

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(32)

2024 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 27.09.24
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 120 экз.
Усл. печ. л. 21,25. Уч.-изд. л. 12,94.
Зак. 524.

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., профессор)

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), Н.Н. Веякина (к.б.н., отв.
секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко
(к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.),
С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),
А.В. Коротаяев (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.), 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., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец
(к.м.н., доцент)

Редакционный совет

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), Е.Л. Богдан (Минск),
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),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов
(д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н.,
доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск),
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

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», 2024

№ 2(32)

2024

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, С.В. Зыблева, А.В. Жарикова,
В.М. Мицура, Н.Н. Багинская**

Роль государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в системе здравоохранения и перспективы его развития

7

Э.В. Вист, А.В. Бойко, М.М. Селицкий

Воспаление как движущая сила нейродегенерации. Основы персонализированной диагностики и лечения (обзор литературы)

15

**Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Н.Н. Климович,
Т.В. Руденкова, С.А. Костюк,
Н.В. Сердюкова**

Новые подходы в диагностике и терапии множественной миеломы (обзор литературы)

23

Н.И. Тимофеева, Е.Г. Жук

Оценка жесткости паренхимы почечного аллотрансплантата сдвиговой волновой соноэластографией (обзор литературы)

29

Медико-биологические проблемы

**Т.Э. Владимирская, И.Э. Адзериho,
А.М. Устемчук**

Оценка эндотелиального апоптоза в легочных артериях крыс с монокроталин-индуцированной легочной артериальной гипертензией

37

**Н.Г. Власова, К.Н. Буздалькин, Л.Н. Эвентова,
А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова,
Д.Б. Куликович**

Реконструкция индивидуализированных доз внутреннего облучения в условиях неопределенности и неполных данных СИЧ-измерений

44

Д.Б. Куликович

Сравнительный анализ методов реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения населения, проживающего на радиоактивно-загрязненной территории

50

Reviews and problem articles

**A.V. Rozhko, S.V. Zybleva, A.V. Zharikova,
V.M. Mitsura, N.N. Baginskaya**

The role of state institution «Republican research center for radiation medicine and human ecology» in the healthcare system and its development prospects

E.V. Vist, A.V. Boika, M.M. Sialitski

Inflammation as a driving force of neurodegeneration. Fundamentals of personalized diagnostics and treatment

**Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, N.N. Klimovich,
T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk,
N.V. Serdyukova**

New approaches in the diagnosis and treatment of multiple myeloma (review)

N.I. Timofeeva, E.G. Zhuk

Shear wave ultrasound elastography in assessing the stiffness of the renal allograft parenchyma (literature review)

Medical-biological problems

**T.Ye. Vladimirskaja, I.Ye. Adzeriho,
A.M. Ustemchuk**

Assessment of endothelial apoptosis in the pulmonary arteries of rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension

**N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, L.N. Eventova,
A.N. Mataras, G.N. Yevtushkova,
D.B. Kulikovich**

Reconstruction of individualized radiation doses under conditions of uncertainty and incomplete of whole-body γ -spectrum analyzer measurement data

D.B. Kulikovich

Comparative analysis of methods for reconstruction of individualized external exposure doses to population living in a radioactively contaminated territory

- Е.В. Мартищенко, Н.Д. Пузан, Г.З. Гутцева, И.А. Чешик**
 Результаты опроса респондентов Гомельской и Витебской областей относительно наиболее часто используемых в повседневной жизни устройств (видов связи) 58
- Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин**
 Методология экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории 65
- Т.В. Переволоцкая, А.Н. Переволоцкий**
 Оценка радиационной обстановки и внешнего облучения работников лесного хозяйства при проведении работ в I и II зонах радиоактивного загрязнения 73
- Д.В. Чарнаштан, Ю.В. Бондарева, Ф.Н. Карпенко, М.П. Потапнев, Н.В. Чуешова, Н.Н. Веялкина, Н.Г. Мальцева, Э.А. Надыров, Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев**
 Доклиническая оценка эффективности интрамедуллярной биокompозитной костной пластики в ранние сроки после имплантации бесцементного бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава у лабораторных крыс 79
- Н.В. Чуешова, В.М. Щемелев, Е.А. Щурова, И.А. Чешик**
 Антиоксидантная система печени крыс-самцов на разных этапах онтогенеза в условиях хронического воздействия электромагнитного поля низкой интенсивности 87

Клиническая медицина

- А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, М.Ю. Жандаров, А.Р. Ромбальская**
 Анализ случаев гладкомышечных опухолей матки с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP) в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» 95

Clinical medicine

- A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya**
 Analysis of cases of smooth muscle tumors of the uterus with uncertain malignant potential (STUMP) at the SI «Republican research center for radiation medicine and human ecology»

С.Л. Зыблев, А.Е. Силин, В.Н. Мартинков, С.В. Зыблева, А.В. Величко, Б.О. Кабешев		S.L. Zyblev, A.E. Silin, V.N. Martinkov, S.V. Zybleva, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev	
Динамика уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата	100	Dynamics of tacrolimus levels in renal transplant recipients	
С.А. Иванов, О.Г. Хоров, А.М. Юрковский, А.С. Богомаз		S.A. Ivanov, O.G. Khorov, A.M. Yurkovsky, A.S. Bogomaz	
Замещение дефектов наружного носа с использованием хрящевых аллогraftов: послеоперационные осложнения и косметические результаты	105	Nasal defect reconstruction using cartilage allografts: postoperative complications and cosmetic outcomes	
Т.Х. Нгуен, Д.Ш. Нгуен, В.Д. Чан, Ф.К. Дао, Т.Б.Л. Нгуен, М.Т. Нгуен		T.H. Nguen, D.Sh. Nguen, V.D. Chan, F.K. Dao, T.B.L. Nguen, M.T. Nguen	
Распространенность респираторных симптомов у рабочих промышленных предприятий	111	Prevalence of respiratory symptoms in industrial workers	
И.А. Новикова, К.С. Макеева, Е.Ф. Мицура		I.A. Novikova, K.S. Makeyeva, E.F. Mitsura	
Параметры функциональной активности нейтрофилов у детей с наследственным сфероцитозом	121	Parameters of neutrophil functional activity in children with hereditary spherocytosis	
Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.В. Доманцевич, А.А. Чулков, А.М. Шестерня, О.Г. Жариков		E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rohko, V.A. Domantsevich, A.V. Domantsevich, A.A. Chulkov, A.M. Shesternya, O.G. Zharikov	
Хирургическое лечение андрогенитальных проявлений варикозной болезни малого таза	127	Surgical treatment of androgenital manifestations of pelvic vein disease	
Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.М. Шестерня		E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rozhko, V.A. Domantsevich, A.M. Shesternya	
Микрохирургическая флэбэктомия вен семенного канатика с использованием системы визуализации 3d NGENUITY	136	Microsurgical phlebectomy of the spermatic cord veins using the 3d NGENUITY visualization system	
Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Н.Г. Кадочкина, С.Н. Коржева, Е.В. Семеняго, Е.П. Науменко		A.V. Rodzina, D.I. Haurlyenka, N.I. Karzhaneuskaya, A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, N.G. Kadotchkina, S.N. Korzhava, Ye.V. Semeniah, A.P. Naumenka	
Структурно-функциональные изменения сердца у пациентов, перенесших ИНФЕКЦИЮ COVID-19	142	Structural and functional cardiac changes in patients with COVID-19 infection	
А.А. Чулков, З.А. Дундаров, А.В. Величко, Б.О. Кабешев, Э.А. Повелица, Я.Л. Навменова, Ю.И. Ярец		A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev, E.A. Povelitsa, Ya.L. Navmenova, Yu.I. Yarets	
Клинико-лабораторная оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов после унилатеральной адреналэктомии	148	Clinical and laboratory evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients after unilateral adrenalectomy	

Обмен опытом**Experience exchange****А.В. Жарикова, Н.В. Лысенкова**

Мультидисциплинарный подход — залог успешности лечения пациентов с хронической мигренью

154

А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко, В.Н. Калачев

ACUM — редкая мюллеровая патология (клинический случай)

161

Н.В. Холупко, Я.Л. Навменова, Е.С. Махлина, А.В. Коротаев, А.В. Рожко

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз: клинический случай

167

A.V. Zharikova, N.V. Lysenkova

Multidisciplinary approach is the key to successful treatment of patients with chronic migraine

A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko, O.V. Murashko, V.N. Kalachev

ACUM — rare mullerian pathology (clinical case)

N.V. Kholupko, Ya.L. Navmenova, E.S. Makhlina, A.V. Korotaev, A.V. Rozhko

Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a clinical case

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

²Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь;

³ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» г. Минск, Беларусь

Множественная миелома – злокачественное новообразование, вызванное неконтролируемой пролиферацией опухолевых плазматических клеток. С внедрением новых препаратов и методов лечения в последнее десятилетие увеличилась глубина ответа и общая выживаемость пациентов с ММ. Однако ММ остается неизлечимым заболеванием с развитием рецидивов или рефрактерности к лечению. Поэтому поиск факторов прогноза является постоянной темой изучения многих исследований. Благодаря применению современных технологий в диагностике появилась возможность уже на начальном этапе выявлять группу пациентов с высоким риском прогрессии. Это позволяет разрабатывать новые стратегии в лечении. В данном обзоре представлены новые достижения в диагностике и лечении ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, проточная цитометрия, NGS, CAR-T клеточная терапия

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественное новообразование из дифференцированных В-лимфоцитов, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией клональных плазматических клеток (ПК) в костном мозге (КМ), продуцирующих моноклональный белок, и сопровождающееся повреждением органов-мишеней [1].

Проходя в своем развитии доброкачественные бессимптомные состояния — моноклональную гаммапатию неопределенного значения (МГНЗ), тлеющую миелому (ТМ), — ММ в конечном итоге может прогрессировать до плазмоклеточного лейкоза с появлением экстрамедуллярных поражений. Течение МГНЗ более стабильно — в среднем она прогрессирует около 1% в год; ТМ имеет более высокий риск трансформации — до 10% в год [2]. Время до прогрессии опухолевого процесса зависит от множества факторов, включающих нали-

чие различных молекулярно-генетических аномалий, которые могут быть обнаружены еще до трансформации МГНЗ и ТМ во ММ, опухолевого микроокружения, а также различных хемокинов и цитокинов, вырабатываемых как самой опухолью, так и микроокружением. Частота выявляемых аномалий нарастает при прогрессировании заболевания, приобретая агрессивный фенотип.

Большинство факторов прогрессии собраны в различные стратификации риска. Первая стратификация пациентов ММ по группам риска была основана на общедоступных клинико-морфологических параметрах. Эта классификация известна как Durie-Salmon (D&S) [3]. С 2005 года D&S заменена Международной системой стадирования (ISS), которая представляет собой прогностическую модель, основанную на концентрации β_2 -микроглобулина и уровне альбумина [4]. Параметры, использованные в данной системе стадирования,

позволили выделить три группы риска, влияющие на общую выживаемость. Однако система не учитывала роли цитогенетических аномалий в развитии ММ.

На следующем этапе прогностические факторы риска были стратифицированы в 2014 году Международной рабочей группой по миеломе (IMWG) на основе международной системы стадирования (ISS). В новую систему стадирования, кроме данных уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации $\beta 2$ -микроглобулина, уровня альбумина, включены данные о неблагоприятных цитогенетических транслокациях [5]. В 2016 году Международная рабочая группа по миеломе (IMWG) сообщила о новых консенсусных критериях, которые включили результаты выявленной минимальной остаточной болезни (МОБ) [6].

Однако, несмотря на достижения последних лет, когда после внедрения в клиническую практику высокоактивных агентов и таргетной терапии с применением ауто-ТГСК увеличилась глубина полного ответа и повысились показатели общей выживаемости, ММ продолжает оставаться неизлечимым заболеванием с развитием рецидивов и рефрактерности. Все это ведет к поиску новых терапевтических стратегий в диагностике и лечении.

В данном обзоре представлены достижения последних лет в диагностике и мониторинге ММ, а также современные подходы к лечению.

Проточная цитометрия

Многopараметрическая проточная цитометрия (ПЦ) — это метод, предназначенный для определения клональности опухолевых клеток и используемый в клинической практике для характеристики, диагностики и мониторинга гематологических злокачественных новообразований [7]. Несмотря на то, что оценка опухолевых ПК в КМ проводится с 1990-х годов, эта технология только недавно получила широкое признание в качестве рутинного клинического теста при ММ [8]. Благо-

даря применению данного метода можно идентифицировать и охарактеризовать различные иммунофенотипические профили опухолевых ПК и отличить их от реактивных состояний или В-клеточных лимфом с плазмоцитарной дифференцировкой, а также проводить мониторинг заболевания, определяя МОБ.

Особенности фенотипа и неоднородность распределения опухолевых ПК в КМ при плазмноклеточных пролиферациях (ПП) вызывают некоторые технические трудности. Согласно рекомендации European Myeloma Network для диагностики ММ с помощью ПЦ предложено использовать CD138, CD38, CD33, CD19, CD56, CD45, CD117, CD20 и CD28 антигены, а также легкие цепи цитоплазматического иммуноглобулина. При этом CD45, CD56, CD117 и CD28 антигены идентифицированы как прогностические маркеры ММ [9]. EuroFlow и IMWG в 2021 году определили наиболее информативные маркеры для характеристики ММ [13] и предложили включать в панель идентификации ПК альтернативные маркеры, такие как мультиэпитопные CD38, VS38c, CD319, CD200 и некоторые другие [14, 15, 16]. При этом использование экспрессии легких цепей иммуноглобулинов и их соотношения (каппа/лямбда) в субпопуляциях ПК остается одним из наиболее важных показателей для получения различий между клональными и нормальными ПК [17]. Результаты ПЦ дополняют данные цитогенетического исследования.

Цитогенетическое исследование FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)

К одному из важных прогностических факторов, влияющих на течение и прогноз плазмноклеточных пролифераций (ПП), относят цитогенетические нарушения. Однако из-за низкой пролиферативной активности опухолевых ПК *in vitro* цитогенетическое исследование методом кариотипирования ограничено [18]. Наиболее информативным и чувствительным методом для

диагностики цитогенетических аномалий при ПП является межфазная флуоресцентная гибридизация *in situ* (iFISH). Обнаружение цитогенетических нарушений, с которыми связана прогрессия ПП, имеет прогностическое клиническое значение и определяет стратификацию риска при ММ. Стандартные цитогенетические аномалии риска включают $t(11;14)$, $t(6;14)$ и гипердиплоидию (генов 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 и/или 21). К аномалиям высокого риска относят $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$, делецию короткого плеча хромосомы 17 ($del\ 17p$), удвоение или амплификацию длинного плеча хромосомы 1 ($1q\ gain/amp$), делецию короткого плеча хромосомы 1 ($del\ 1p$), перестройку гена MYC и делецию длинного плеча хромосомы 13 ($del\ 13q$) [19].

Пересмотренная международная система стадирования ММ, установленная Международной рабочей группой по ММ, включила цитогенетические аномалии высокого риска $t(4;14)$, $t(14;16)$, делецию 17p, TP53 в систему стратификации риска. Вторая редакция R-ISS исключила $t(14;16)$ и включила амплификацию 1q в систему оценки риска [20].

Во многих исследованиях последних лет в качестве прогностического фактора стали рассматривать данные МОБ. Однако выявление МОБ методом iFISH имеет свои ограничения в связи с небольшим количеством клональных ПК после проведенной химиотерапии. IMWG в качестве дополнительной оценки ответа на терапию рекомендует также оценивать МОБ в КМ с помощью количественной полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными олигонуклеотидами (ASO-qPCR), многопараметрической проточной цитометрией (MFC), секвенированием нового поколения (NGS) [21].

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) и секвенирование нового поколения (NGS)

МОБ считается основным прогностическим фактором, способным заменить анализ выживаемости при ряде гематологи-

ческих заболеваний [10]. Опубликованные в последнее десятилетие исследования, посвященные клинической значимости МОБ, определяемой с помощью ПЦ при ММ, показали, что достижение отрицательного результата является важным предиктором ответа на лечение [11, 12]. Так, сохранение МОБ после лечения указывает на то, что опухолевые клетки не полностью уничтожены и в ближайшем будущем ожидается развитие рецидива. Достижение в результате лечения отрицательной МОБ является благоприятным прогностическим фактором. Пациенты с отрицательной МОБ имеют лучшую общую выживаемость и выживаемость без прогрессии [22].

Оценка МОБ с помощью ПЦ, молекулярных методов обеспечивает дополнительную прогностическую информацию о долгосрочных результатах пациентов.

К новым технологиям, способным обнаруживать редкие остаточные опухолевые клетки при ММ, относят секвенирование нового поколения (NGS). Данный метод в 10 раз чувствительнее ПЦ и ASO-qPCR и может предоставить гораздо более полную информацию о генных мутациях, анеуплоидиях, аномалиях и транслокациях, чем данные FISH-исследования или карiotипирования [23]. ММ считается клонально гетерогенным заболеванием, подразумевающим пролиферацию опухоли за счет видоизменения опухолевых клеток в результате приобретения новых различных генетических повреждений, способствующих их выживанию. Использование NGS в клинической практике позволит более точно определить прогностические факторы.

В настоящее время разработана целевая панель NGS для выявления генетических aberrаций для прогностической стратификации ММ, которая охватывает кодирующие области 26 генов, участвующих в развитии и прогрессировании опухолей (ATM, ATR, ATRIP, BCL7A, BRAF, CCND1, CYLD, DIS3, EGR1, FAM46C, FGFR3, HIST1H1E, IRF4, KRAS, LTB, MAX, NRAS, NRM, PRDM1, PRKD2, RB1, TRAF3, ZFH4, CRBN и NFKB2). Кроме этого, в генетиче-

скую панель включены TP53 и гены, считающиеся мишенями для лечения или кандидатами на лекарственную устойчивость при ММ (PSMD1, XBP1, PSMB5, PSMC2, PSMC6, DDB1, IKZF1 и IKZF3), а также гены, связанные с новыми методами иммунотерапии (CD38, CD19 и SLAMF7). Кроме того, включены определенные области локуса IGH (14q32) для фиксации перестроек IGH [24]. И хотя еще не разработаны методы индивидуального лечения, использование данных NGS в диагностике позволяет уже на начальном этапе выявить пациентов с неблагоприятным прогнозом. Это дает возможность адаптировать лечение с учетом наличия факторов высокого риска.

CAR-T-клеточная терапия

Благодаря внедрению новых препаратов и комбинаций, а также использованию аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто ТГСК), лечение ММ и её ответы на терапию, а также исходы меняются с каждым годом. Однако в результате перестройки опухолевых клеток под воздействием лечения и появления новых генетических аномалий в большинстве случаев развивается прогрессирование заболевания с отсутствием эффекта на проводимую стандартную химиотерапию. Все это приводит к поиску новых подходов и применению новых технологий в лечении ММ.

Многообещающим методом терапии ММ в последнее десятилетие стала CAR-T-клеточная терапия с использованием химерного антигенного рецептора Т-клеток.

Т-клетки пациентов генетически модифицируются с помощью специфического рецептора, нацеленного на опухоль, который известен как химерный антигенный рецептор (CAR). CAR-T-клетки способны уничтожению опухоли несколькими способами, включающими секрецию цитотоксических гранул, содержащих перфорин и гранзимы, выработку провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ и TNF- α , и активацию Fas/Fas лигандного пути [25]. Антиген созревания В-клеток

(BCMA) в настоящее время является наиболее целевой мишенью, используемой для терапии CAR-T-клеток при ММ. Использование терапии CAR-T-клетками против BCMA у пациентов с рецидивами и рефрактерной формой помогло достичь положительных результатов в большинстве случаев [26]. Однако после проведения CAR-T-клеточной терапии также возможно развитие рецидивов.

Пути преодоления резистентности и устойчивости к терапии CAR-T-клетками изучаются исследователями многих стран. Существует несколько концепций преодоления устойчивости к терапии CAR-T-клетками, включая использование CAR-T-клеток двойного назначения, ингибирование внутриклеточных сигналов, связанных с истощением, а также использование промежуточной терапии и отбор Т-клеток, собранных на ранних стадиях заболевания, для производства CAR-T-клеток [26]. Ауто-ТГСК, являющаяся стандартной терапией для пациентов с ММ, также может служить эффективной промежуточной терапией перед терапией CAR-T-клетками [27].

Несмотря на существующие проблемы, связанные с проведением CAR-T-клеточной терапии (развитие тяжелых инфекционных осложнений на фоне цитопении, синдром энцефалопатии и синдром высвобождения цитокинов), а также недолгосрочность эффекта у небольшой группы пациентов, данный метод является в настоящее время наиболее эффективным для лечения рефрактерных и рецидивирующих форм ММ.

Заключение

Изучение механизмов преодоления резистентности, поиск новых подходов к лечению пациентов ММ с прогрессированием заболевания, использование новых методов диагностики в поиске прогностических факторов являются основными темами исследований последних лет. Приобретенный опыт поможет в дальнейшем разработать терапевтические стратегии по

ведению пациентов ММ, особенно — относящихся к группе высоким риском.

Библиографический список

1. Palumbo, A. Multiple myeloma / A. Palumbo, K.N. Anderson // *Engl J Med.* – 2011. – Т. 1046. – P. 10.
2. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells / E. Pérez-Persona [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* – 2007. – Т. 110. – №. 7. – P. 2586-2592.
3. Durie, B.G.M. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival / B.G.M. Durie, S.E. Salmon // *Cancer.* – 1975. – Т. 36. – №. 3. – P. 842-854.
4. International staging system for multiple myeloma / P.R. Greipp [et al.] // *Journal of clinical oncology.* – 2005. – Т. 23. – №. 15. – P. 3412-3420.
5. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar [et al.] // *The lancet oncology.* – 2014. – Т. 15. – №. 12. – P. e538-e548.
6. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S.V. Rajkumar // *American journal of hematology.* – 2016. – Т. 91. – №. 7. – P. 719-734.
7. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation / A.C. Rawstron [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* – 2002. – Т. 100. – №. 9. – P. 3095-3100.
8. Multiparameter immunophenotyping by flow cytometry in multiple myeloma: The diagnostic utility of defining ranges of normal antigenic expression in comparison to histology / E. Cannizzo [et al.] // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* – 2010. – Т. 78, №4. – P. 231-238.
9. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders / A.C. Rawstron [et al.] // *Haematologica.* – 2008. – Т. 93, №3. – P. 431-438.
10. Reference values to assess hemodilution and warn of potential false-negative minimal residual disease results in myeloma / N. Puig [et al.] // *Cancers.* – 2021. – Т. 13, №19. – P. 4924.
11. VS38c and CD38-multiepitope antibodies provide highly comparable minimal residual disease data in patients with multiple myeloma / A. Broijl [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology.* – 2022. – Т. 157, №4. – P. 494-497.
12. CD319 (SLAMF7) an alternative marker for detecting plasma cells in the presence of daratumumab or elotuzumab / K.T. Soh [et al.] // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* – 2021. – Т. 100, №4. – P. 497-508.
13. Standardization of flow cytometric minimal residual disease assessment in international clinical trials. A feasibility study from the European Myeloma Network / D.H. Bruinink [et al.] // *Haematologica.* – 2021. – Т. 106, №5. – P. 1496.
14. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma / J. Flores-Montero [et al.] // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* – 2016. – Т. 90, №1. – P. 61-72.
15. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience / H. Avet-Loiseau [et al.] // *Journal of clinical oncology.* – 2013. – Т. 31, №22. – P. 2806.
16. Hanamura, I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach / I. Hanamura // *International Journal of Hematology.* – 2022. – Т. 115, №6. – P. 762-777.
17. A. Dhabe, Role of Conventional Cytogenetics and FISH in the Laboratory Work Up of Plasma Cell Dyscrasias / A. Dhabe, S. Das, M. Parihar // *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* – 2023.
18. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma / S. Kumar [et al.] // *The lancet oncology.* – 2016. – Т. 17, №8. – P. e328-e346.
19. Multiparametric flow cytometry for MRD monitoring in hematologic malignancies: clinical applications and new challenges / G. Riva [et al.] // *Cancers.* – 2021. – Т. 13, №18. – P. 4582.
20. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma / J. Flores-Montero [et al.] // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* – 2016. – Т. 90, №1. – P. 61-72.
21. Minimal residual disease in multiple myeloma: State of the art and applications in clinical practice / A. Gozzetti [et al.] // *Journal of Personalized Medicine.* – 2020. – Т. 10, №3. – P. 120.
22. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation / B. Paiva [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 112(10). – P. 4017-4023. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-159624>.
23. Reuter, J.A. High-throughput sequencing technologies / J.A. Reuter, D.V. Spacek, M.P. Snyder // *Molecular cell.* – 2015. – Т. 58, №4. – P. 586-597. doi: 10.1016/j.molcel.2015.05.004
24. NGS-based molecular karyotyping of multiple myeloma: results from the GEM12 clinical trial / J.M. Rosa-Rosa [et al.] // *Cancers.* – 2022. – Т. 14, №20. – P. 5169. doi: 10.3390/cancers14205169
25. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma / J. Xu [et al.] // *Proceedings*

of the National Academy of Sciences. – 2019. – Т. 116, №19. – P. 9543-9551. doi: 10.1073/pnas.1819745116.

26. A phase 1 study of a novel fully human BC-MA-targeting CAR (CT103A) in patients with relapsed/

refractory multiple myeloma / D. Wang [et al.] // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. –

2021. – Т. 137, №21. – P. 2890-2901. doi: 10.1182/blood.2020008936

**Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, N.N. Klimkovich,
T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk, N.V. Serdyukova**

**NEW APPROACHES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF MULTIPLE MYELOMA (REVIEW)**

Multiple myeloma is a malignant neoplasm caused by the uncontrolled proliferation of tumor plasma cells. With the introduction of new drugs and treatments in the last decade, the response rate and overall survival rate of MM patients have increased. However, MM remains an incurable disease with relapses or refractoriness to treatment. Therefore, the search for prognostic factors is a constant topic of study in many researches. Due to the application of modern technologies in diagnostics, it has become possible to identify a group of patients at high risk at an early stage. This allows the development of new treatment strategies. This review presents new achievements in the diagnosis and treatment of MM.

Key words: *multiple myeloma, flow cytometry, NGS, CAR-T cell therapy*

Поступила 12.06.2024