

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(25)

2021 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь, Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 12.04.21
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 23. Уч.-изд. л. 13,85.
Зак. 28/1.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 1(25)

2021

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Рожко**
Чернобыльская катастрофа 35 лет спустя: медицинские аспекты 6
- В.М. Мицура**
Применение секвенирования нового поколения (NGS) в медицине 13

Медико-биологические проблемы

- А.П. Бирюков, И.В. Веялкин, Э.П. Коровкина, Ю.В. Орлов, Е.В. Васильев, И.Г. Дибиргаджиев**
Сравнительный анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями пациентов лечебно-профилактических учреждений ФМБА России и населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях Беларуси, и смертности от них 19
- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, А.В. Рожко**
Ингаляционное поступление радионуклидов в зонах воздействия АЭС 29
- В.В. Евсеенко, В. Дроздович, А.В. Рожко, И.В. Веялкин, В.Ф. Миненко, Т.С. Кухта, С.Н.Трофимик, Р.И. Гракович, О.Н. Полянская, Л.С. Старостенко, Е. Кахун, М. Хэтч, М. Литтл, А.В. Бреннер, Е. Остроумова, К. Мабучи**
Состояние здоровья и оценка доз, поглощенных в щитовидной железе, в белорусской когорте лиц, подвергшихся облучению внутриутробно и в раннем возрасте после аварии на ЧАЭС 36
- В.В. Кляус, Е.В. Николаенко, С.И. Сычик, О.М. Жукова**
Разработка программы аварийного радиационного мониторинга вокруг Белорусской АЭС и АЭС сопредельных государств 47
- Е.В. Кравченко, Е.В. Санько-Счисленок, О.Н. Саванец, И.В. Жебракова, Р.Д. Зильберман, Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик**
Влияние дипептида Pro-Gly на зоосоциальное поведение аутбредных и инбредных мышей 60

Reviews and problem articles

- A.V. Rozhko**
Chernobyl disaster 35 years later: medical aspects
- V.M. Mitsura**
The application of next-generation sequencing (NGS) in medicine

Medical-biological problems

- A.P. Biryukov, I.V. Veyalkin, E.P. Korovkina, Yu.V. Orlov, E.V. Vasiliev, I.G. Dibirgadzhiyev**
Comparative analysis of cancer incidence and mortality rates of patients of therapeutic and preventive institutions of FMBA Russia and population living on radiactively contaminated territories of the Republic of Belarus
- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, A.V. Rozhko**
Inhalation of radionuclides in the areas of nuclear power plant exposure
- V.V. Yauseyenko, V. Drozdovitch, A.V. Rozhko, I.V. Veyalkin, V.F. Minenko, T.S. Kukhta, S. Trofimik, R. Grakovitch, O.N. Polyanskaya, L. Starastsenka, E.K. Cahoon, M. Hatch, M.P. Little, A.V. Brenner, E. Ostroumova, K. Mabuchi**
Assessment of health effects and reliability of radiation thyroid doses for belarusian persons exposed *in utero* and during early life to Chernobyl fallout
- V. Kliaus, A. Nikalayenka, S. Sychik, O. Zhukova**
Development of the emergency radiation monitoring program around the Belarusian NPP and NPP of the neighboring states
- E.V. Kravchenko, E.V. Sanko-Chislenok, O.N. Savanets, I.V. Zhebrakova, R.D. Zilberman, N.A. Bizunok, B.V. Dubovik**
Effect of the pro-gly dipeptide on the zosocial behavior of outbred and inbred mice

В.А. Мельник Типологические особенности формирования соматического статуса городских школьников	67	V.A. Melnik Typological features of somatotic status formation of urban schoolchildren	
Е.В. Снытков, В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов Роль генетического полиморфизма и межгенного взаимодействия в повышении вероятности развития патологической игровой зависимости	72	E.V. Snytkov, V.N. Kipen, S.B. Melnov Role of genetic polymorphism and inter-gene interference in increased probability of the pathological game dependence development	
О.П. Сергеева, Н.А. Артемова, Е.Н. Александрова Противоопухолевая эффективность химиотерапии в условиях общей гипертермии в эксперименте <i>in vivo</i>	81	O.P. Sergeeva, N.A. Artemova, E.N. Alexandrova Antitumor efficacy of thermochemotherapy <i>in vivo</i> experiment	
В.А. Филонюк, В.В. Шевляков, Е.В. Чернышова, Г.И. Эрм, А.В. Буйницкая, С.А. Баранов Токсиколого-гигиеническое обоснование безопасного производства и применения микробного препарата «Корнеплюс»	88	V. Filanyuk, V. Shevlyakov, E. Chernyshova, G. Erm, A. Buinitskaya, S. Baranav Toxicologo-hygienic substantiation of safe production and use of microbial preparation «Corneplus»	
Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова, Е.А. Дрозд, Н.Г. Власова Методический подход к прогнозу доз облучения населения в ситуации существующего облучения	96	L.N. Eventova, A.N. Mataras, G. N. Evtushkova, E.A. Drozd, N. G. Vlasova Methodological approach for predicting the exposure doses to the population in the existing exposure situation	

Клиническая медицина

А.Г. Булгак, И.Б. Моссе, О.В. Зотова, Т.С. Королева, Н.В. Николаева, А.Л. Гончар Роль генетического полиморфизма в развитии инфаркта миокарда среди мужчин из Республики Беларусь	102
С.В. Зыблева Особенности экспрессии рецепторов ранней и поздней активации Т-лимфоцитов у пациентов после трансплантации почки	113
А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева Возможности диагностики и прогнозирования патологического ремоделирования миокарда левого желудочка	122

Clinical medicine

A.G. Bulgak, I.B. Mosse, O.V. Zotova, T.S. Koroleva, N.V. Nikolaeva, A.L. Gonchar The role of genetic polymorphism in the development of myocardial infarction in men from the Republic of Belaurus	
S.V. Zybleva Features of expression of receptors of early and late activation of T-lymphocytes in patients after kidney transplantation	
A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva Diagnostic and predictive capabilities pathological remodeling of the left ventricular myocardium	

М.В. Линков, И.В. Веялкин, Д.К. Новик, Н.Н. Усова Эпидемиологическая характеристика множественной миеломы в Республике Беларусь за 2010-2019 годы	130	M.V. Linkov, I.V. Veyalkin, D.K. Novik, N.N. Usova Epidemiological characteristics of multiple myeloma in the Republic of Belarus for 2010-2019	
Е.А. Полякова, Д.В. Остроушко, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Ю.В. Тимохова, М.В. Белевцев Оценка содержания кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора (TREC/KREC) у новорожденных различного гестационного возраста	135	E.A. Polyakova, D.V. Ostrousko, M.V. Stegantseva, I.E. Guryanova, Y.V. Tsimokhava, M.V. Belevtsev Evaluation of the content of circular DNA molecules T- and B-receptor (TREC / KREC) in newborns of different gestational ages	
И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко Компоненты метаболического риска у молодого населения Гомельской области	143	I.G. Savasteeva, Yu.I. Yarets, M.G. Rusalenko Metabolic risk components in young adults of Gomel region	
М.М. Шепетько, И.О. Стома Пролонгированное выделение вируса SARS-CoV-2 при инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями	151	M.M. Schepet'ko, I.O. Stoma Prolonged SARS-CoV-2 shedding at COVID-19 infection in patients with oncohematological diseases	
Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, О.П. Логинова Особенности чувствительности к антимикробным лекарственным средствам изолятов бактерий, полученных из раневого отделяемого пациентов с обширными и локальными ранами	157	Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko, O.P. Loginova Features of sensitivity to antimicrobial drugs of bacterial isolates obtained from wound swabs from patients with extensive and local wounds	
Обмен опытом		Experience exchange	
Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ю.И. Ярец, Ж.Н. Пугачева, Д.А. Близин, Л.А. Смирнова Галектин-3 как маркер поражения почек при моноклональной гаммапатии неуточненного значения и множественной миеломе у жителей Гомельского региона Беларуси	168	Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, Yu.I. Yarets, Zh.N. Pugacheva, D.A. Blizin, L.A. Smirnova Galectin-3 as a marker of kidney damage in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in residents of the Gomel region of Belarus	
Э.В. Могилевец, П.В. Гарелик, Л.Ф. Васильчук, Р.Э. Якубцевич, И.Н. Невген Трансъюгулярное портосистемное шунтирование в собственной модификации (Предварительное сообщение о серии случаев)	175	E.V. Mahiliavets, P.V. Harelik, L.F. Vasilchuk, R.E. Yakubceovich, I.N. Nevgen Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in our own modification (Case series preliminary report)	

УДК 616-006.448+616.153.96]:616.61-092(476.2)

Ж.М. Козич¹, В.Н. Мартинков¹,
Ю.И. Ярец¹, Ж.Н. Пугачева¹,
Д.А. Близин¹, Л.А. Смирнова²

ГАЛЕКТИН-3 КАК МАРКЕР ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ НЕУТОЧНЕННОГО ЗНАЧЕНИЯ И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ У ЖИТЕЛЕЙ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА БЕЛАРУСИ

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

²УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Множественная миелома (ММ) – опухоль из плазматических клеток, которая в своем развитии проходит стадию моноклональной гаммапатии не уточненного значения (МГНЗ) или тлеющей миеломы, и характеризуется инфильтрацией костного мозга, наличием очагов деструктивного поражения, гиперкальциемией, нарушением функции почек. Почечная недостаточность в разной степени тяжести встречается почти у половины пациентов с впервые выявленной ММ.

При ММ с секрецией легких цепей наличие почечной недостаточности почти всегда связано с моноклональным белком, и в этих случаях биопсия почек для подтверждения причины повреждения обычно не нужна. В то же время пациентам МГНЗ с ХПН и моноклональным белком требуется проведение биопсии почек для исключения амилоидоза, гипертонической или диабетической нефропатии.

Выполнение биопсии почек сопряжено с повышенной вероятностью развития осложнений, поэтому актуальным является поиск новых маркеров для неинвазивного определения опухолевого поражения почек. В статье представлены результаты исследования роли галектина-3, как маркера поражения почек у пациентов с МГНЗ и впервые выявленной ММ Гомельского региона.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия не уточненного значения, поражение почек, галектин-3

Введение

Множественная миелома (ММ) – опухолевое заболевание системы кроветворения, характеризующееся наличием клональных плазматических клеток в костном мозге и являющееся вторым по распространенности среди гематологических заболеваний после Неходжкинской лимфомы [1].

Основные критерии для постановки диагноза ММ включают в себя инфильтрацию костного мозга клональными плазматическими клетками >10% или выявление гистологически подтвержденной плазмцитомы, сопровождаются секрецией М-протеина в крови и/или моче и присутствием CRAB-критериев (поражение по-

чек, гиперкальциемия, деструкции костей скелета, анемический синдром) [2].

ММ – медленно прогрессирующее заболевание, которое в своем развитии проходит стадию моноклональной гаммапатии не уточненного значения (МГНЗ) или тлеющей миеломы. МГНЗ представляет собой клиническое состояние, для которого характерно наличие моноклонального белка (М-протеина) в крови и / или легких цепей иммуноглобулинов в моче, секретируемых патологическим лимфоидным клоном [3]. Заболевание в основном протекает бессимптомно и часто выявляется случайно при скрининговом обследовании на основании биохимического анализа крови и мочи. Риск прогрессирования МГНЗ во ММ или другие

лимфопролиферативные заболевания составляет приблизительно 1% в год [4].

Поражение почек с развитием почечной недостаточности разной степени диагностируется почти у половины пациентов с впервые выявленной ММ и может являться одной из причин смертности при данной патологии. Повреждение почек нередко связано с ограничениями при выборе терапии и, как следствие, с худшим прогнозом, но у некоторой части пациентов поражение почек остается обратимым. Нарушение функции почек также довольно часто определяется при МГНЗ и иногда является единственным ее проявлением.

Нормальные плазматические клетки могут секретировать небольшие количества свободных легких цепей – капша или лямбда, которые быстро удаляются почками, что приводит к относительно низким уровням циркулирующих свободных легких цепей в сыворотке крови. Однако при наличии клональных плазматических клеток у пациентов с МГНЗ и ММ продуцируются легкие цепи в избыточном количестве, что приводит к общему увеличению их уровня или к нарушению соотношения. Повреждение почек в этом случае обусловлено отложением патологического М-протеина в различных структурах почки [5].

Наиболее частый признак повреждения почек, который определяют у пациентов при первичном обращении к врачу, – появление белка в моче (протеинурия). Для исключения неопухолевого поражения почек (не связанных с парапротеином немоноклональных гаммапатий почечных заболеваний – IgA или мембранозной нефропатии и др.) и обнаружения отложений моноклонального иммуноглобулина в клубочках, канальцах, сосудах или интерстиции почек используют биопсию почек. Также пациентам с подозрением на наличие МГНЗ крайне важно проводить одновременное гематологическое обследование, включая аспирационную биопсию костного мозга и гистологическое исследование костного мозга.

Биопсия почек является точным методом подтверждения генеза заболевания,

но из-за трудностей выполнения и риска развития осложнений не может служить скрининговым методом исследования. Поэтому поиск новых маркеров для раннего определения опухолевого поражения почек и предупреждения развития тяжелой почечной недостаточности является очень актуальным и важным направлением в исследованиях.

В течение последних лет обнаружены новые маркеры, которые играют роль в опухолевой прогрессии, апоптозе и других биологических процессах. К таким маркерам относят галектины. Галектины относятся к семейству лектинов, обладающих способностью связывать гликаны [6]. Все галектины содержат один или несколько доменов, ответственных за связывание с углеводами. На сегодняшний день идентифицировано 16 галектинов млекопитающих, некоторые из них являются видоспецифичными [6]. Одним из представителей лектинов, экспрессируемых в организме человека, является галектин-3. Он экспрессируется во многих тканях, включая все типы иммунных клеток (макрофаги, моноциты, дендритные клетки, эозинофилы, натуральные киллеры и активаторы Т- и В-клеток), эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и чувствительные нейроны [7]. Его связь с опухолевой прогрессией при ММ была ранее отмечена в нескольких литературных источниках. Галектин-3 экспрессируется клетками ММ и обнаруживается в цитоплазме, где он активно подавляет апоптоз, является важным медиатором выживания данных клеток [8]. Доказана так же его роль в развитии кардиоваскулярных поражений при ММ [9]. Предыдущие исследования показали, что галектин-3 перспективен для использования в качестве диагностического или прогностического биомаркера для многих типов заболеваний и патологических состояний [7].

Цель: Определение роли галектина-3 при поражении почек у пациентов с впервые выявленной ММ и МГНЗ Гомельского региона Беларуси.

Материал и методы исследования

В исследование включено 40 пациентов (18 пациентов с впервые выявленной ММ с медианой возраста 59 лет (55-68 лет) и 22 пациента МГНЗ с медианой возраста 60 лет (51-66 лет)), наблюдавшихся в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в период 2020-2021 гг. Диагноз множественной миеломы установлен согласно международным критериям [2]. Диагноз моноклональной гаммапатии основывался на наличии в костном мозге плазматических клеток не более 10% и выявлении патологического парапротеина в крови и/или моче менее 30 г/л. По вариантам секретируемой множественной миеломы была представлена IgG, IgA, несекретирующая и Бенс-Джонса (каппа, лямбда цепи).

В таблице представлена характеристика групп пациентов с учетом иммунохимического варианта и стадии по Durie-Salmon (для множественной миеломы).

Критерием исключения из исследования было наличие у пациентов сахарного диабета и патологии сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

Для всех пациентов были выполнены общеклинические исследования: биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня моноклонального белка в сыворотке крови с использованием метода иммунофиксации, определение функции почек (исследование клиренса креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации). Иммунофенотипическое исследование плазматических клеток костного мозга выполнено методом проточной цитометрии с определением экспрессии CD138, CD117, CD33, CD20, CD56, CD45, CD19, CD38. Позитивным результатом считали наличие экспрессии антигена на поверхности более чем 20% опухолевых клеток. Оценка интенсивности экспрессии антигенов проводилась по параметру средней интенсивности флуоресценции – Mean Fluorescence Intensity (MFI), выраженной в условных единицах.

Определение уровня галектина-3 в сыворотке крови проводилось методом СМИА на анализаторе «ARCHITECT 12000SR».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA v.6.1. Значимость различий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни и критерия χ^2 . Критическим значением уровня значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследованиях последних лет особое внимание уделяется моноклональной гаммапатии с поражением почек.

В нашей работе из 22 пациентов МГНЗ поражение почек выявлено в 22,7% случаев.

При сопоставлении групп пациентов с впервые выявленной ММ и МГНЗ не обнаружено различий по полу ($p=0,874$) и возрасту пациентов ($p=0,505$). Медиана уровня галектина-3 в сыворотке крови пациентов ММ – 17,9 нг/мл (Q_1 и Q_3 – 11,8 и 22,65) не отличалась от таковой в группе МГНЗ – 18,2 нг/мл (Q_1 и Q_3 – 11,7 и 22,6), уровень значимости $p=0,870$.

Таблица – Характеристика групп пациентов с множественной миеломой и моноклональной гаммапатией

Показатели	Множественная миелома	Моноклональная гаммапатия неуточненного значения
Возраст, лет*	59 (55,0 и 68,0)	60,0 (51 и 66)
Пол (м/ж)	9/9 50,0%/50,0%	10/12 45,5%/54,5%
Иммунохимический вариант		
IgG	12 (66,7%)	9 (40,9%)
IgA	1 (5,6%)	4 (18,2%)
IgM	1 (5,6%)	4 (18,2%)
Легкие цепи иммуноглобулинов	3 (16,7%)	5 (22,7%)
Несекретирующая	1 (5,6%)	
Стадия по D-S (для ММ)		
IIA	8 (44,2%)	
IIb	3 (16,6%)	
IIIA	2 (11,2%)	
IIb	5 (28%)	

Примечание: * – данные представлены в виде медианы (Q_1 и Q_3)

В результате проведенного анализа в нашем исследовании мы не выявили взаимосвязи содержания галектина-3 в сыворотке крови с экспрессией основных иммунофенотипических маркеров CD20 (уровень значимости $p=1,0$), CD56 ($p=0,146$), CD200 ($p=0,361$), CD95 ($p=0,477$).

CD117 – рецептор тирозинкиназы III типа, кодируется протонкогеном KIT и aberrантно экспрессируется на опухолевых плазматических клетках. По данным Tullio et al., 2014, у пациентов с повышенной экспрессией CD117 отмечался хороший ответ на проводимую терапию [10]. В нашем исследовании у пациентов с высокой экспрессией CD117 повышенный уровень галектина-3 встречался значительно чаще, чем у пациентов с низкой экспрессией CD117 (уровень значимости $p=0,037$, ОШ 5,40 (95%ДИ [1,00-29,05])).

Исследования, посвященные изучению уровня галектина-3 при ММ и МГНЗ, сопровождающихся поражением почек немногочисленны. Интересные результаты были получены в исследованиях, Ludwigshafen Risk and Cardiovascular health (LURIC) [11], где продемонстрирована связь уровня галектина-3 с сердечно-сосудистыми изменениями, инфекциями и общей причиной смерти у пациентов с нарушенной функцией почек [12]. В экспериментальных исследованиях, проведенных на мышах и крысах, было показано, что галектин-3 активировался при остром повреждении почек и последующей их регенерации, а также при прогрессирующем фиброзе почки [13].

Повышение уровня сывороточного β 2-микроглобулина, повышенный уровень лактатдегидрогеназы и низкий уровень альбумина в сыворотке крови относят к неблагоприятным признакам прогноза при ММ. Существует значительная корреляция между объемом опухолевой ткани и концентрацией β 2-микроглобулина в крови. Кроме того, его уровень увеличивается при почечной недостаточности [2]. В нашем исследовании у пациентов с высоким содержанием β 2-микроглобулина в сыворотке

чаще фиксировалось превышение уровня нормы галектина-3 (27,6% случаев), тогда как у пациентов с нормальным содержанием β 2-микроглобулина превышения уровня галектина-3 не определено ни в одном из случаев, различия на уровне тенденции, $p=0,051$, ОШ 9,09 (95%ДИ (0,48-172,13)). Также установлено, что уровень вырабатываемого галектина-3 коррелировал с уровнем β 2-микроглобулина (коэффициент корреляции Спирмена 0,64, $p<0,001$), который связан с выраженностью нарушения функции почек и опухолевой нагрузки. На основании полученных данных можно предположить, что существует взаимосвязь между опухолевым повреждением почек и повышенной выработкой галектина-3.

Почки – один из органов, которые часто повреждаются у пациентов при ММ, приводя в 10-15% случаев к зависимости от гемодиализа и снижению общей выживаемости [14]. По данным нашего исследования, у пациентов с почечной недостаточностью выявлено значительное превышение уровня галектина-3 (медиана 51,9 нг/мл (25% и 75% – 27,7 и 63,0)) по отношению к пациентам с сохраненной функцией почек, у которых медиана уровня галектина-3 соответствовала нормальным значениям (13,2 нг/мл (Q_1 и Q_3 – 10,8 и 19,8), $p<0,001$ (критерий Манна-Уитни)).

Поражение почек при ММ и МГНЗ обычно связано с выработкой и отложением моноклонального белка, поэтому было проведено сравнение уровня галектина-3 в зависимости от наличия секреции легких цепей иммуноглобулинов и содержания М-протеина в сыворотке крови. В результате установлено, что у пациентов с секрецией легких цепей иммуноглобулинов (Бенс-Джонса) значительно чаще (в 63,6% случаев) определялись уровни галектина-3, превышающие норму (уровень значимости $p=0,0001$, ОШ 45,50 (95%ДИ (4,36-474,67))), по отношению к остальным пациентам (3,7%).

Высокая концентрация моноклональных легких цепей в сыворотке крови приводит к нагрузке на проксимальные канальцы нефронов, в результате происходит

нарушение кровотока и развитие атрофии канальцев [15]. Наши данные согласуются с данными литературы, согласно которым галектин-3 является мощным активатором роста фибробластов в почках, приводя к развитию повреждения, так как при его отсутствии не происходит активации и накопления почечных миофибробластов [16, 17]. Так, у пациентов с повышенным содержанием М-протеина в сыворотке крови (>15 г/л) в 3,7 раза чаще встречалось превышение нормы галектина-3 (25,0%) по отношению к пациентам с уровнем М-протеина <15 г/л (6,7%), различия не значимы, $p=0,183$.

Необходимо отметить, что большинство работ посвящено изучению уровня галектина-3 при остром и хроническом повреждении почек, соматических заболеваниях или опухолях. В то же время недостаточно изучена тема взаимосвязи выработки галектинов и развития повреждения почек при плазмоклеточных пролиферациях.

В нашем исследовании превышение уровня галектина-3 было выявлено у двух пациентов МГНЗ с секрецией легких цепей иммуноглобулинов без нарушения функции почек. В течение периода наблюдения у них развилась ММ легких цепей с почечной недостаточностью.

То есть нами выявлено превышение уровня галектина-3 у пациентов ММ и МГНЗ с нарушением функции почек, не связанной с патологией сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом или инфекциями, и показано, что эти изменения могут быть определены уже на стадии МГНЗ.

Клинический случай развития ММ с хронической болезнью почек из МГНЗ.

Пациент Л., 1983 г., поступил в отделение нефрологии специализированной больницы в сентябре 2020 г. с жалобами на слабость, одышку, тошноту, задержку мочеиспускания. При обследовании в общем анализе крови выявлена анемия – гемоглобин 50 г/л, эритроциты $2,01 \times 10^{12}$ /л, в биохимическом анализе крови обращали на себя внимание высокие показатели мочевины (28 ммоль/л), креатинина (976 мкмоль/л),

калия (5,8 ммоль/л). Уровень кальция был в норме (2,53 ммоль/л). В анализе мочи содержание белка составило 2,59 г/л. При исследовании пробы Реберга расчетная скорость клубочковой фильтрации составила 6,4 мл/мин. Пациенту начато проведение гемодиализа и в начале октября 2020 г. он был направлен на консультацию к гематологу. Проведена аспирационная биопсия костного мозга, исследование белков сыворотки крови методом иммунофиксации, анализ крови на уровень галектина-3 и рентгенологическое исследование костей скелета. По результатам аспирационной биопсии костного мозга выявлено 4,4% клональных плазматических клеток. Методом иммунофиксации в сыворотке крови были обнаружены легкие цепи иммуноглобулина каппа, в анализе мочи так же определялись легкие цепи каппа, уровень галектина-3 составил 63,2 нг/мл. Пациенту выставлен диагноз МГНЗ.

Через 3 месяца пациенту при повторной консультации у гематолога проведена биопсия крыла подвздошной кости. В гистологических препаратах выявлено диффузное поражение костного мозга опухолевыми плазматическими клетками (CD138⁺⁺⁺ 90%) с наличием фиброза и гипоплазии красного ростка. На основании полученных данных выставлен диагноз ММ диффузно-очаговой формы с секрецией легких цепей каппа, 3В стадия и начат курс химиотерапии согласно протоколам лечения ММ с использованием бортезомиба, применением экстракорпоральных методов лечения, стимуляторов эритропоэза и заместительной терапии. Несмотря на проводимое лечение (проведено 4 курса химиотерапии) функция почек не восстановлена. Сохраняются высокие показатели мочевины и креатинина, уровень галектина-3 остается выше нормы (38 нг/мл). Пациент в настоящее время продолжает получать курсы химиотерапии и находится на постоянном гемодиализе.

Данный случай продемонстрировал, что выявляемые изменения на начальном этапе – высокие показатели мочевины,

креатинина, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, высокий уровень белка в моче, в сочетании с повышенным уровнем галектина-3 в сыворотке крови, связаны с меньшей возможностью восстановления почечной функции, несмотря на проводимое лечение.

Заключение

Течение ММ имеет некоторые клинические особенности и в первую очередь зависит от типа вырабатываемого иммуноглобулина. ММ с секрецией легких цепей особенно часто сопровождается повреждением почек, иногда приводя к развитию тяжелой почечной недостаточности, которая влияет на выбор терапии. В данном исследовании нами был рассмотрен галектин-3 в качестве маркера повреждения почек.

В результате установлено, что у пациентов с секрецией легких цепей иммуноглобулинов (Бенс-Джонса) значимо чаще (в 63,6% случаев) определялись уровни галектина-3, превышающие норму (уровень значимости $p=0,0001$, ОШ 45,50 (95%ДИ (4,36-474,67))), по отношению к остальным пациентам (3,7%).

Нами выявлено превышение уровня галектина-3 у пациентов ММ и МГНЗ с нарушением функции почек, не связанной с патологией сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом или инфекциями (медиана 51,9 нг/мл (Q_1 и Q_3 – 27,7 и 63,0)), и показано, что эти изменения могут быть определены уже на стадии МГНЗ.

Также установлено, что уровень вырабатываемого галектина-3 коррелировал с уровнем β_2 -микроглобулина (коэффициент корреляции Спирмена 0,64, $p<0,001$), который связан с выраженностью нарушения функции почек и опухолевой нагрузки.

Таким образом, в нашей работе показано, что галектин-3 перспективен для использования в качестве биомаркера опухолевого повреждения почек у пациентов с плазмоклеточными пролиферациями. Исследование данной темы целесообразно продолжить на более обширной группе пациентов.

Библиографический список:

1. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2019 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA: a cancer journal for clinicians. – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 7-34.
2. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management / S.V. Rajkumar // American journal of hematology. – 2014. – Vol. 89, № 10. – P. 999-1009.
3. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. / R.A. Kyle [et al.] // The New England journal of medicine. – 2018. – Vol. 378, № 3. – P. 241-249.
4. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study / O. Landgren [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 113, № 22. – P. 5412-5417.
5. Bridoux, F. Optimizing treatment strategies in myeloma cast nephropathy: rationale for a randomized prospective trial / F. Bridoux, J.-P. Fermand // Advances in chronic kidney disease. – 2012. – Т. 19, № 5. – С. 333-341.
6. Yang, R.-Y. Galectins: structure, function and therapeutic potential / R.-Y. Yang, G.A. Rabinovich, F.-T. Liu // Expert reviews in molecular medicine. – 2008. – Т. 10. – С. e17.
7. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review) / R. Dong [et al.] // International journal of molecular medicine. – 2018. – Т. 41, № 2. – С. 599-614.
8. Storti, P. Role of Galectins in Multiple Myeloma / P. Storti, V. Marchica, N. Giuliani // International journal of molecular sciences. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1-7.
9. Самура, Б.Б. Прогностическая роль циркулирующего галектина-3 у пациентов со множественной миеломой в ремиссии / Б.Б. Самура // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 11-16.
10. The Role of CD27, CD40 and CD117 in the Diagnosis and Prognosis of Multiple Myeloma Established by Flow Cytometry / G.De Tullio [et al.] // Blood. – 2014. – Vol. 124, № 21. – P. 5711-5711.

11. Rationale and design of the LURIC study--a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease / B.R. Winkelmann [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2001. – Т. 2, 1 Suppl 1. – С. S1-73.
12. Galectin-3, Renal Function, and Clinical Outcomes: Results from the LURIC and 4D Studies / C. Drechsler [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 2015. – Т. 26, № 9. – С. 2213-2221.
13. Up-Regulation of Galectin-3 in Acute Renal Failure of the Rat / J. Nishiyama [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2000. – Т. 157, № 3. – С. 815-823.
14. Leung, N. Myeloma-related kidney disease / N. Leung, S.H. Nasr // *Advances in chronic kidney disease*. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 36-47.
15. Herrera, G.A. Paraproteinemic renal diseases that involve the tubulo-interstitium / G.A. Herrera, P.W. Sanders // *Contributions to nephrology*. – 2007. – Т. 153. – С. 105-115.
16. Sasaki, S. Galectin-3 modulates rat mesangial cell proliferation and matrix synthesis during experimental glomerulonephritis induced by anti-Thy1.1 antibodies / S. Sasaki, Q. Bao, R.C. Hughes // *The Journal of pathology*. – 1999. – Т. 187, № 4. – С. 481-489.
17. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. / N.C. Henderson [и др.] // *The American journal of pathology*. – 2008. – Т. 172, № 2. – С. 288-298.

**Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, Yu.I. Yarets,
Zh.N. Pugacheva, D.A. Blizin, L.A. Smirnova**

GALECTIN-3 AS A MARKER OF KIDNEY DAMAGE IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE AND MULTIPLE MYELOMA IN RESIDENTS OF THE GOMEL REGION OF BELARUS

Multiple myeloma (MM) is a tumor from plasma cells, which in its development passes the stage of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) or smoldering myeloma. It is characterized by bone marrow infiltration, the presence of foci of destructive lesions, hypercalcemia, and impaired renal function. Renal failure of varying degrees of manifestation occurs in almost half of patients with newly diagnosed MM.

In MM with light chain secretion, the presence of renal failure is almost always associated with a monoclonal protein, and in these cases a kidney biopsy is usually not needed to confirm the cause of the lesion. At the same time, MGUS patients with chronic renal failure (CRF) and monoclonal protein require renal biopsy to exclude amyloidosis, hypertensive or diabetic nephropathy.

Renal biopsy is associated with an increased expectancy of complications; therefore, it is urgent to search for new markers for non-invasive determination of neoplastic kidney damage. The article presents the results of the study of the role of galectin-3 as a marker of kidney damage in patients with MGUS and newly diagnosed MM of the Gomel region.

Key words: *multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, kidney damage, galectin-3*

Поступила 18.03.21