

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 3(39)

2026 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 22.09.26
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,5. Уч.-изд. л. 9,65.
Зак. 332.

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.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздалкин (к.т.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веялкина (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент, научный редактор), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макавич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., профессор, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), И.В. Назаренко (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), 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), Р.М. Тахауов (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (д.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), Ю.Л. Горбич (к.м.н., доцент, Минск), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., академик РАН, Москва), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), А.М. Пристром (д.м.н., профессор, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., д.п.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор, 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) 33-77-77
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2026

№ 3(39)

2026

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

Ч.А. Гельдымамедов, А.Н. Коваль, А.В. Литвинчук, В.К. Шпудейко, К.А. Пуртова

SLC7A11/GPX4-зависимая резистентность к индукции ферроптоза в клетках острого миелоидного лейкоза: молекулярные маркёры и терапевтические перспективы

5

С.В. Зыблева, Я.Л. Навменова, А.Е. Силин, Е.С. Тихонова, О.А. Зайцева, С.Л. Зыблев, Т.Е. Гавриленко

Возрастная инволюция тимуса: механизмы ремоделирования Т-клеточного иммунитета

13

Медико-биологические проблемы

Е.Л. Артюшков, А.И. Козлова, А.Г. Скуратов, А.А. Призенцов, Н.А. Михайлова, А.А. Лызиков

Антибактериальные свойства сетчатого грыжевого протеза с полимерным покрытием в эксперименте *in vitro*

20

А.М. Шестюк, С.Н. Рябцева, И.А. Семеник

Морфологические изменения мышечно-эластического слоя лёгочной артерии при хранении в условиях умеренной гипотермии в растворе «Кустодиол»

26

Клиническая медицина

Л.А. Анисько

Изменение микробного пейзажа и антибактериальной резистентности у пациентов инфекционного стационара в период пандемии COVID-19

34

А.В. Величко, Ю.И. Ярец, З.А. Дундаров

Вторичный гиперпаратиреоз: дооперационная и интраоперационная топическая диагностика, хирургическое лечение

42

Д.И. Гавриленко, Е.В. Родина, А.В. Жарикова

Взаимосвязь расстройств взаимодействия «кишечник — мозг» и заболеваний печени

51

Reviews and problem articles

C.A. Geldimammedov, A.N. Koval, A.V. Litvinchuk, V.K. Shpudeiko, K.A. Purtova

SLC7A11/GPX4-dependent resistance to ferroptosis induction in acute myeloid leukemia cells: molecular markers and therapeutic prospects

S.V. Zybleva, Y.L. Navmenova, A.E. Silin, E.S. Tikhonova, O.A. Zaitseva, S.L. Zyblev, T.E. Gavrilenko

Age-related thymic involution: mechanisms of T-cell immunity remodeling

Medical-biological problems

E.L. Artyushkov, A.I. Kozlova, A.G. Skuratov, A.A. Prizentsov, N.A. Mikhailova, A.A. Lyzikov

Antibacterial properties of a polymer-coated mesh hernial prosthesis *in vitro*

A.M. Shestiuk, S.N. Ryabtseva, I.A. Siamionik

Morphological changes in the musculo-elastic layer of the pulmonary artery during storage under moderate hypothermia in a «Custodiol» solution

Clinical medicine

L.A. Anisko

Changes in the microbial landscape and antimicrobial resistance in patients of an infectious disease hospital during the COVID-19 pandemic

A.V. Velichko, Yu.I. Yarets, Z.A. Dundarov

Secondary hyperparathyroidism: preoperative and intraoperative topical diagnosis, surgical treatment

D.I. Haurylenka, E.V. Rodina, A.V. Zharikova

The Interplay Between Gut–Brain Interaction Disorders and Liver Diseases

И.Е. Гурьянова, Ю.С. Жаранкова, И.В. Овсяник, В.И. Лебедь, А.В. Солнцева

Беременность, роды и послеродовой период у женщин с наследственным ангиоотеком с дефицитом C1-ингибитора: обзор современных подходов к ведению и анализ данных опроса белорусских пациентов

64

А.В. Доманцевич, И.В. Назаренко

Экономическая эффективность низкодозовой рентгеновской компьютерной томографии всего тела в диагностике поражения скелета при множественной миеломе

75

Е.С. Зиновкина, Н.В. Чуешова, М.Н. Михасёв, А.С. Пилотович, А.С. Калашникова, О.В. Осипкина, А.С. Шафорост, А.А. Зятков, О.П. Шляхто, Д.А. Зиновкин

Изменение экспрессии BMP2 и BMP7 при TGF- β 1-индуцированном эндотелиально-мезенхимальном переходе клеток HUVEC

81

Ж.М. Козич, Н.Н. Климович, Т.В. Руденкова, С.А. Костюк, О.В. Красько, Ж.Н. Пугачева

Профиль изменений в генах MAPK-сигнального пути, репарации ДНК/РНК, контроля и регуляции клеточного цикла при плазмоклеточных новообразованиях

87

Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, С.В. Зыблева, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Е.С. Тихонова

Сцинтиграфическая оценка гипоксии миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких на разборе клинического случая

94

Т.Х. Нгуен, Д.С. Нгуен, М.Т. Нгуен

Распространённость артериальной гипертензии и связанных с ней профессиональных факторов среди работников металлургической и керамической промышленности во Вьетнаме

101

Обмен опытом

Я.В. Мордовкина, А.О. Жарикова, Т.В. Бобр, Е.Б. Мордовкин, Г.В. Вашкевич

Клинический случай сохранности зрительных функций при гемодинамически значимом стенозе внутренней сонной артерии

109

I.E. Guryanova, Yu.S. Zharankova, I.V. Ausianik, V.I. Lebedz, A.V. Solntsava

Pregnancy, delivery, and the postpartum period in women with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a review of current management approaches and analysis of survey data from Belarusian patients

A.V. Domantsevich, I.V. Nazarenko

Economic efficiency of low-dose whole-body X-ray computed tomography in the diagnosis of skeletal lesions in multiple myeloma

E.S. Zinovkina, N.V. Chueshova, M.N. Mikhashev, A.S. Pilotovich, A.S. Kalashnikova, O.V. Osipkina, A.S. Shaforost, A.A. Zyatkov, O.P. Shlyakhto, D.A. Zinovkin

The alterations in BMP2 and BMP7 expression during TGF- β 1-induced endothelial-to-mesenchymal transition in HUVEC

Zh.M. Kozich, N.N. Klimkovich, T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk, O.V. Kras'ko, J.N. Pugacheva

Profile of Gene Alterations in the MAPK Signaling Pathway, DNA/RNA Repair, and Cell Cycle Control and Regulation in Plasma Cell Neoplasms

A.V. Rodzina, D.I. Haurilenka, N.I. Karzhaneuskaya, S.V. Zybleva, A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, K.S. Tsikhonova

Scintigraphic assessment of myocardial hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a clinical case study

T.H. Nguyen, D.S. Nguyen, M.T. Nguyen

Prevalence of hypertension and associated occupational factors among steel and ceramic tile workers in Vietnam

Experience exchange

Ya.V. Mordovkina, A.O. Zharikova, T.V. Bobr, E.B. Mordovkin, G.V. Vashkevich

A clinical case of visual function preservation in hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery

УДК 616.155.392.7-006.447-07:577.214.32
DOI: 10.58708/2074-2088.2026-3(39)-87-93

Ж.М. Козич¹, Н.Н. Климкович²,
Т.В. Руденкова², С.А. Костюк²,
О.В. Красько³, Ж.Н. Пугачева¹

ПРОФИЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ В ГЕНАХ МАРК-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ, РЕПАРАЦИИ ДНК/РНК, КОНТРОЛЯ И РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ПРИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

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

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

³ГНУ «Объединённый институт проблем информатики НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

Плазмоклеточные новообразования (ПН) — группа заболеваний, основными представителями которых являются множественная миелома (ММ) и предшествующее ей бессимптомное состояние — моноклональная гаммапатия неопределённого значения (МГНЗ). ПН сопровождаются наличием различных генетических нарушений, возникающих на разных стадиях развития заболевания. К наиболее частым из них относятся изменения в генах клеточного цикла сигнального пути МАРК и репарации ДНК/РНК. В исследовании представлена распространённость мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и полиморфизмов генов *ATM*, *DIS3* у пациентов с впервые диагностированной ММ и МГНЗ.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия неопределённого значения, генетические изменения

Введение

Плазмоклеточные новообразования (ПН) представляют собой опухоли из клональных плазматических клеток, характеризующиеся секрецией моноклонального иммуноглобулина. Основными вариантами ПН являются множественная миелома (ММ) и, предшествующая ей в большинстве случаев, моноклональная гаммапатия неопределённого значения (МГНЗ). Несмотря на то, что МГНЗ протекает бессимптомно, требуется наблюдение за пациентами в связи с возможностью трансформации в симптоматическую миелому в зависимости от группы риска.

Клинический прогноз ПН вариабелен и в большинстве случаев зависит от наличия генетических структурных изменений и аномалий. Продолжительность жизни пациентов с ММ варьирует от нескольких месяцев до нескольких десятилетий и зависит от индивидуального профиля риска пациента [1].

С развитием передовых технологий в последнее десятилетие ПЦР в режиме

реального времени стала широко применяться в рутинной клинической практике, благодаря чему появилась возможность выявлять новые маркёры, играющие роль в развитии ММ и её прогрессировании. Так, по частоте встречаемости наиболее частыми мутациями, наблюдаемыми при ММ, являются мутации, затрагивающие гены *KRAS* (~23%), *NRAS* (~20%), *DIS3* (~11%), *FAM46C* (~11%), *TP53* (~8%), *BRAF* (~6%) и *TRAF3* (~5%) [2]. Однако большинство мутаций встречается ещё до начала симптоматической миеломы — на стадии МГНЗ и тлеющей миеломы [3]. Так, по данным Bustoros M, et al. (2020) мутации в генах пути МАРК (*KRAS*, *NRAS* и *BRAF*) были наиболее распространённой находкой у пациентов с тлеющей миеломой, отмеченной у 48% пациентов, и явились факторами высокого риска прогрессирования [4].

Таким образом, в настоящее время является актуальным изучение новых генетических биомаркеров, которые могли бы повысить эффективность диагностики, усовершенствовать прогнозирование тече-

ния заболевания и обеспечить персонализированный подход к лечению ПН.

Цель исследования — определить структуру и частоту изменений в генах МАРК-сигнального пути, репарации ДНК/РНК, контроля и регуляции клеточного цикла при плазмоклеточных новообразованиях

Материал и методы исследования

В исследование распространённости мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и полиморфизмов генов *ATM*, *DIS3* включены 155 пациентов с ПН, из них 102 пациента с впервые диагностированной ММ и 53 пациента с МГНЗ, наблюдавшихся в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» г. Гомель. Период наблюдения составил 60 месяцев. Медиана возраста пациентов ММ на момент диагностики была 64,5 года, МГНЗ — 64,0 года. Диагноз ММ и МГНЗ установлен согласно критериям IMWG, 2014 г. [5], стадия оценена в соответствии с Международной системой стадирования ММ [6]. Наличие у пациентов сахарного диабета и патологии сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации послужило показанием исключения данных пациентов из исследования.

Эпидемиологическая характеристика пациентов и иммунохимический вариант ММ представлены в таблице 1.

Для определения мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и полиморфизмов генов *ATM*,

DIS3 использовали ПЦР в режиме реального времени. Выделение ДНК из костного мозга проводили с использованием коммерческого набора реагентов «АртСпин Эксперт» («АртБиоТех», РБ). Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования («NanoDrop 1000», «Thermo Fisher Scientific»), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм (A260/280).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием среды R, версия 4.5. Для описания частоты выявления признаков приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Для сравнения частот выявления признаков использован точный критерий Фишера.

При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05.

Результаты исследования

За период наблюдения (60 мес.) прогрессия заболевания наблюдалась у 65 пациентов (63,7%) ММ и у 15 (28,3%) пациентов МГНЗ с медианным временным промежутком от момента инициальной диагностики 18 месяцев (от 0,2 до 63 месяцев).

В ходе проведённого молекулярно-генетического исследования в биологическом материале пациентов с ММ и МГНЗ был

Таблица 1 — Эпидемиологическая характеристика пациентов и иммунохимический вариант ММ и МГНЗ

Параметры	Группы пациентов и результаты, n (%)	
	МГНЗ (n=53)	ММ (n=102)
Возраст, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	64,0 (56,0 и 69,4)	64,5 (57,0 и 70,0)
Пол (м/ж)	37 (69,8%) / 6 (30,2%)	44 (43,1%) / 58 (56,9%)
Иммунохимический вариант ММ		
IgG	29 (54,7%)	55 (53,9%)
IgA	6 (11,3%)	20 (19,6%)
IgM	3 (5,7%)	2 (2%)
Легкие цепи иммуноглобулинов	10 (18,9%)	21 (20,6%)
Несекретирующая форма	—	3 (2,9%)
Сочетание двух видов моноклонального Ig	5 (9,4%)	1 (1%)
Стадия по ISS		
I		2 (2%)
II		80 (78,4%)
III		20 (19,6%)
Наличие прогрессии в течение периода наблюдения	15 / 28,3%	65 / 63,7%

Таблица 2 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *NRAS* у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями

Ген, полиморфизм	Генотип	Частота выявления у пациентов с МГНЗ и ММ				p
		МГНЗ (n=53)		ММ (n=102)		
		n	%	n	%	
NRAS, rs121913250 (c.34G>T)	GG-дикий	51	100	101	99	0,999
	GT-гетерозигота	0	0	1	1	
	TT-мутантный	0	0	0	0	
NRAS, rs121913237 (c.35G>C)	GG-дикий	50	98	101	99	0,999
	GC-гетерозигота	1	2	1	1	
	CC-мутантный	0	0	0	0	
NRAS, rs121434596 (c.38G>A)	GG-дикий	51	100	101	99	0,999
	GA-гетерозигота	0	0	1	1	
	AA-мутантный	—	—	—	—	
NRAS, rs121913254 (c.181C>A)	CC-дикий	44	86,3	87	85,3	0,999
	CA-гетерозигота	4	7,8	9	8,8	
	AA-мутантный	3	5,9	6	5,9	
NRAS, rs11554290 (c.182A>T и c.182A>G)	AA-дикий	47	97,9	97	97	0,784
	AT-гетерозигота	1	2,1	2	2	
	AG-гетерозигота	9	17,6	20	19,6	
	TT-мутантный	0	0	1	1	
	GG-мутантный	3	5,9	2	2	

выявлен широкий спектр и высокая распространённость мутаций в генах сигнального пути MAPK (*KRAS*, *NRAS* и *BRAF*) и полиморфизмов в генах *ATM*, *DIS3*.

Не обнаружено статистически значимых различий распространённости мутаций в генах *NRAS*, *KRAS* и *BRAF* и полиморфизмов в генах *ATM*, *DIS3* между группами пациентов с ММ и МГНЗ ($p>0,05$) (таблицы 2–5), что может свидетельствовать о единой природе опухолевого процесса и согласуется с данными Seckinger A et al., 2016 [3], которые продемонстрировали частоту встречаемости этих изменений в 20% случаев при МГНЗ.

В результате анализа данных установлено, что при ММ мутации в генах *NRAS* и *KRAS* обнаруживались чаще в сравнении с другими мутациями (39,2% и 68,6% соответственно), что согласуется с литературными данными, в соответствии с которыми мутации, затрагивающие сигнальный путь RAS, встречаются почти в 50% случаев симптоматической ММ [7].

В гене *NRAS* у пациентов с ММ и МГНЗ преобладал дикий генотип. Наиболее распространёнными в гене *NRAS* были полиморфизмы, ассоциированные

с аминокислотными заменами в 61 кодоне: rs11554290 (182A>G и 182A>T) и rs121913254 (181C>A). Также у пациентов обеих групп были выявлены единичные случаи полиморфизмов rs121913250, rs121913237, rs121434596, ассоциированных с аминокислотными заменами в 12 и 13 кодонах (таблица 2).

Среди пациентов обеих групп суммарная доля гетерозиготного и мутантного генотипов *NRAS* составила более 10% для полиморфизма rs121913254 и более 20% — для полиморфизма rs11554290. Статистически значимых отличий по распространённости различных генотипов, а также диких и мутантных аллелей в гене *NRAS* между группами пациентов с ММ и МГНЗ установлено не было ($p>0,05$).

В ходе анализа распределения различных геновариантов в гене *KRAS* у пациентов с ММ и МГНЗ определено, что среди пациентов обеих групп доминирующими также были дикие генотипы. В гене *KRAS* высокий уровень распространённости мутантных аллелей в составе гетерозиготных и мутантных генотипов был зафиксирован для трёх полиморфизмов: rs121913530 (с.34G>C и с.34G>T), rs112445441 (с.38G>A)

Таблица 3 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *KRAS* у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями

Ген, полиморфизм	Генотип	Частота выявления у пациентов с МГНЗ и ММ				p
		МГНЗ (n=53)		ММ (n=102)		
		n	%	n	%	
KRAS, rs121913530 (с. 34G>C и с.34G>T)	GG-дикий	32	62,7	65	63,7	0,539
	GC-гетерозигота	10	19,6	20	19,6	
	GT-гетерозигота	3	5,9	3	2,9	
	CC-мутантный	4	7,8	13	12,7	
	TT-мутантный	2	3,9	1	1	
KRAS, rs121913529 (с.35G>T и с.35G>C)	GG-дикий	40	78,4	73	71,6	0,438
	GT-гетерозигота	5	9,8	17	16,7	
	GC-гетерозигота	6	11,8	9	8,8	
	TT-мутантный	0	0	3	2,9	
	CC-мутантный	—	—	—	—	
KRAS, rs112445441 (с.38G>A)	GG-дикий	36	70,6	72	70,6	0,566
	GA-гетерозигота	7	13,7	19	18,6	
	AA-мутантный	8	15,7	11	10,8	
KRAS, rs121913238 (с.181C>A)	CC-дикий	51	100	100	98	0,553
	CA-гетерозигота	0	0	2	2	
	AA-мутантный	—	—	—	—	
KRAS, rs121913240 (с.182A>C)	AA-дикий	50	98	101	99	0,999
	AC-гетерозигота	1	2	1	1	
	CC-мутантный	—	—	—	—	

Таблица 4 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *BRAF* у пациентов с МГНЗ и ММ

Ген, полиморфизм	Генотип	Частота выявления				p
		Пациенты с МГНЗ (n=53)		Пациенты с ММ (n=102)		
		n	%	n	%	
<i>BRAF</i> , rs113488022 (с.1799T>A)	ТТ-дикий	38	74,5	79	77,5	0,288
	ТА-гетерозигота	12	23,5	16	15,7	
	АА-мутантный	1	1,9	7	6,9	

и rs121913529 (с.35G>T и с.35G>C). Суммарная доля образцов, несущих нуклеотидные замены, в составе гетерозиготных и мутантных генотипов для данных полиморфизмов превышала 20% в обеих группах пациентов. Статистически значимых отличий по распространённости различных генотипов, а также диких и мутантных аллелей в гене *KRAS* между группами пациентов с ММ и МГНЗ установлено не было ($p>0,05$) (таблица 3).

Согласно немногочисленным литературным данным мутации *BRAF* встречаются в 30–40% случаев ММ и связаны с большей опухолевой нагрузкой, более высокой стадией R-ISS, сложным кариотипом, а также более короткой общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования заболевания [8].

В нашем исследовании мутация *BRAF* обнаруживалась значительно реже — в 22,5% случаев у пациентов ММ. При этом в изученных образцах биологического материала наряду с преимущественным распространением дикого генотипа TT была обнаружена нуклеотидная замена 1799T>A, которая ассоциирована с аминокислотной заменой в кодоне 600 (таблица 4). Суммарная доля образцов, несущих нуклеотидные замены в составе гетерозиготных и мутантных генотипов *BRAF* для группы пациентов с МГНЗ, составила 21,67%, а для пациентов с ММ — 23,71 процента. Статистически значимых отличий по распространённости дикого, гетерозиготного и мутантного генотипов, а также дикого и мутантного аллелей в

составе полиморфизма с.1799Т>А в гене *BRAF* между группами пациентов с ММ и МГНЗ установлено не было ($p>0,05$).

При анализе данных распространённости полиморфизмов в генах *ATM*, *DIS3* и *TP53* обнаружен высокий уровень распространённости полиморфизмов в гене *ATM* среди пациентов ММ — 83,3 процента. Распространённость полиморфизма гена *DIS3* при ММ составила 12,7%, а при МГНЗ — 7,5%, что согласуется с литературными данными, согласно которым полиморфизмы в генах *DIS3* встречаются в 10% случаев пациентов ММ [9] и часто связаны с более короткой общей выживаемостью, особенно в сочетании с делецией 13q [10]. Todoerti K. et al. (2021) показал, что наличие полиморфизма в гене *DIS3* мо-

жет играть роль в механизмах трансформации и прогрессировании ММ [11].

В нашем исследовании для гена *ATM* установлен высокий уровень распространённости полиморфизмов (rs189037 (с.-111G>A); rs228590 (с.49238C>T); rs1801516 (с.5557G>A)) среди пациентов с ММ и МГНЗ (выше 80% в каждой группе). Среди пациентов с ММ распространённость полиморфизмов в гене *ATM* составила 83,51% а среди пациентов с МГНЗ — 85,0 процентов. Наиболее высокая распространённость как по мутантному (16,7%), так и по гетерозиготному (53,9%) генотипам, в гене *ATM* была зарегистрирована у обследованных пациентов для полиморфизма rs228590 (с.49238C>T) (таблица 5). Статистически значимых отличий по ча-

Таблица 5 — Результаты выявления полиморфных вариантов генов репарации ДНК/РНК, контроля и регуляции клеточного цикла у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями

Ген, полиморфизм	Генотип	Частота выявления у пациентов с МГНЗ и ММ				p
		МГНЗ (n=53)		ММ (n=102)		
		n	%	n	%	
<i>ATM</i> rs189037 с.-111G>A	GG -дикий	28	54,9	53	52	0,358
	GA-гетерозигота	21	41,2	48	47,1	
	AA-мутантный	2	3,9	1	1	
<i>ATM</i> rs228590 с.49238C>T	CC-дикий	14	27,5	30	29,4	0,827
	CT-гетерозигота	30	58,8	55	53,9	
	TT-мутантный	7	13,7	17	16,7	
<i>ATM</i> rs1801516 с.5557G>A	GG-дикий	34	66,7	69	67,6	0,999
	GA-гетерозигота	16	31,4	32	31,4	
	AA-мутантный	1	2	1	1	
<i>DIS3</i> rs1160840972 A1490G	AA-дикий	51	100	98	96,1	0,999
	AG-гетерозигота	0	0	4	3,9	
	GG-мутантный	—	—	—	—	
<i>DIS3</i> rs2138206374 C1463T	CC-дикий	49	96,1	98	96,1	0,999
	CT-гетерозигота	2	3,9	4	3,9	
	TT-мутантный	-	-	-	-	
<i>DIS3</i> rs2138153318 T2338C	TT-дикий	49	96,1	97	95,1	0,999
	TC-гетерозигота	2	3,9	5	4,9	
	CC-мутантный	—	—	—	—	
<i>TP53</i> rs1042522 с.215C>G	CC-дикий	6	11,8	14	13,7	0,587
	CG-гетерозигота	16	31,4	39	38,2	
	GG-мутантный	29	56,9	49	48	
<i>TP53</i> rs1800372 с.639T>G	TT-дикий	49	96,1	92	90,2	0,558
	TG-гетерозигота	2	3,9	9	8,8	
	GG-мутантный	0	0	1	1	
<i>TP53</i> rs1625895 с.672+62A>G	AA-дикий	1	2	3	2,9	0,999
	AG-гетерозигота	13	25,5	27	26,5	
	GG-мутантный	37	72,5	72	70,6	

стоте выявления однонуклеотидных замен в гене *ATM* между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 5). Установлен высокий уровень частоты мутантных аллелей в гене *ATM* (до 20% в составе мутантных генотипов и до 70% в составе гетерозиготных генотипов).

Статистически значимых отличий по частоте выявления однонуклеотидных замен в гене *DIS3* между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было. Ни для одного из изученных полиморфизмов в гене *DIS3* (rs1160840972 (с.1490A>G); rs2138206374 (с.1463C>T); rs2138153318 (с.2338T>C)) не было обнаружено присутствие гомозиготного генотипа по мутантному аллелю как в группе МГНЗ, так и при ММ. Частота выявления гетерозиготных генотипов в каждом варианте составила от 3,9% до 4,9% (таблица 5).

Для гена *TP53* установлен высокий уровень распространённости полиморфизмов rs1042522 (с.215C>G) и rs1625895 (с.672+62A>G) среди пациентов с ММ, (таблица 5). Генетический полиморфизм *TP53* rs1800372 (с.639T>G) встречался значительно реже: 3,9% случаев при МГНЗ и 8,8% при ММ (таблица 5). Распространённость полиморфизмов в гене *TP53* при МГНЗ составила 88,3% для варианта rs1042522 (с.215C>G) и 98% — для варианта rs1625895 (с.672+62A>G) (таблица 5). При ММ в гене *TP53* полиморфный вариант rs1042522 (с.215C>G) встречался в 86,2% случаев, а вариант rs1625895 (с.672+62A>G) зарегистрирован у 97,1% пациентов (таблица 5). Статистически значимых отличий по частоте выявления полиморфизмов в гене *TP53* между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 5).

Анализ сочетаний изучаемых мутаций и генетических полиморфизмов у пациентов с ММ показал, что среди имеющих комбинаций наиболее часто встречались генетические изменения *KRAS+ATM* (32,8%), а также *KRAS+NRAS+ATM* (29,7%). Примерно с равной частотой обнаружены сочетания изменений в генах *NRAS+KRAS* (9,4%),

NRAS+ATM (9,4%), *DIS3+KRAS+ATM* (7,8%), *DIS3+NRAS+KRAS+ATM* (7,8%). Минимальную частоту встречаемости имело сочетание полиморфизмов в генах *DIS3+ATM* (3%).

Заключение

У большинства пациентов с ММ и МГНЗ встречаются мутации в генах MAPK-сигнального пути (*KRAS*, *NRAS* и *BRAF*) и полиморфизмы генов *ATM* и *TP53*.

Статистически значимых различий распространённости мутаций в генах *NRAS*, *KRAS*, *BRAF* и полиморфизмов генов *ATM*, *DIS3*, *TP53* между группами пациентов с ММ и МГНЗ не установлено ($p>0,05$).

Доминирующими у пациентов с ММ и МГНЗ оказались следующие нуклеотидные замены: в гене *KRAS*: rs121913530 (34G>C/T) и/или rs121913529 (35G>T/C) и/или rs112445441 (38G>A); в гене *NRAS*: rs121913254 (181C>A) и/или rs11554290 (182A>T/G); в гене *ATM*: rs189037 (–111G>A) и/или rs228590 (49238C>T) и/или rs1801516 (5557G>A); в гене *DIS3*: rs1160840972 (1490A>G) и/или rs2138206374 (1463C>T) и/или rs2138153318 (2338T>C).

Библиографический список

1. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma: an IMWG Research Project / S. Z. Usmani [et al.] // Blood Cancer Journal. – 2018. – Vol. 8, No. 12. – P. 123.
2. Genome-wide somatic alterations in multiple myeloma reveal a superior outcome group / M. K. A. Samur [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, No. 27. – P. 3107–3118.
3. Asymptomatic multiple myeloma: background of progression, evolution, and prognosis / A. Seckinger [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 128, No. 22. – P. e235.
4. Genomic profiling of smoldering multiple myeloma identifies patients at a high risk of disease progression / M. Bustoros [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, No. 21. – P. 2380–2389.
5. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S. V. Rajkumar [et al.] // The Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15, No. 12. – P. e538–e548.
6. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S. V. Rajkumar // American Journal of Hematology. – 2018. – Vol. 93, No. 8. – P. 1091–1110.

7. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms / L. De Leval [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 140, No. 21. – P. 2193–2227.
8. Plasma cell myeloma with RAS/BRAF mutations is frequently associated with a complex karyotype, advanced stage disease, and poorer prognosis / N. Li [et al.] // Cancer Medicine. – 2023. – Vol. 12, No. 13. – P. 14293–14304.
9. A compendium of DIS3 mutations and associated transcriptional signatures in plasma cell dyscrasias / M. Lionetti [et al.] // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, No. 28. – P. 26129–26145.
10. BRAF and DIS3 mutations associate with adverse outcome in a long-term follow-up of patients with multiple myeloma / E. M. Boyle [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2020. – Vol. 26, No. 10. – P. 2422–2432.
11. DIS3 mutations in multiple myeloma impact the transcriptional signature and clinical outcome / K. Todoerti [et al.] // Haematologica. – 2021. – Vol. 107, No. 4. – P. 921–932.

**Zh.M. Kozich, N.N. Klimkovich, T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk,
O.V. Kras'ko, J.N. Pugacheva**

**PROFILE OF GENE ALTERATIONS IN THE MAPK SIGNALING
PATHWAY, DNA/RNA REPAIR, AND CELL CYCLE CONTROL
AND REGULATION IN PLASMA CELL NEOPLASMS**

Plasma cell neoplasms (PN) are a group of diseases, the main representatives of which are multiple myeloma (MM) and its asymptomatic predecessor, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). PN are accompanied by various genetic abnormalities that arise at different stages of the disease. The most common of these include alterations in the cell cycle genes of the MAPK signaling pathway and DNA/RNA repair. This study presents the prevalence of KRAS, NRAS, and BRAF gene mutations and ATM and DIS3 gene polymorphisms in patients with newly diagnosed MM and MGUS.

Key words: *multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, genetic changes*

Поступила 24.07.26