им клетки поддерживают материнско-фетальную толерантность при беременности и играют благоприятную роль в метаболической дисфункции,

связанной с ожирением. MDSC секретируют оксид азота, аргиназу, активные формы кислорода, простагландин E2, которые ингибируют пролиферацию и развитие Т-хелперов 1-го типа (Th1), цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, а также облегчают дифференциацию Т-хелперов, продуцирующих IL-17 (Th17), регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и макрофагов, связанных с опухолью (TAM). Уровень Treg возрастает в микроокружении костного мозга при прогрессии из MGUS в MM [20].

Клетки MM индуцируют экспрессию CD84 на клетках микроокружения, а CD84 стимулирует образование белка программируемой клеточной смерти (PD-L1), подавляющего функцию Т-клеток [21]. Данные исследований несколько противоречивы, но в целом сводятся к тому, что экспрессия PD-L1 повышается у пациентов с MM по сравнению с пациентами с MGUS [22]. IL-6 совместно с TGF- β и IL-1 β способствует дифференцировке Th17. Они выделяют IL-17, играющий значимую роль в иммуносупрессии и поддержании роста опухоли [23].

Анализ клеточного состава микроокружения опухоли показал значительное, хотя и гетерогенное увеличение популяции Т-клеток, на стадии MGUS происходит гетерогенное увеличение популяций Т-лимфоцитов, CD16⁺-моноцитов и NK-клеток. Зрелые CD14⁺-макрофаги претерпевают фенотипический сдвиг, теряя главный комплекс гистосовместимости 2-го типа (MHC-2), и становятся иммуносупрессивными клетками. Начиная с SMM происходит потеря цитотоксических Т-клеток памяти, экспрессирующих гранзим В. При MM отмечаются подавление цитотоксических Т-лимфоцитов, анергия $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов ($\gamma\delta$ -Т) и нарушение функционирования NK-клеток [24].

Клетки MM влияют на макрофаги через выделение цитокинов, а накопленная в результате гликолиза молочная кислота может участвовать в эпигенетических изменениях в ядре макрофагов, что способствует их трансформации в опухолеассоциированные макрофаги (TAM) [25]. Они высвобождают IL-6 и IL-10, способствуют неоваскуляризации путем васкулогенной мимикрии и опосредованно через VEGF, IL-8, фактор роста фибробластов 2 (FGF-2), металлопротеиназы (MMPs), циклооксигеназу 2 (COX-2) и колониестимулирующий фактор 1 (CSF-1) [24].

Макрофаги выделяют провоспалительные цитокины и вносят вклад в генетическую нестабильность, появление новых мутаций и прогрессию MM через продукцию активных форм кислорода и азота. Они повреждают ДНК и способствуют нестабильности генома, а также активируют сигнальные пути, которые обеспечивают прогрессию и выживание опухолевых клеток. Поддерживаемое макрофагами воспаление создает гипоксическое микроокружение опухоли, а индуцируемый гипоксией фактор (HIF) активирует большое количество генов в опухолевых клетках, стимулирует ангиогенез. Гипоксия увеличивает образование

активных форм кислорода, внося вклад в генетическую нестабильность клеток MM [26].

Нейтрофильные гранулоциты характеризуются дефектным фагоцитозом как при MM, так и при MGUS. Также они выделяют большое количество интерферона γ , модулирующего распространение других провоспалительных сигналов, и аргиназу, которая ингибирует активацию и пролиферацию Т-клеток [24, 27].

Регуляторные В-лимфоциты, популяция В-лимфоцитов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, также участвуют в иммуносупрессии, угнетая функцию NK-клеток [28].

В процессе прогрессирования MGUS до MM в костном мозге накапливаются плазмацитоидные и миелоидные дендритные клетки. Они могут играть двоякую роль: с одной стороны, презентуют опухолевые антигены цитотоксическим Т-лимфоцитам, с другой — способны защищать клетки MM от уничтожения Т-лимфоцитами, снижая в них экспрессию субъединиц протеасом [29]. Постепенно происходит перепрограммирование дендритных клеток, под воздействием клеток MM в них понижается экспрессия miR-29b, и они начинают продуцировать провоспалительные и иммуносупрессивные сигналы [30].

Эндотелиальные клетки, опухолеассоциированные фибробласты и экстрацеллюлярный матрикс

Эндотелиальные клетки микроокружения опухоли экспрессируют большое количество факторов, отвечающих за экстрацеллюлярный матрикс (ECM), пролиферацию, миграцию и ангиогенез. У пациентов с MM и MGUS различается экспрессия генов, связанных с устойчивостью к апоптозу, формированием ECM, ремоделированием кости, клеточной адгезией и ангиогенезом [2].

Амфирегулин, различные виды РНК стимулируют трансформацию мезенхимальных стромальных клеток в опухолеассоциированные фибробласты [31]. При этом изменяется экспрессия генов, обеспечивающих поддержку опухоли, уклонение от апоптоза, изменение метаболизма глюкозы и регуляцию иммунного ответа [32]. Ремоделирование ECM опухолеассоциированными фибробластами коррелирует с прогрессией MM. Количество белков, участвующих в ремоделировании ECM (например, нидоген 2, пролил-4-гидроксилаза), прогрессивно повышается в MGUS и MM [33]. CD-138 (синдекан 1) — протеогликан ECM, который связывает факторы роста, хемокины, цитокины и регулирует масштабное взаимодействие с микроокружением. Он связывается с коллагеном 1-го типа и индуцирует экспрессию матриксной металлопротеиназы 1 (MMP1), способствуя инвазии опухоли, резорбции костной ткани и ангиогенезу [1].

Выявлена взаимосвязь между плотностью микрососудов и маркерами неблагоприятного прогноза при MM. Нарушение баланса проангиогенных (ангиопоэтин 2 (Ang-2), VEGF, фактор роста гепатоцитов

(HGF), FGF) и антиангиогенных факторов способствует переходу MGUS в MM [34, 35].

Эндотелиальные клетки также выступают как антигенпрезентирующие клетки по отношению к центральным CD8⁺ Т-клеткам памяти, поддерживающим опухолевые клетки через продукцию IL-10 и TGF-β, а также ингибируют активность эффекторных CD8⁺ Т-клеток памяти, обладающих противоопухолевой активностью [36].

Адиipoциты

Адиipoциты костного мозга обеспечивают миграцию и пролиферацию клеток MM и могут ингибировать их гибель, что связано с продуцированием лептина, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), IL-6, ФНО-α [37]. Избыточная продукция этих факторов при ожирении также является фактором риска для MM [38]. Также адиipoциты костного мозга продуцируют ангиогенные факторы – VEGF, ангиопоэтин [39].

Однако адиipoциты могут продуцировать и про-вовоспалительные факторы, например адипонектин, ингибирующий сигнальный путь NF-κB, а также активирующий апоптоз MM-клеток через киназу AMPK. С прогрессией MM ассоциирована гипoadипонектинемия, которую может обеспечивать секреция MM-клетками ФНО-α [16, 40, 41].

Остеокласты и остеобласты

Ремоделирование кости – повсеместный компонент MM и ее предшествующих стадий. Активная MM характеризуется выраженным нарушением баланса между остеокластами, ответственными за резорбцию кости, и остеобластами, ответственными за образование костной ткани. MM-клетки стимулируют дифференциацию остеокластов через сигнальный путь NF-κB и цитокины, одновременно ингибируют дифференциацию мезенхимальных стромальных клеток в остеобласты с помощью факторов роста, таких как HGF и ФНО-α, а также микроРНК [13, 42].

Клетки MM ингибируют остеобластогенез через белок DKK1 (Dickkopf-related protein 1). Даже стволовые клетки жирового происхождения, взятые из жировой ткани, близкие по характеристикам к мезенхимальным стромальным клеткам костной ткани, у пациентов с MM дают дефектную дифференцировку остеобластов и усиленное старение, что связано с повышенной секрецией DKK1 [43].

Разрушение кости стимулирует рост опухоли через выделение факторов роста из костного матрикса, а также вызывает гиперкальциемию и иммуносупрессию [44].

Остеокласты отвечают не только за резорбцию кости, но и за поддержание иммуносупрессии, выделяя PD-L1, который ведет к дисфункции, истощению, нейтрализации Т-клеток и продукции IL-10 [45]. Остеокласты, произошедшие из дендритных клеток, экспрессируют МНС-2 вместе с костимуляторами и способны представлять антиген Treg, которые подавляют

иммунный ответ. Также они участвуют в ангиогенезе, секретируя остеопонтин, который действует вместе с VEGF, продуцируемым MM-клетками [44].

Однако активность остеобластов сохраняется при многих случаях SMM. Это предполагает, что поддержание формирования кости, даже временное, может ограничить опухолевую прогрессию [46]. Зрелые остеобласты создают некую нишу для MM-клеток, позволяя им оставаться в состоянии покоя и препятствуя прогрессии, однако нарушение функции остеобластов или избыточная активность остеокластов обеспечивая реактивацию опухолевых клеток [47, 48].

Некоторые исследователи настаивают на принципиальной роли порочного круга между костным мозгом и MM-клетками, приводящего к пролиферации опухолевых клеток, а также их фенотипической и генетической нестабильности. Эта теория (tissue disruption-induced cell stochasticity, TiDiS theory) предполагает, что именно нарушенная эндостальная ниша должна быть основной терапевтической мишенью при MGUS [46]. Костные нарушения понимаются не как следствие, а как причина MGUS, а генетические аномалии действуют как усилитель и стабилизатор заболевания. Несмотря на то что приобретение опухолевыми клетками новых агрессивных свойств происходит за счет генетических мутаций, только сбой контроля со стороны микроокружения позволяет миеломе развиваться [49].

Влияние вегетативной нервной системы на микроокружение костного мозга и развитие множественной миеломы

В поддержании роста опухоли и ангиогенеза, а также в подавлении функции цитотоксических Т-лимфоцитов участвуют β-адренергические рецепторы (β-AR) [50]. Прием антиадренергических β-блокаторов снижал общую смертность пациентов при MM, что согласуется с результатами доклинических исследований и данными, полученными при исследованиях на мышах. Это также согласуется с результатами исследований, констатирующих роль β-блокаторов в снижении смертности при раке и роль симпатической активации из-за психологического стресса, тревоги и депрессии в повышении смертности. Однако есть и исследования, согласно результатам которых β-адреномиметики способствуют угнетению пролиферации клеток MM [51]. Использование β-блокаторов также снижает ремоделирование и разрушение костной ткани, которое является одним из ключевых патологических процессов в микроокружении костного мозга при развитии миеломы, а стимуляция β-адренергических рецепторов ассоциирована с разрушением костной ткани [52]. Отмечена роль симпатической нервной системы в ремоделировании кости и прогрессировании острого лимфобластного лейкоза. Схожий механизм может иметь место и при миеломе [51].

Влияние микробиома на микроокружение костного мозга и развитие множественной миеломы

При MGUS и ММ меняется микробиота кишечника, при этом повышенный уровень *Clostridium leptum* связан со стадиями развития заболевания [53]. Состав микробиома влияет на развитие рецидивов после трансплантации гемопоэтических клеток и химиотерапии [54].

Представители облигатной микрофлоры продуцируют метаболиты с иммунологической активностью и возможностью проникать в системный кровоток, например короткоцепочечные жирные кислоты. Короткоцепочечные жирные кислоты могут подавлять Th17, уменьшать синтез IL-6, ФНО- α , повышать синтез IL-10 [55].

Prevotella heparinolytica, *Citrobacter rodentium* стимулируют дифференциацию Th17, которые, мигрируя в костный мозг, обеспечивают иммунносупрессию и поддержку опухолевых клеток через сигнальный путь IL-6—STAT3, в то время как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Escherichia coli*, наоборот, ингибируют Th17-клетки за счет выделения бутирата. IL-17, который выделяют Th17, активирует эозинофилы, заставляя их продуцировать IL-6 и ФНО- α для выживания и пролиферации клеток миеломы [56].

Факультативная микрофлора, способная утилизировать азот из мочевины, может способствовать развитию ММ за счет синтеза глутамина, который в дальнейшем выступает источником азота (NH_4) для опу-

холевых клеток. Количество бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, было уменьшено, а бактерий, перерабатывающих азот, таких как *Klebsiella* spp., увеличено при ММ по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Эти бактерии также шире представлены у больных с более тяжелой стадией миеломы [57].

Заключение

Моноклональная гаммапатия неясного генеза — достаточно распространенное состояние. Подходы к его полноценной терапии еще не разработаны. Несмотря на то что в большинстве случаев оно протекает бессимптомно и не угрожает пациенту, существует риск сопутствующих патологий, а главное — развития злокачественного заболевания. По современным данным, этот риск зависит не только от количества мутаций и агрессивного фенотипа самих миеломных клеток, но и от процессов, протекающих в микроокружении. Клетки костного мозга могут как оказывать поддержку опухоли, так и подавлять ее прогрессию через различные сигнальные пути и взаимодействие элементов микроокружения. В эти процессы вносят свой вклад вегетативная нервная система, в частности сигнализация через адренергические рецепторы, и состав кишечного микробиома. Продолжение исследований в этой области, возможно, позволит разработать методы терапии MGUS, а также прогнозирования и профилактики развития ММ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moser-Katz T., Nisha S.J., Madhav V.D. et al. Game of bones: how myeloma manipulates its microenvironment. *Front Oncol* 2021;10:625199. DOI: 10.3389/fonc.2020.625199.
- Van Nieuwenhuijzen N., Spaan I., Raymakers R. et al. From MGUS to multiple myeloma, a paradigm for clonal evolution of premalignant cells. *Cancer Res* 2018;78(10):2449–56. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3115.
- Lomas O.C., Tarek H.M., Sabrin T. et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) — not so asymptomatic after all. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1554. DOI: 10.3390/cancers12061554.
- Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Современная онкология 2020;22(4):6–28. [Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Rehtina I.G. et al. Multiple myeloma. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(4):6–28. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457.
- Hewett D.R., Vandyke R., Lawrence D.M. et al. DNA barcoding reveals habitual clonal dominance of myeloma plasma cells in the bone marrow microenvironment. *Neoplasia* 2017;19(12):972–81. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.004.
- Dutta A.K., Fink J.L., Grady J.P. et al. Subclonal evolution in disease progression from MGUS/SMM to multiple myeloma is characterised by clonal stability. *Leukemia* 2019;33(2):457–68. DOI: 10.1038/s41375-018-0206-x.
- Hideshima T., Anderson K.C. Signaling pathway mediating myeloma cell growth and survival. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):216. DOI: 10.3390/cancers13020216.
- Marlein C.R., Piddock R.E., Mistry J.J. et al. CD38-driven mitochondrial trafficking promotes bioenergetic plasticity in multiple myeloma. *Cancer Res* 2019;79(9):2285–97. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0773.
- Артюхина З.Е., Семенова Н.Ю., Балашова В.А. и др. Кровотворная ткань и стромальное микроокружение больных множественной миеломой. Вестник гематологии 2017;13(1):15–8. [Artyukhina Z.E., Semenova N.Yu., Balashova V.A. et al. Hematopoietic tissue and stromal microenvironment in patients with multiple myeloma. *Vestnik*
- gematologii = Bulletin of Hematology 2017;13(1):15–8. (In Russ.)].
- Ругаль В.И., Бессмелтцев С.С., Семенова Н.Ю. и др. Характеристика микроокружения костного мозга при множественной миеломе до и после терапии. Сибирский научный медицинский журнал 2019;39(1):112–8. [Rugal V.I., Bessmeltsev S.S., Semenova N.Yu. et al. Characteristics of bone marrow microenvironment in multiple myeloma before and after treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2019;39(1):112–8. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20190116.
- Чубарь А.В., Енукашвили Н.И. Мезенхимные стромальные клетки: роль в формировании гематоонкологической ниши. Цитология 2020;62(11):763–72. [Chubar A.V., Enukashvily N.I. Mesenchymal stromal cells: role in the formation of hematooncological niche. *Tsitologiya = Cytology* 2020;62(11):763–72. (In Russ.)]. DOI: 10.31857/S0041377120110024.
- Garcia-Gomez A., Li T., de la Calle-Fabregat C. et al. Targeting aberrant DNA methylation in mesenchymal stromal cells

- as a treatment for myeloma bone disease. *Nat Commun* 2021;12(1):1–15. DOI: 10.1038/s41467-020-20715-x.
13. Raimondo S., Saieva L., Vicario E. et al. Multiple myeloma-derived exosomes are enriched of amphiregulin (AREG) and activate the epidermal growth factor pathway in the bone microenvironment leading to osteoclastogenesis. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):2. DOI: 10.1186/s13045-018-0689-y.
 14. Семенова Н.Ю., Чубарь А.В., Енукашвили Н.И. и др. Перестройка ключевых элементов стромального микроокружения костного мозга при множественной миеломе. *Вестник гематологии* 2020;16(1):15–21. [Semenova N.Yu., Chubar A.V., Enukashvili N.I. et al. Reconstruction of key elements of the stromal microenvironment of the bone marrow in multiple myeloma. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2020;16(1):15–21. (In Russ.)].
 15. Ito S., Sato T., Maeta T. Role and therapeutic targeting of SDF-1 α /CXCR4 axis in multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1793. DOI:10.3390/cancers13081793
 16. Olechnowicz S.W.Z., Weivoda M.M., Lwin S.T. et al. Multiple myeloma increases nerve growth factor and other pain-related markers through interactions with the bone microenvironment. *Sci Rep* 2019;9(1):14189. DOI: 10.1038/s41598-019-50591-5.
 17. Бутолина М.А., Ветошкин К.А., Минаева Н.В. и др. Изучение цитокин-продуцирующей способности мезенхимальных клеток стромы костного мозга при множественной миеломе. *Вестник гематологии* 2019;15(4):31. [Butolina M.A., Vetoshkin K.A., Minaeva N.V. et al. Study of the cytokine-producing ability of mesenchymal cells of the bone marrow stroma in multiple myeloma. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2019;15(4):31. (In Russ.)].
 18. Slomp A., Peperzak V. Role and regulation of pro-survival BCL-2 proteins in multiple myeloma. *Front Oncol* 2018;8:533. DOI: 10.3389/fonc.2018.00533.
 19. Chen Z., Orlowski R.Z., Wang M. et al. Osteoblastic niche supports the growth of quiescent multiple myeloma cells. *Blood* 2014;123(14):2204–8. DOI: 10.1182/blood-2013-07-517136
 20. Ostrand-Rosenberg S., Fenselau C. Myeloid-derived suppressor cells: immune-suppressive cells that impair antitumor immunity and are sculpted by their environment. *J Immunol* 2018;200(2):422–31. DOI: 10.4049/jimmunol.1701019.
 21. Lewinsky H., Gunes E.G., David K. et al. CD84 is a regulator of the immunosuppressive microenvironment in multiple myeloma. *JCI Insight* 2021;6(4):e141683. DOI: 10.1172/jci.insight.141683.
 22. Costa F., Marchica V., Storti P. et al. PD-L1/PD-1 axis in multiple myeloma microenvironment and a possible link with CD38-mediated immune-suppression. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):164. DOI: 10.3390/cancers13020164.
 23. Leone P., Solimando A.G., Malerba E. et al. Actors on the scene: immune cells in the myeloma niche. *Front Oncol* 2020;10:599098. DOI: 10.3389/fonc.2020.599098.
 24. Zavidij O., Haradhvala N.J., Mouhieddine T.H. et al. Single-cell RNA sequencing reveals compromised immune microenvironment in precursor stages of multiple myeloma. *Nat Cancer* 2020;1(5):493–506. DOI: 10.1038/s43018-020-0053-3.
 25. Wu S., Kuang H., Ke J. et al. Metabolic reprogramming induces immune cell dysfunction in the tumor microenvironment of multiple myeloma. *Front Oncol* 2021;10:591342. DOI: 10.3389/fonc.2020.591342.
 26. Saitoh T., Oda T. DNA damage response in multiple myeloma: the role of the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2021;13(3):504. DOI: 10.3390/cancers13030504.
 27. Romano A., Parrinello N.L., Simeon V. et al. High-density neutrophils in MGUS and multiple myeloma are dysfunctional and immune-suppressive due to increased STAT3 downstream signaling. *Sci Rep* 2020;10(1):1983. DOI: 10.1038/s41598-020-58859-x.
 28. Zhang L., Tai Y.T., Ho M. et al. Regulatory B cell-myeloma cell interaction confers immunosuppression and promotes their survival in the bone marrow milieu. *Blood Cancer J* 2017;7(3):e547. DOI: 10.1038/bcj.2017.24.
 29. Leone P., Berardi S., Frassanito M.A. et al. Dendritic cells accumulate in the bone marrow of myeloma patients where they protect tumor plasma cells from CD8+ T-cell killing. *Blood* 2015;126(12):1443–51. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623975.
 30. Botta C., Cucè M., Pitari M.R. et al. MiR-29b antagonizes the pro-inflammatory tumor-promoting activity of multiple myeloma-educated dendritic cells. *Leukemia* 2018;32(4):1003–15. DOI: 10.1038/leu.2017.336.
 31. Chen T., Moscvin M., Bianchi G. Exosomes in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma in the context of the bone marrow microenvironment. *Front Oncol* 2020;10:608815. DOI: 10.3389/fonc.2020.608815.
 32. Boccarelli A., Esposito F., Coluccia M. et al. Improving knowledge on the activation of bone marrow fibroblasts in MGUS and MM disease through the automatic extraction of genes via a nonnegative matrix factorization approach on gene expression profiles. *J Transl Med* 2018;16(1):217. DOI: 10.1186/s12967-018-1589-1.
 33. De Veirman K., Rao L., De Bruyne E. et al. Cancer associated fibroblasts and tumor growth: focus on multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 2014;6(3):1363–81. DOI: 10.3390/cancers6031363.
 34. Hofmann J.N., Landgren O., Landy R. et al. A prospective study of circulating chemokines and angiogenesis markers and risk of multiple myeloma and its precursor. *JNCI Cancer Spectr* 2019;4(2):pkz104. DOI: 10.1093/jncics/pkz104.
 35. Rapanotti M.C., Franceschini L., Viguria T.M.S. et al. Molecular expression of bone marrow angiogenic factors, cell-cell adhesion molecules and matrix-metallo-proteinases in plasmacellular disorders: a molecular panel to investigate disease progression. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10(1):e2018059. DOI: 10.4084/MJHID.2018.059.
 36. Leone P., Di Lernia G., Solimando A.G. et al. Bone marrow endothelial cells sustain a tumor-specific CD8+ T cell subset with suppressive function in myeloma patients. *Oncoimmunology* 2018;8(1):e1486949. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1486949.
 37. Фильченков А.А. Адипоциты костного мозга при множественной миеломе. *Онкогематология* 2019;14(1):60–75. [Philchenkov A.A. Bone marrow adipocytes and multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):60–75. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-60-75.
 38. 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.
 39. Medinger M., Passweg J. Role of tumour angiogenesis in haematological malignancies. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w14050. DOI: 10.4414/smw.2014.14050.
 40. Morris E.V., Suchacki K.J., Hocking J. et al. Myeloma cells down-regulate adiponectin in bone marrow adipocytes via TNF- α . *J Bone Miner Res* 2020;35(5):942–55. DOI: 10.1002/jbmr.3951.
 41. Ragbourne S.C., Maghsoodi N., Streetly M. et al. The association between metabolic syndrome and multiple myeloma. *Acta Haematol* 2021;144(1):24–33. DOI: 10.1159/000505992.
 42. Ichii M., Hosen N. Current understanding of myelomatous mesenchymal stromal cells extended through advances in experimental methods. *Cancers (Basel)* 2020;13(1):25. DOI: 10.3390/cancers13010025.
 43. Bereziat V., Mazurier C., Auclair M. et al. Systemic dysfunction of osteoblast differentiation in adipose-derived stem cells from patients with multiple myeloma. *Cells* 2019;8(5):441. DOI: 10.3390/cells8050441.
 44. Mansour A., Wakkach A., Blin-Wakkach C. Emerging roles of osteoclasts in the modulation of bone microenvironment and immune suppression in multiple myeloma. *Front Immunol* 2017;8:954. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00954.

45. Tai Y., Cho S.F., Anderson K.C. Osteoclast immunosuppressive effects in multiple myeloma: role of programmed cell death ligand 1. *Front Immunol* 2018;9:1822. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01822.
46. Capp J.P., Bataille R. Multiple myeloma as a bone disease? The tissue disruption-induced cell stochasticity (TiDiS) theory. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2158. DOI: 10.3390/cancers12082158.
47. Lawson M.A., McDonald M.M., Kovacic N. et al. Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche. *Nat Commun* 2015;6:8983. DOI: 10.1038/ncomms9983.
48. Fulzele K., Panaroni C., Soucy R. et al. Mature osteoblasts provide a protective niche against multiple myeloma growth and survival within the tumor microenvironment. *Blood* 2018;132(1):4476. DOI: 10.1182/blood-2018-99-118377.
49. Capp J.P., Bataille R. Multiple myeloma exemplifies a model of cancer based on tissue disruption as the initiator event. *Front Oncol* 2018;8:355. DOI: 10.3389/fonc.2018.00355.
50. Daher C., Vimeux L., Stoeva R. et al. Blockade of β -adrenergic receptors improves CD8+ T-cell priming and cancer vaccine. *Cancer Immunol Res* 2019;7(11):1849–63. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0833.
51. Cheng Y., Sun F., D'Souza A. et al. Autonomic nervous system control of multiple myeloma. *Blood Rev* 2021;46:100741. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100741.
52. Elefteriou F., Campbell P., Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. *Calcif Tissue Int* 2014;94(1):140–51. DOI: 10.1007/s00223-013-9752-4.
53. Pepeljugoski A.C., Morgan G., Braunstein M. Analysis of intestinal microbiome in multiple myeloma reveals progressive dysbiosis compared to MGUS and healthy individuals. *Blood* 2019;134(1):3076. DOI: 10.1182/blood-2019-130643.
54. Peled J.U., Devlin S.M., Staffas A. et al. Intestinal microbiota and relapse after hematopoietic-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2017;35(15):1650–59. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.3348.
55. Alkharabsheh O., Sidiqi M.H., Aljama M.A. et al. The human microbiota in multiple myeloma and proteasome inhibitors. *Acta Haematol* 2020;143(2):118–23. DOI: 10.1159/000500976.
56. Calcinotto A., Brevi A., Chesi M. et al. Microbiota-driven interleukin-17-producing cells and eosinophils synergize to accelerate multiple myeloma progression. *Nat Commun* 2018;9(1):4832. DOI: 10.1038/s41467-018-07305-8.
57. Jian X., Zhu Y., Ouyang J. et al. Alterations of gut microbiome accelerate multiple myeloma progression by increasing the relative abundances of nitrogen-recycling bacteria. *Microbiome* 2020;8(1):74. DOI: 10.1186/s40168-020-00854-5.

Вклад авторов

А.С. Худовекова: поиск источников в научных базах данных, анализ материала, написание текста рукописи;

Я.А. Руденко: поиск источников в научных базах данных, анализ материала;

А.Е. Доросевич: разработка концепции исследования, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.S. Khudovokova: search for sources in scientific databases, analysis of the material, article writing;

Ya.A. Rudenko: search for sources in scientific databases, analysis of the material;

A.E. Dorosovich: development of the research concept, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Худовекова / A.S. Khudovokova: <https://orcid.org/0000-0003-4983-5693>

А.Е. Доросевич / A.E. Dorosovich: <https://orcid.org/0000-0002-6224-0136>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.