

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 4(36)
2025 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 19.11.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,5. Уч.-изд. л. 9,2.
Зак. 295.

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), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор),
В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздалкин (к.т.н.,
доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент),
Н.Н. Веялкина (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. Коротаев (к.м.н.,
доцент), А.Н. Лызиков (д.м.н., профессор), А.В. Макарчик
(к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицуря
(д.м.н., профессор, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (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., 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.,
профессор), Р.М. Тахауов (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), Н.Г. Кручинский (д.м.н.,
профессор, Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, 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. Часноть (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», 2025

№ 4(36)
2025

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. Жарикова, О.А. Кривошой**

Клинические аспекты тактики ведения мигрени при беременности и в период лактации (обзор)

5

Л.В. Жерко, М.В. Белевцев

Иммунная реконституция после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы

16

Л.А. Ткаченко, А.М. Пристром, В.М. Мицуря, Ю.В. Толкачёва

Факторы сердечно-сосудистого риска при хроническом лимфоцитарном лейкозе, возможности ранней диагностики и профилактики

22

Е.А. Ходасевич, В.Л. Красильникова

Факоэмультсификация в лечении пациентов с глаукомой

30

Медико-биологические проблемы**Л.А. Анисько**

Совершенствование преаналитического этапа лабораторной диагностики COVID-19: оценка биоматериалов и инновационных материалов зондов

38

А.Е. Силин, С.Л. Зыблев, В.Н. Мартинков, Б.О. Кабешев

Генетические полиморфизмы ABCB1 C3435T, CYP3A4*1G и CYP3A5*3 в группе реципиентов почечного трансплантата и общей популяции

43

А.М. Шестюк, А.С. Карпицкий, Р.П. Лавринюк
Условия и механизмы микробной контаминации донорских органов и тканей

53

Клиническая медицина**А.Н. Демиденко, Н.Н. Климкович, И.П. Ромашевская, С.А. Ходулева, Е.Ф. Мицуря, Е.В. Борисова**

Токсические осложнения химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-MB-2008

Reviews and problem articles**A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey**

Clinical aspects of migraine management tactics during pregnancy and lactation (review)

L.V. Zherko, M.V. Belevtsev

Immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation: current state of the problem

L.A. Tkachenko, A.M. Pリストrom, V.M. Mitsura, Yu.V. Tolkacheva

Cardiovascular Risk Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Early Diagnosis and Prevention Options

22

E.A. Khodasevich, V.L. Krasilnikova

Phacoemulsification in the treatment of glaucoma patients

Medical-biological problems**L.A. Anisko**

Improving the preanalytical stage of COVID-19 laboratory diagnosis: evaluation of biomaterials and innovative swab materials

A.E. Siliin, S.L. Zyblev, V.N. Martinkov, B.O. Kabeshev

Genetic polymorphisms ABCB1 C3435T, CYP3A4*1G and CYP3A5*3 in a group of kidney transplant recipients and the general population

A.M. Shestiuk, A.S. Karpitski, R.P. Lavrinuk
Conditions and mechanisms of microbial contamination of donor organs and tissues**Clinical medicine****A. Demidenko, N. Klimkovich, I. Romashevskaya, S. Khoduleva, E. Mitsura, E. Borisova**

Toxic complications of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL-MB-2008 protocol

59

Ж.М. Козич, Т.В. Руденкова, Н.Н. Климкович, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, О.С. Былицкая		Zh.M. Kozich, T.V. Rudenkova, N.N. Klimkovich, V.N. Martinkov, J. Pugacheva, O.S. Bilizkay	
Клиническое значение мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с множественной миеломой	65	Clinical significance of mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes in patients with multiple myeloma	
П.С. Лапанов, Е.В. Лемешко		P.S. Lapanov, Y.V. Lemeshko	
Особенности реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на эмоциональное возбуждение у пациентов с артериальной гипертензией	72	Features of the reaction of the renin-angiotensin-aldosterone system to emotional excitement in patients with arterial hypertension	
О.П. Логинова, Е.Л. Гасич, Н.И. Шевченко, А.В. Воропаева, Ж.Н. Медведева, Э.А. Домонова		V.P. Lohinava, E.L. Gasich, N.I. Shevchenko, A.V. Voropaeva, Zh.N. Miadzvedzeva, E.A. Domonova	
Характеристика распространённости вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска и его генотипов у женщин г. Гомеля и Гомельского района	80	Characteristics of the prevalence of high-risk human papilloma virus and its genotypes in women of the Gomel city /Gomel district	
В.Н. Мартинков, Д.К. Новик, А.Е. Силин, О.В. Мурычева, Д.А. Близин, Ю.И. Ярец, И.Б. Тропашко, К.В. Бронская		V.N. Martinkov, D.K. Novik, A.E. Silin, O.V. Murychava, D.A. Blizin, Yu.I. Yarets, Y.B. Tropashko, K.V. Bronskaya	
Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией	87	Risk factors for thrombotic complications in patients with Polycythemia Vera	
А.В. Рожко, В.А. Рожко, И.Г. Савастеева, Ю.С. Кандера		A.V. Rozhko, V.A. Rozhko, I.G. Savasteeva, Yu.S. Kandera	
Риски развития сахарного диабета 2 типа как компоненты сердечно-сосудистого риска у женщин трудоспособного возраста	96	Risks of developing diabetes mellitus type 2 as components of cardiovascular risk in women of working age	
Обмен опытом		Experience exchange	
Е.С. Тихонова, Т.Е. Гавриленко, Е.В. Родина		E.S. Tikhonova, T.E. Gavrilenko, E.V. Rodina	
Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с болезнью Крона	103	A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with Crohn's disease	
Л.А. Ткаченко, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, В.М. Мицуря, А.В. Жарикова		L.A. Tkachenko, D.I. Gavrilenko, N.I. Korzhelevskaya, V.M. Mitsura, A.V. Zharikova	
Опыт применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда для диагностики ишемической болезни сердца	109	Experience of using single-photon emission computed tomography of the myocardium for diagnostics of ischemic heart disease	

УДК 616-006.448-076-08:575.174.015.3
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-4(36)-65-71

Ж.М. Козич¹, Т.В. Руденкова²,
Н.Н. Климкович², В.Н. Мартинков¹,
Ж.Н. Пугачева¹, О.С. Былицкая¹

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ NRAS, KRAS, BRAF У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

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

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Множественная миелома (ММ) — гетерогенное заболевание, проходящее в своём развитии многоступенчатый процесс трансформации клеток, и характеризующееся высокой степенью разнообразия характеристик на молекулярно-генетическом уровне.

В исследование включено 55 пациентов с впервые выявленной ММ, проходивших обследование в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (г. Гомель): 28 женщин (50,91%) и 27 мужчин (49,09%), медиана возраста составила 64,0 (56,0/70,0) года. Для выявления мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF проводили исследование с применением метода ПЦР в режиме реального времени.

Для гена NRAS частота выявления мутаций составила от 20,00% до 23,64%, гена KRAS — от 16,36% до 30,91%, гена BRAF — 21,82 процента. Сочетание двух мутаций обнаружено в 16,36% случаев, трёх мутаций — у 7,27% обследованных. Мутации в гене KRAS чаще встречались среди пациентов с секрецией IgA, с поражением костей без экстрамедуллярных очагов; при обнаружении мутантного Т-аллеля выявлены множественные изменения в костях с наличием экстрамедуллярных поражений. Достоверных ассоциаций с клинико-лабораторными параметрами и мутациями в генах BRAF и NRAS не установлено. Однако сочетанное носительство полиморфизмов с.1799T>A в гене BRAF и 181C>A в гене NRAS было зафиксировано у пациентов с ухудшением прогноза. Пациенты, имеющие сочетание мутаций KRAS/NRAS на момент первичной диагностики имели более агрессивное течение заболевания и более низкую беспрогрессивную выживаемость.

Установлен высокий уровень распространённости мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с впервые выявленной ММ. В ходе проведённых исследований выявлена ассоциация изученных мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF с некоторыми клинико-лабораторными параметрами и течением ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, мутации генов, NRAS, KRAS, BRAF, прогрессия

Введение

Множественная миелома (ММ) — это опухолевое заболевание, в основе которого лежит злокачественная пролиферация клональных плазматических клеток, вырабатывающих моноклональный белок, сопровождающееся поражением различных органов с развитием почечной недостаточности, анемического синдрома, гиперкальциемии и деструктивными изменениями в костях [1]. Традиционно к прогностическим факторам при ММ относят клиническую стадию, количество клональных

плазматических клеток в костном мозге, уровень гемоглобина, кальция, креатинина, альбумина, а также концентрацию β2-микроглобулина, которая с одной стороны отражает степень пролиферации клеток, а с другой — функцию почек [2].

Молекулярные характеристики ММ высоко гетерогенны, т.к. в основе её развития лежат множественные молекулярно-генетические изменения в плазматических клетках. Знания в области патогенеза ММ значительно расширились, благодаря применению новых методов диагностики,

включающих флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH — fluorescence *in situ* hybridization), молекулярно-генетические исследования на основе ПЦР и секвенирования нового поколения (NGS — next generation sequencing), применение которых позволило выявить ряд повторяющихся генных мутаций, имеющих прогностическое значение при ММ [3, 4].

Сигнальный путь MAPK (mitogen activated protein kinase — митоген-активируемой протеинкиназы) играет важную роль во многих биологических процессах, включая пролиферацию клеток, апоптоз, адгезию, миграцию и ангиогенез [5]. Изменения в генах RAS/RAF MAPK сигнального пути обнаруживаются при различных солидных опухолях (колоректальный, рак лёгких, рак поджелудочной железы), а также при заболеваниях системы кроветворения (острый лимфобластный и хронический миеломоноцитарный лейкозы, лимфома Ходжкина) [6, 7, 8].

В ряде исследований было показано, что патогенез и прогрессирование ММ могут быть ассоциированы с профилем однонуклеотидных замен в генах MAPK сигнального пути, таких как KRAS, NRAS и BRAF. Однонуклеотидные замены в генах KRAS/NRAS по данным различных авторов присутствуют в 20–60% и 45–80% случаев при впервые диагностированных и рецидивирующих/рефрактерных случаях ММ соответственно, а в гене BRAF встречаются у 5–25% пациентов с ММ [9].

Данные о диагностической и прогностической значимости изменений в генах KRAS, NRAS и BRAF у пациентов с ММ немногочисленны и противоречивы. Так, в ходе некоторых исследований было показано, что пациенты с однонуклеотидными заменами в гене KRAS, но без изменений в гене NRAS, имели более высокую опухолевую нагрузку в костном мозге и снижение выживаемости. В других исследованиях было показано, что у пациентов с однонуклеотидными заменами в гене NRAS, но без изменений в гене KRAS, клинические показатели и прогноз были хуже [10]. Резуль-

таты изучения молекулярно-генетического профиля при ММ зачастую неоднозначны, что делает актуальным дальнейшее изучение и поиск надёжных молекулярно-генетических маркеров, которые можно будет использовать для диагностики, прогнозирования клинического течения и исхода, а также для персонализированного подхода к лечению ММ.

Цель исследования — проанализировать частоту встречаемости мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с впервые выявленной ММ и оценить их ассоциацию с клинико-лабораторными показателями.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 55 пациентов с впервые выявленной ММ, проходивших обследование в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с 2018 по 2024 г. (среднее время наблюдения составило 60 месяцев). Распределение по гендерному признаку было равномерным: 28 женщин (50,91%) и 27 мужчин (49,09%). Медиана возраста обследованных пациентов составила 64,0 (56,0/70,0) года. Диагноз ММ у пациентов был установлен в соответствии с критериями IMWG (2014) [11]. Всем пациентам выполнено обследование по протоколу ММ, включающее общеклинические исследования: общий и биохимический анализы крови, аспирационная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием и забором материала на молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР, а также лучевые методы диагностики. В исследовании всем пациентам выполнена низкодозовая компьютерная томография (КТ) всего тела и диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела.

Выделение ДНК проводили с использованием коммерческого набора реагентов «АртСпин Эксперт» («АртБиоТех», РБ). Дополнительно проводили электрофоретический анализ полученных ампликонов и идентификацию выявленных полиморфизмов методом сиквенс-анализа по Сэнгеру с использованием прямого

и обратного праймеров на генетическом анализаторе «ABI Prism».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану, 1 и 3 квартили (Me (Q_1)/ Q_3). Для описания частоты выявления признаков приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Для сравнения количественных показателей применяли критерии Манна — Уитни, Пирсона. Выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана — Майера, значимость различий в выживаемости между группами определяли с использованием логрангового критерия. При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

Результаты исследования

В ходе клинико-лабораторного обследования 55 пациентов с впервые выявленной ММ было установлено, что заболевание чаще всего выявлено во второй стадии (по ISS) (72,73%), преобладали пациенты с множественными поражениями костей с наличием экстрамедуллярных поражений (41,82%), по иммунохимическому варианту превалировали пациенты с секрецией IgG (58,18%) и с секрецией лёгких цепей иммуноглобулинов (25,45%). Синдром гипервязкости за счёт повышенного содержания общего белка выявлен в 61,82 процента случаев. Превышение уровня $\beta2$ -микроглобулина в сыворотке крови > 3 мг/л за счёт опухолевого повреждения и поражения почек обнаружено в 63,64% случаев. Поражение почек установлено в 50,91 процента случаев. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с ММ представлены в таблице.

При идентификации полиморфных вариантов гена NRAS (NM_002524.5): rs121913254 (c.181C>A) и rs11554290 (c.182A>T и c.182A>G), общая доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготного (CA) и мутантного (AA) генотипов, составила 20,00%, общая

доля мутантного аллеля A в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 14,55 процента. В ходе оценки распространённости полиморфизма rs11554290 (c.182A>T и c.182A>G) в гене NRAS доминирующим был дикий генотип AA (76,37%), также были выявлены гетерозиготные AT (1,82%) и AG (16,36%) генотипы и мутантные TT (1,82%) и GG (3,64%) генотипы. Общая доля мутантного аллеля T в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 2,73%, а общая доля мутантного аллеля G – 11,82 процента.

В ходе анализа распространённости полиморфизма rs11554290 (c.182A>T и c.182A>G) в гене NRAS установлено, что

Таблица – Клинико-лабораторные характеристики пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (n=55)

Показатель	Частота изучаемого показателя	
	n	%
Пол		
мужчины	27	49,09
женщины	28	51,9
Иммунохимический тип иммуноглобулина		
IgG	32	58,18
IgA	8	14,55
IgM	1	1,82
Легкие цепи	14	25,45
Биохимические показатели		
Уровень гемоглобина крови < 110 г/л	18	32,73
Содержание общего белка в сыворотке крови ≥ 85 г/л	34	61,82
Уровень $\beta2$ -микроглобулина в сыворотке крови > 3 мг/л	35	63,64
Уровень ЛДГ в сыворотке крови > 250 Ед/л	6	10,91
Уровень креатинина в сыворотке крови ≥ 170 мкмоль/л	28	50,91
Поражение костей скелета		
Отсутствуют	4	7,27
Единичные	8	14,55
Множественное	20	36,36
Множественное с наличием экстрамедуллярных поражений	23	41,82
Стадия (ISS)		
I	2	3,64
II	40	72,73
III	13	23,64

суммарная доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготных (AT/AG – 18,18%) и мутантных (TT/GG — 5,45%) генотипов, составила 23,63 процента.

При анализе частоты выявления полиморфизма rs121913530 (c.34G>C и c.34G>T) в гене KRAS установлено, что доминирующим был дикий генотип GG (69,09%); также были выявлены гетерозиготные GC (12,73%) и GT (3,64%) и мутантные CC (12,73%) и TT (1,82%) генотипы. Общая доля мутантного аллеля С в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 19,09%, общая доля мутантного аллеля Т – 3,64 процента. Суммарная доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготных (GC/GT – 16,36%) и мутантных (CC/TT – 14,55%) генотипов, составила 30,91 процента. При изучении распространённости полиморфизма rs121913529 (c.35G>T и c.35G>C) в гене KRAS установлено, что доминирующим являлся дикий генотип GG (69,09%); также были выявлены гетерозиготные GT (16,36%) и GC (10,91%) генотипы и мутантный TT (3,64%) генотип. Образцов, несущих мутантный генотип CC, выявлено не было. Общая доля мутантного аллеля Т в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 11,82%, а доля мутантного аллеля С – 5,45 процента. По оценке распространённости полиморфизма rs121913529 (c.35G>T и c.35G>C) в гене KRAS установлено, что общая доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготных (GC/GT – 27,27%) и мутантного (TT – 3,64%, т.к. мутантный генотип CC не был выявлен в исследуемых образцах) генотипов, составила 30,91 процента. Полиморфизм c.38G>A (rs112445441) в гене KRAS ассоциирован с аминокислотной заменой глицина на аспарагин (G13D, Gly13Asp) в 13 положении полипептидной цепи. При оценке распространённости полиморфизма rs112445441 (c.38G>A) в гене KRAS установлено, что преобладающим являлся дикий генотип GG (83,64%); также были выявлены гетерозиготный GA (10,91%) и

мутантный AA (5,45%) генотипы. Общая доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготного (GA) и мутантного (AA) генотипов, составила 16,36 процента. Общая доля мутантного аллеля А в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 10,91 процента.

В гене BRAF доминирующим был дикий генотип TT (78,18%), также были выявлены образцы, несущие гетерозиготный TA (14,55%) и мутантный AA (7,27%) генотипы. Общая доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготного (TA) и мутантного (AA) генотипов, составила 21,82 процента. Общая доля мутантного аллеля А в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 14,55 процента.

Полученные данные о распространённости мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF согласуются с результатами исследований других авторов. Так, в 2024 году в Wang Y. с соавт. Пекинского медицинского университета, было установлено, что гены KRAS, NRAS и BRAF относятся к ведущим драйверным генам при развитии ММ у пациентов центральных регионов Китая, с частотой встречаемости 29,1% для гена KRAS, 14,6% — для гена NRAS, 10,7% — для гена BRAF. Исследования, в том числе и с использованием секвенирования нового поколения, были проведены как в ходе диагностики впервые выявленных случаев ММ, так и при рецидивах заболевания. В результате обнаружено большое количество генетических событий, однако, лишь для некоторых генов были выявлены изменения, повторяющиеся более чем у 5% пациентов [9].

В нашем исследовании при статистическом анализе данных не было выявлено достоверной ассоциации наличия мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF с изменениями клинико-лабораторных показателей: концентрация гемоглобина <110 г/л (NRAS p=0,51, KRAS p=0,94, BRAF p=0,96), содержания общего белка в сыворотке крови ≥ 85 г/л (NRAS p=0,59, KRAS p=0,98, BRAF p=0,34), уровень ЛДГ в сыворотке крови (NRAS p=

0,48, KRAS p=0,68, BRAF p=0,26), содержание β 2-микроглобулина в сыворотке крови >3 мг/л (NRAS p=0,32, KRAS p=0,48, BRAF p=0,76), содержание креатинина в сыворотке крови ≥ 170 мкмоль/л (NRAS p=0,69, KRAS p=0,55, BRAF p=0,74), поражение почек (NRAS p=0,67, KRAS p=0,35, BRAF p=0,94), а также ассоциации увеличения количества мутаций в зависимости от возраста (среди лиц моложе 65 лет и старше 65 лет для критерия χ^2 p=0,895, ОШ 0,83 (95%ДИ [0,05–13,94]). При этом для NRAS p=0,18, ОШ 2,53 (95%ДИ [0,64–9,92]), KRAS p=0,89, ОШ 0,92 (95%ДИ [0,27–3,13]), BRAF p=0,77 ОШ 0,82 (95%ДИ [0,23–3,00]).

В ходе анализа данных выявлены достоверные различия в распределении частот дикого, гетерозиготного и мутантного генотипов для полиморфизма с.34G>C в гене KRAS среди пациентов с повышенной секрецией IgA, у которых достоверно чаще встречался мутантный генотип CC (p=0,015). По данным литературы у пациентов с увеличенной секрецией IgA заболевание протекает более злокачественно, так как имеет более высокий риск цитогенетических аномалий и экстрамедуллярных поражений, что необходимо учитывать на первом этапе лечения при выборе специфической терапии [11].

Поражение костей скелета, как основной симптом заболевания, встречается в 80% случаев при обследовании первичных пациентов ММ [12]. В нашей работе при оценке данных молекулярно-генетического анализа пациентов с ММ были выявлены достоверные различия в распределении частот дикого и мутантного аллелей в составе полиморфизма с.34 G>C в гене KRAS в зависимости от характера поражение костей. Мутантный аллель С достоверно чаще встречался среди пациентов с поражением костей без экстрамедуллярных очагов (p=0,01).

В ходе статистического анализа данных, полученных при выявлении полиморфизма 35G>T в гене KRAS, были выявлены достоверные различия в распределении частот дикого, гетерозиготного и мутантного генотипов в зависимости от характера по-

ражения костей. У пациентов с поражением костей и наличием экстрамедуллярных очагов достоверно чаще был выявлен гетерозиготный GT генотип (p=0,05), также у этих пациентов установлено достоверное увеличение частоты мутантного аллеля Т (p=0,04). Для пациентов, в образцах которых было выявлено сочетание полиморфизмов в с.1799T>A гене BRAF и 181C>A в гене NRAS, зафиксировано ухудшение прогноза со снижением продолжительности безрецидивного периода, хотя достоверных различий не выявлено в сравнении с пациентами, в биологическом материале которых были выявлены единичные нуклеотидные замены или другие ассоциации полиморфизмов (p=0,92), а продолжительность безрецидивного периода составляла от 10 месяцев до 3 лет.

За время наблюдения прогрессия заболевания развилась в 92,73% (n=51) случаев. Анализ результатов общей выживаемости (ОВ) в зависимости от возраста среди пациентов, имевших в наличии хоть одну из мутаций, не выявил различий (p=0,115). При этом анализ ОВ в ассоциации с наличием мутаций в генах NRAS, KRAS или BRAF для включённых в исследование пациентов показал неоднородный результат с разбросом от 3 месяцев до 5 лет и более.

Среди пациентов с наличием мутации в KRAS прогрессия развилась в 66,7% случаев, KRAS/BRAF в — 87,5% случаев, KRAS/NRAS/BRAF — в 76,9% случаев, NRAS — в 16% случаев, KRAS/NRAS — в 100% случаев.

При анализе БПВ среди пациентов с различными вариантами мутаций в генах и отсутствием их выявлены значимые различия. Так в группе пациентов с KRAS БПВ значимо была ниже в сравнении с группой с отсутствием мутаций (p=0,006), а также при сравнении наличия других мутаций соответственно (KRAS/BRAF (p=0,004), KRAS/NRAS (p<0,001), KRAS/NRAS/BRAF (p=0,005)).

Сочетание двух мутаций KRAS/NRAS оказалось самым неблагоприятным. Несмотря на то, что у пациентов данной

группы чаще встречались более низкие показатели гемоглобина, превышение уровня ЛДГ, креатинина, общего белка, $\beta 2$ -микроглобулина, изменения соотношения κ/λ , поражение костей скелета с экстрамедулярными поражениями в сравнении с пациентами, имеющими другие варианты мутаций, не обнаружено значимых различий по клинико-лабораторным параметрам (соответственно $p=0,127$, $p=0,394$, $p=0,144$, $p=0,175$, $p=0,376$, $p=0,178$, $p=0,155$). Однако обнаружена значимая взаимосвязь с количеством клональных ПК в КМ $>50\%$ ($p=0,01$), а также самая низкая беспрогрессивная выживаемость ($p<0,001$) ОШ 40,77 (95%ДИ [2,38–697,91]) (рисунок).

Заключение

Анализ данных, полученных в ходе выполнения исследования, позволил установить высокий уровень распространённости мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с ММ.

Пациенты с ММ с мутациями в гене KRAS были ассоциированы с повышенной секрецией IgA с поражением костей без экстрамедулярных очагов (мутантный С-аллель при замене $c.34G>C$), а также с множественными изменениями в костях с наличием экстрамедулярных поражений (мутантный Т-аллель при замене $c.35G>T$). Для генов BRAF и NRAS достоверных ассоциаций с клинико-лабораторными показателями установлено не было. Однако сочетанное носительство полиморфизмов $c.1799T>A$ в гене BRAF и $181C>A$ в гене NRAS было зафиксировано у пациентов с более худшим прогнозом. Мы обнаружили, что пациенты, имеющие сочетание мутаций KRAS/NRAS на момент первичной диагностики имели более агрессивное течение заболевания и более низкую беспрогрессивную выживаемость. Для получения более значимых результатов необходимо исследование на большей когорте пациентов.

Установленная в исследовании высокая распространённость мутаций в изученных генах МАРК-сигнального пути подтверждает геномную нестабильность/

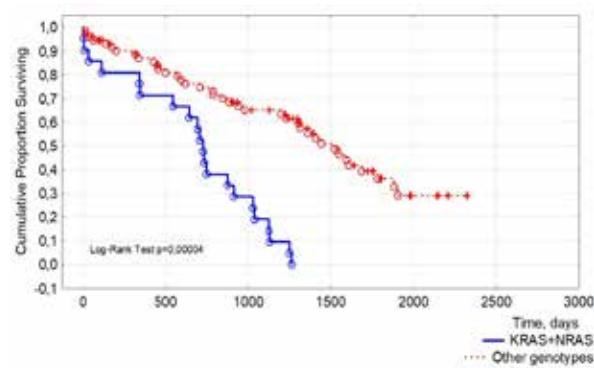


Рисунок – Беспрогрессивная выживаемость в зависимости от наличия мутаций

variability у пациентов с ММ. Молекулярно-генетические методы исследования могут рассматриваться как значимые в диагностике, прогнозировании и терапевтической стратификации ММ.

Библиографический список

1. Multiple myeloma, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology / S.K. Kumar, N.S Callande, M. Alsina, [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2017. – Vol. 15, №2. – P. 230-269.
2. Bergsagel, P.L. Prognostic factors in multiple myeloma: it's in the genes / P.L. Bergsagel // Clinical Cancer Research. – 2003. – Vol. 9, №2. – P. 533-534.
3. Mutation of NRAS but not KRAS significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy / G. Mulligan, D.I. Lichten, D. Alessandra, [et al.] // Blood. The Journal of the American Society of Hematology. – 2014. – Vol. 123, №5. – P. 632-639.
4. Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications / A.L. Herve, M. Florence, M. Philippe [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29, №14. – P. 1893-1897.
5. Fernández-Medarde, A. RAS in cancer and developmental diseases / A. Fernández-Medarde, E. Santos // Genes & cancer. – 2011. – Vol. 2, №3. – P. 344-358.
6. COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer / S.A. Forbes, N. Bindal, S. Bamford, [et al.] // Nucleic acids research. – 2010. – Vol. 39, №1. – P. 945-950.
7. The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma / E.M. Boyle, S. Deshpande, R. Tytarenko, [et al.] // Nat. Commun. – 2021. – Vol. 12, №12(1). – P. 293. doi: 10.1038/s41467-020-20524-2.
8. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar, M.A. Dimopoulos, A. Palumbo

[et al.] // The Lancet oncology. – 2014. – Vol. 15, №12. – P. e538-e548.

9. Targeting signaling pathways in multiple myeloma: Pathogenesis and implication for treatments / J. Hu, W. X. Hu, J. Hu // Cancer letters. – 2018. – Vol. 414. – P. 214-221.

10. Сканирование мутации KRAS, NRAS, BRAF и PIK3CA методом плавления ДНК с использованием зондов TaqMan / И.В. Ботезату, И.О. Панчук, А.М. Строганова [и др.] // Молекулярная биология. – 2017. – Т. 51, №1. – С. 50-58. – DOI 10.7868/S0026898417010062.

11. IgA type multiple myeloma, clinical features, and prognosis / L. Wang, F.Y. Jin, Y. Li [et al.] // Chinese medical journal. – 2018. – Vol. 131, №10. – P. 1249-1250.

12. Cardona-Benavides, I. J. Genetic abnormalities in multiple myeloma: prognostic and therapeutic implications / I.J. Cardona-Benavides, C. de Ramón, N.C. Gutiérrez // Cells. – 2021. – Vol. 10, №2. – P. 336.

**Zh.M. Kozich, T.V. Rudenkova, N.N. Klimkovich,
V.N. Martinkov, J. Pugacheva, O.S. Bilizkay**

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MUTATIONS IN THE NRAS, KRAS, AND BRAF GENES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Multiple myeloma (MM) is a heterogeneous disease that undergoes a multi-stage process of cell transformation in its development, including changes in the genetic profile due to additional events such as somatic mutations, epigenetic and chromosomal changes, which leads to the emergence of a pathological clone.

To identify mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes, DNA isolated from bone marrow samples of 55 patients with newly diagnosed MM was used. The studies were carried out using real-time PCR, melting curve analysis and electrophoresis analysis.

Among the examined patients with newly diagnosed MM, the mutation frequency for the NRAS gene ranged from 20,00% to 23,64%. For the KRAS gene, the frequency ranged from 16,36% to 30,91%. For the BRAF gene, the frequency was 21,82%. A combination of two mutations was detected in 16.36% of cases, and three mutations were found in 7,27% of the examined patients. In patients with MM, mutations in the KRAS gene were more common among patients with IgA secretion, bone lesions without extramedullary foci, as well as with multiple bone lesion and the presence of extramedullary lesions in the presence of the mutant T allele. No reliable associations with clinical and laboratory parameters were established between the detection of mutations in the BRAF and NRAS genes. However, the combined carriage of polymorphisms c.1799T>A in the BRAF gene and 181C>A in the NRAS gene was recorded in patients with a worse prognosis. Patients with a combination of KRAS/NRAS mutations at the time of primary diagnosis had a more aggressive course of the disease and lower progression-free survival.

A high prevalence of mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes has been established in patients with newly diagnosed myeloma. Studies have revealed an association between the studied mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes and certain clinical and laboratory parameters and the course of MM.

Key words: multiple myeloma, mutations in gene, NRAS, KRAS, BRAF, prognosis

Поступила 05.11.2025