



Руденкова Т.В.<sup>1</sup>✉, Костюк С.А.<sup>1</sup>, Климкович Н.Н.<sup>1</sup>, Козич Ж.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

## Распространенность однонуклеотидных полиморфизмов в генах ATM и DIS3 у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Руденкова Т.В. – дизайн исследования, проведение лабораторных тестов, сбор данных, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи; Костюк С.А. – дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи; Климкович Н.Н. – дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи; Козич Ж.М. – дизайн исследования, сбор данных, подготовка статьи.

Подана: 03.10.2025

Принята: 02.04.2026

Контакты: t.rudenkova@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Изучить распространенность однонуклеотидных полиморфизмов в генах ATM и DIS3 у пациентов со множественной миеломой и моноклональной гаммапатией неустановленного значения.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 157 пациентов с плазмоклеточными новообразованиями (97 со множественной миеломой, 60 – с моноклональной гаммапатией неустановленного значения). ДНК выделяли из костного мозга пациентов. Использовали метод ПЦР с анализом длины фрагментов рестрикции и метод ПЦР с анализом кривых плавления для выявления в гене ATM полиморфизмов rs189037 (с.–111G>A); rs228590 (с.49238C>T); rs1801516 (с.5557G>A) и в гене DIS3 полиморфизмов rs1160840972 (с.1490A>G); rs2138206374 (с.1463C>T); rs2138153318 (с.2338T>C).

**Результаты.** Среди пациентов с плазмоклеточными новообразованиями установлен высокий уровень распространенности полиморфизмов в гене ATM (выше 80% в каждой группе). Для гена DIS3 среди обследованных групп пациентов установлена распространенность полиморфизмов на уровне 10–12%. Для полиморфизма rs228590 (с.49238C>T) в гене ATM среди обследованных пациентов были зарегистрированы наиболее высокие значения распространенности мутантной аллели T (43,81–45,00%), а также гетерозиготного СТ- (52,58–56,67%) и мутантного ТТ- (16,67–17,53%) генотипов. В гене DIS3 ни для одного из изученных полиморфизмов не было выявлено присутствия гомозиготного генотипа по мутантной аллели. Доля гетерозиготных генотипов составила от 1,67 до 5,15%. Достоверных отличий по частоте выявления однонуклеотидных замен в генах ATM и DIS3 между группами пациентов со множественной миеломой и моноклональной гаммапатией неустановленного значения выявлено не было ( $p>0,05$ ).



**Заключение.** У пациентов с плазмоклеточными новообразованиями установлена широкая распространенность нуклеотидных замен в гене ATM с частотой мутантных аллелей от 17,01 до 45,00%. Распространенность нуклеотидных замен в гене DIS3 среди обследованных групп пациентов была эквивалентна средним показателям распространенности подобных генетических изменений среди пациентов с плазмоклеточными новообразованиями в европейских популяциях с частотой мутантных аллелей от 0,83 до 2,58%.

**Ключевые слова:** плазмоклеточные новообразования, множественная миелома, моноклональная гаммапатия неустоановленного значения, полиморфизм, ATM, DIS3

Rudenkova T.<sup>1</sup>✉, Kostiuk S.<sup>1</sup>, Klimkovich N.<sup>1</sup>, Kozich J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

## Prevalence of Single Nucleotide Polymorphisms in the ATM and DIS3 Genes in Patients with Plasma Cell Neoplasms

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Rudenkova T. – study design, performing laboratory tests, data collection, results analysis and interpretation, article preparation; Kostiuk S. – study design, results analysis and interpretation, article preparation; Klimkovich N. – study design, data collection, results analysis and interpretation, article preparation; Kozich J. – study design, data collection, article preparation.

Submitted: 03.10.2025

Accepted: 02.04.2026

Contacts: t.rudenkova@mail.ru

### Abstract

**Purpose.** To investigate the prevalence of single nucleotide polymorphisms in the ATM and DIS3 genes in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance.

**Materials and methods.** The study included 157 patients with plasma cell neoplasms (97 with multiple myeloma and 60 with monoclonal gammopathy of undetermined significance). DNA was isolated from the patients' bone marrow. The PCR method with restriction fragment length analysis and the PCR method with melting curve analysis were used to detect the following polymorphisms in the ATM gene: rs189037 (c.-111G>A); rs228590 (c.49238C>T); rs1801516 (c.5557G>A) and in the DIS3 gene: rs1160840972 (c.1490A>G); rs2138206374 (c.1463C>T); and rs2138153318 (c.2338T>C).

**Results.** A high prevalence of polymorphisms in the ATM gene (above 80% in each group) was established among patients with plasma cell neoplasms. For the DIS3 gene, the prevalence of polymorphisms among the examined patient groups was established at the level of 10–12%. For the rs228590 (c.49238C>T) polymorphism in the ATM gene, the highest prevalence values of the mutant T allele (43.81–45.00%), as well as heterozygous CT (52.58–56.67%) and mutant TT (16.67–17.53%) genotypes were recorded among the

examined patients. In the DIS3 gene, the presence of a homozygous genotype for the mutant allele was not detected for any of the studied polymorphisms. The prevalence of heterozygous genotypes ranged from 1.67% to 5.15%. No significant differences in the frequency of single nucleotide substitutions detection in the ATM and DIS3 genes were found between the groups of patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** In patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance, a high prevalence of nucleotide substitutions in the ATM gene was established, with a frequency of mutant alleles from 17.01% to 45.00%. The prevalence of nucleotide substitutions in the DIS3 gene among the examined patient groups was equivalent to the average prevalence of similar genetic changes among patients with plasma cell neoplasms in European populations, with a frequency of mutant alleles from 0.83% to 2.58%.

**Keywords:** plasma cell neoplasms, multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, polymorphism, ATM, DIS3

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Плазмоклеточные новообразования представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, к которым относят предраковую моноклональную гаммапатию неустановленного значения (МГНЗ), множественную миелому (ММ), первичный системный амилоидоз легких цепей, болезнь Вальденстрема, POEMS-синдром (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin Changes), экстрамедуллярную плазмоцитому и др. Неоднородность генетических характеристик опухолевых клеток, даже внутри каждой из нозологических форм, является значительным препятствием при поиске надежных молекулярно-генетических критериев для дифференциальной диагностики и определения прогноза течения заболевания [1].

Белок ATM (ataxia telangiectasia mutated) является протеинкиназой, которая первоначально была выделена и охарактеризована у пациентов с редким аутосомно-рецессивным заболеванием – атаксией-телеангиэктазией (АТ). Кроме типичных для атаксии-телеангиэктазии клинических проявлений, таких как мозжечковая атаксия, нейродегенерация, хореоатетоз, окуломоторная апраксия, телеангиэктазии конъюнктивы, иммунодефицит, радиочувствительность, у данного контингента пациентов также повышен риск развития инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований [2, 3].

Двухцепочечные разрывы в молекуле ДНК, при которых повреждение затрагивает обе нити двойной спирали, представляют серьезную угрозу для целостности эукариотического генома, поэтому в клетках эукариот существуют системы белков, которые активируются при повреждении генетического материала и обеспечивают восстановление генетической информации, поддерживая тем самым целостность генома, устраняя накопление и передачу ошибок при делении клеток, что является одним из факторов, предотвращающих злокачественную трансформацию. После повреждения ДНК в клетках происходит запуск каскада реакций, направленных



на распознавание поврежденного участка цепи ДНК, привлечение репарационных белков, передачу сигналов контрольным точкам клеточного цикла, регуляцию и активацию апоптоза [4, 5].

Белок ATM массой 350 кДа, состоящий из 3056 аминокислот, является членом семейства серин/треониновых протеинкиназ ((PI)3/PI4-киназ) и играет ключевую роль при ответе на повреждение ДНК, в том числе при двухцепочечных разрывах спирали. После появления дефекта в молекуле ДНК MRN-комплекс, состоящий из белков Mre11, RAD50 и NBS1, запускает канонический путь активации белка ATM, способствуя переходу неактивных форм ATM (димеры или мультимерные комплексы) посредством аутофосфорилирования в высокоактивные мономеры, и далее опосредует взаимодействие активированных мономеров ATM с концевыми участками поврежденной ДНК и с молекулами, привлекаемыми для репарации поврежденного фрагмента [5–7].

Ген ATM расположен на 11-й хромосоме (11q22-23) и имеет длину 150 000 п. о. Длина кодирующей последовательности гена значительно меньше, она составляет 9168 п. о. и включает 66 экзонов, которые распределены по всей протяженности гена, из них 62 экзона кодируют аминокислотную последовательность белка ATM. Изменения, которые оказывают влияние на структуру и функции белка ATM, могут происходить как в транслируемой области гена, так и в интронных и нетранслируемых участках [2, 5, 8].

В гене ATM с применением современных молекулярно-генетических методов анализа (NGS – next generation sequencing – технологии секвенирования нового поколения) идентифицировано более 10 000 однонуклеотидных замен, из которых более 1900 отнесены к патогенным или потенциально клинически значимым изменениям. Больше половины изученных патогенных генетических вариантов ассоциировано с образованием укороченного белка за счет появления стоп-кодонов в начале или середине кодирующей последовательности гена. Дефекты структуры белка ATM приводят к нарушению его способности распознавать двухцепочечные разрывы спирали ДНК, в результате чего клетки теряют возможность восстанавливать поврежденные участки молекулы ДНК, что приводит к ослаблению репаративных свойств, снижению стабильности генома и увеличению риска малигнизации. К другим распространенным нарушениям в гене ATM относят миссенс-мутации, сдвиги рамки считывания, нарушения сплайсинга, которые также оказывают влияние на структуру и функции белка ATM [2, 5, 9–11].

Доказана ассоциация как герминальных, так и соматических мутаций в гене ATM с широким спектром злокачественных новообразований. У носителей ряда мутаций зарегистрировано значительное увеличение относительного риска развития рака молочной железы, яичников, поджелудочной железы, желудка, простаты, что подтверждает роль ATM как гена – супрессора опухолевого роста [2, 5, 10, 11].

Результаты исследований, проведенных в различных странах и направленных на изучение вариаций нуклеотидной последовательности в гене ATM при различных патологических процессах, зачастую отличаются, так как анализ проводится в различных расовых, этнических и популяционных группах, в которых частота полиморфизмов значительно варьирует. В европейских популяциях распространенность патологически значимых мутаций в гене ATM оценивается на уровне от 0,5 до 10%, однако гомозиготность по данным мутациям встречается редко (0,005–0,1%) [5, 9–11].

Ген DIS3, расположенный на 13-й хромосоме (13q22.1), кодирует белок каталитической субъединицы первичного эукариотического ядерного рибонуклеазного экзосомного комплекса, участвующего в метаболизме различных видов РНК. Продукт данного гена – белок DIS3 – представляет собой многодоменный белок с 2 различными каталитическими центрами, которые обеспечивают 2 вида его активности: 3'-5'-экзонуклеазную активность, которую опосредует домен РНКазы II/R (RNB-домен), и эндонуклеазную активность, которая реализуется через домен N-конца PiIT (PIN-домен). Наличие этих 2 доменов поддерживает функциональную активность каталитической субъединицы экзосомы, в составе которой белок DIS3 участвует в созревании молекул РНК, 3'-5'-редактировании РНК, деградаци РНК как в ядре, так и в цитоплазме клеток, контроле качества мРНК, регуляции экспрессии генов, процессинге малых РНК, а также сегрегации хромосом, прогрессировании клеточного цикла, сборке веретена деления [12–15].

Несмотря на большой объем работ по характеристике структурных и биохимических особенностей белка DIS3, включая детальное изучение его роли как эффектора процессинга и деградаци РНК, пока нет четкого понимания механизма, посредством которого изменения в гене DIS3 могут приводить к злокачественной трансформации клеток. Считается, что ключевыми являются изменения, происходящие преимущественно в тех участках нуклеотидной последовательности гена DIS3, которые контролируют структуру RNB-домена, что приводит к ингибированию экзонуклеазной активности фермента. Еще одним механизмом участия гена DIS3 в онкогенезе считается нарушение программ посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, что способствует усилению пролиферации клеток. Для ряда полиморфизмов в гене DIS3 установлена ассоциация с возникновением транслокаций, которые выступают драйверами для злокачественной трансформации клеток. Нарушение нормального функционирования белка DIS3 приводит к накоплению дефектных молекул РНК, изменению профилей экспрессии генов в клетках, способствует накоплению генетических aberrаций, увеличивая риск злокачественной трансформации [15–18].

Изменение структуры и функций белка DIS3 влечет за собой формирование дефектов в процессах синтеза и деградаци РНК, нарушая нормальное функционирование клеток, за счет накопления естественных субстратов экзосом в клетках. Это, с одной стороны, способствует злокачественной трансформации клеток, а с другой – отрицательно влияет на выживаемость клеток, что приводит к снижению их пролиферации и выходу в минорные субклоны. Таким образом, ген DIS3, изменения в котором приводят к нарушению метаболизма РНК, является неклассическим онкогеном, который способствует прогрессированию онкогенеза на ранних стадиях, но в итоге из-за серьезных нарушений метаболизма РНК вызывает отрицательную селекцию клеток-носителей, выступая в качестве супрессора [12, 16, 19].

Противоречивые данные получены и при оценке стадии онкогенеза, на которой изменения в гене DIS3 оказывают критическое влияние и играют ключевую роль. Считается, что изменения в генах, кодирующих белки-регуляторы, являются вторичными генетическими событиями. Однако у пациентов с доброкачественными новообразованиями, в том числе на ранних стадиях, при первичной трансформации клеток было показано наличие изменений в гене DIS3 [12, 15, 16].

Усилия многих исследователей в разных странах, направленные на изучение молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с ММ и МГНЗ, позволили



выявить большой перечень генов, которые несут нуклеотидные замены при данных заболеваниях. Однако частота большинства выявленных генетических событий не превышает 10%. Изучение изменений в генах, регулирующих процессы репарации ДНК (ATM) и метаболизма РНК (DIS3) в клетках, является одним из перспективных направлений поиска диагностических и прогностических маркеров при ММ и МГНЗ. Вместе с тем нужно учитывать, что необходимо проведение детальных исследований в изучаемой популяции, поскольку частота и спектр изменений нуклеотидных последовательностей генов могут иметь существенные различия при проведении исследований на различных выборках пациентов в зависимости от расовой и этнической принадлежности.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту встречаемости у пациентов со множественной миеломой и моноклональной гаммапатией неустоановленного значения однонуклеотидных полиморфизмов в генах ATM (rs189037; rs228590; rs1801516) и DIS3 (rs1160840972; rs2138206374; rs2138153318).

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основную группу исследования были включены 157 пациентов с плазмоклеточными новообразованиями: из них 97 – с диагнозом «множественная миелома» (ММ) и 60 – с диагнозом «моноклональная гаммапатия» неустоановленного значения (МГНЗ), проходивших обследование в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» (г. Гомель). Медиана возраста пациентов с ММ составила 64 года (53,0–76,0), пациентов с МГНЗ – 61,0 года (55,0–66,0). Достоверных отличий по возрасту между группами пациентов с ММ и МГНЗ не было установлено ( $p=0,303$ ).

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст пациентов; диагноз С90.0 или D47.2, установленный согласно международным критериям IMWG (2014 г.).

В ходе обследования пациентов применялись клинико-инструментальные методы: осмотр пациентов, сбор анамнестических данных, лабораторные и инструментальные методы исследования. В качестве биологического материала для выполнения молекулярно-генетических исследований у пациентов проводили взятие 2–3 мл костного мозга методом аспирационной биопсии.

ДНК из костного мозга выделяли с использованием коммерческого набора реагентов «АртСпин Эксперт» («АртБиоТех», РБ). Выделенную ДНК использовали для амплификации фрагментов генов ATM и DIS3, в которых выявляли наличие однонуклеотидных замен.

В гене ATM выявляли полиморфизмы: rs189037 (с.-111G>A); rs228590 (с.49238C>T); rs1801516 (с.5557G>A).

В гене DIS3 выявляли полиморфизмы: rs1160840972 (с.1490A>G); rs2138206374 (с.1463C>T); rs2138153318 (с.2338T>C).

Для амплификации всех изучаемых фрагментов генов был подобран универсальный состав амплификационной смеси: 12,5 мкл «ArtMix ДНК-полимераза» («АртБиоТех», РБ); 0,2 мкл смеси эквивалентных концентраций прямого и обратного праймеров (100 мкмоль/л); 0,6 мкл красителя ZuberGreen для ПЦР-РВ («Праймтех», РБ); 8,7 мкл

**Таблица 1**  
**Последовательности праймеров и методы анализа фрагментов генов ATM и DIS3**  
**Table 1**  
**Primer sequences and methods for analyzing ATM and DIS3 genes fragments**

Ген, № rs	Замена	Последовательность праймера	Температура отжига	Метод анализа
ATM, rs189037	c.-111G>A	F-GCTGCTTGGCGTTGCTTC	64	Рестрикция
		R-CATGAGATTGGCGGTCTGG		
ATM, rs228590	c.49238C>T	F-CAGAGCGAGACTGTCTCAAACA	63	Рестрикция
		R-AAGTCAGAAGAACCACCAGTGAATTT		
ATM, rs1801516	c.5557G>A	F-AGATGGCTCTGATTCTTCTCCT	57	Плавление
		R-GCGGAAGTTGTAATAGTGTGGG		
DIS3, rs1160840972	c.1490A>G	F-GCGGAGTAACTGAGAGATGAAAG	60	Плавление
		R-CAGGTAGATCAAACACAATAGATG		
DIS3, rs2138206374	c.1463C>T	F-TATGTTGAGTTGTGCTTTGGAAAT	57	Плавление
		R-CAATATGCTTGACTGGGTAATGTA		
DIS3, rs2138153318	c.2338T>C	F-GCCGAATCTCCTACTTTTCCA	55	Плавление
		R-CCAAAAGCCGATGAACAATGA		

деионизированной воды; 3 мкл выделенной ДНК. Общий объем амплификационной смеси составил 25 мкл.

Амплификацию ДНК проводили с применением специфических пар праймеров (прямого (F – forward) и обратного (R – reverse)) [2, 20–22] методами рестрикционного анализа и анализа кривых плавления высокого разрешения (табл. 1). Амплификацию выполняли с использованием прибора QuantStudio™ (Thermo Fisher Scientific).

После этапа амплификации для анализа полиморфизмов rs189037 и rs228590 в гене ATM проводили этап рестрикции с использованием ферментов MscI (rs189037) и DraI (rs228590) («СибЭнзим», РФ), а затем анализ результатов методом электрофореза ампликонов в 3%-м агарозном геле. Для выявления полиморфизмов rs1801516, rs1160840972, rs2138206374, rs2138153318 проводили анализ кривых плавления высокого разрешения.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием компьютерной программы Statistica 10. Для категориальных признаков статистический анализ проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. При уровне значимости  $p < 0,05$  различия считались статистически достоверными. Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Доверительный интервал вычисляли по методу Уилсона (Wilson CI for proportion).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе молекулярно-генетических исследований были изучены образцы биологического материала 157 пациентов с плазмоклеточными новообразованиями (ММ и МГНЗ). Полученные результаты, характеризующие общую частоту выявления однонуклеотидных замен в генах ATM и DIS3 у обследованных пациентов с ММ и МГНЗ, представлены в табл. 2.

Для гена ATM установлен высокий уровень распространенности полиморфизмов среди пациентов с ММ и МГНЗ – выше 80% в каждой группе. Для гена DIS3 среди



**Таблица 2**

**Частота выявления однонуклеотидных замен в генах ATM и DIS3 у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями (n=157)**

**Table 2**

**Frequency of single nucleotide substitutions in the ATM and DIS3 genes in patients with plasma cell neoplasms (n=157)**

Ген, № rs	Распространенность полиморфизмов				Значения $\chi^2$ и p
	Пациенты с ММ (n=97)		Пациенты с МГНЗ (n=60)		
	n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)	
ATM rs189037; rs228590; rs1801516	81	83,51 (75,19; 89,86)	51	85,00 (74,41; 92,31)	$\chi^2=0,53$ ; p=0,72
DIS3 rs1160840972; rs2138206374; rs2138153318	12	12,37 (4,22; 23,11)	6	10,00 (1,21; 23,10)	$\chi^2=0,76$ ; p=0,61

обследованных групп пациентов установлена распространенность полиморфизмов на уровне 10–12%. Достоверных отличий по частоте выявления однонуклеотидных замен в генах ATM и DIS3 между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов и аллелей в гене ATM (rs189037 (с.–111G>A); rs228590 (с.49238C>T); rs1801516 (с.5557G>A)) среди пациентов с ММ и МГНЗ, представлены в табл. 3.

В ходе анализа результатов, полученных при изучении частоты выявления полиморфизма rs189037 (с.–111G>A) в гене ATM, в группах пациентов с ММ и МГНЗ доминирующими оказались дикий GG- и гетерозиготный GA-генотипы. В обеих группах распространенность гомозиготного GG-геноварианта составила более 50%. Для гетерозиготного генотипа GA распространенность составила 43,33–45,36%, для мутантного генотипа AA – 1,03–3,33% случаев. Общая доля мутантной аллели A в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 23,71% у пациентов с ММ и 25,00% у пациентов с МГНЗ. Достоверных отличий по частоте выявления полиморфизма rs189037 (с.–111G>A) в гене ATM, а также по частоте выявления мутантной аллели A между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Среди обследованных пациентов при оценке распространенности полиморфизма rs228590 (с.49238C>T) в гене ATM доминирующим был гетерозиготный генотип СТ, частота которого в обеих группах пациентов была выше 50%. Для дикого генотипа СС распространенность в группах обследованных пациентов составила 26,67–29,90%. Частота выявления мутантного генотипа ТТ была высокой (более 15%) в обеих группах пациентов и составила 16,67–17,53% случаев. Общая доля мутантной аллели Т в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 43,81% у пациентов с ММ и 45,00% у пациентов с МГНЗ. Достоверных отличий по частоте выявления полиморфизма rs228590 (с.49238C>T) в гене ATM, а также по частоте выявления мутантной аллели Т между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Изучение распространенности полиморфизма rs1801516 (с.5557G>A) в гене ATM у обследованных пациентов позволило установить, что доминирующим был дикий генотип GG, частота которого в обеих группах пациентов была выше 60%.

**Таблица 3**  
**Результаты выявления полиморфных вариантов гена ATM у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями (n=157)**  
**Table 3**  
**Results of the ATM gene polymorphic variants detection in patients with plasma cell neoplasms (n=157)**

Полиморфизм	Генотип/ аллель	Распространенность полиморфизма				Значения $\chi^2$ и p
		Пациенты с ММ (n=97)		Пациенты с МГНЗ (n=60)		
		n	% (95% ДИ)	n	%	
rs189037 c.-111G>A	Генотип					
	GG	52	53,61 (43,70; 63,30)	32	53,33 (40,80; 65,55)	$\chi^2=0,29$ p=0,78
	GA	44	45,36 (35,71; 55,28)	26	43,33 (31,35; 55,94)	
	AA	1	1,03 (0,18; 5,61)	2	3,33 (0,92; 11,36)	
	Аллель	n=194		n=120		
	G	148	76,29 (69,83; 81,73)	90	75,00 (66,56; 81,89)	$\chi^2=0,41$ p=0,67
A	46	23,71 (18,27; 30,17)	30	25,00 (18,11; 33,44)		
rs228590 c.49238C>T	Генотип					
	CC	29	29,90 (18,62; 41,85)	16	26,67 (14,51; 38,45)	$\chi^2=0,79$ p=0,61
	CT	51	52,58 (42,69; 62,32)	34	56,67 (44,06; 68,25)	
	TT	17	17,53 (8,26; 30,11)	10	16,67 (5,22; 28,34)	
	Аллель	n=194		n=120		
	C	109	56,19 (49,15; 62,98)	66	55,00 (46,08; 63,61)	$\chi^2=0,42$ p=0,91
T	85	43,81 (37,02; 50,85)	54	45,00 (36,39; 53,92)		
rs1801516 c.5557G>A	Генотип					
	GG	65	67,01 (56,91; 78,25)	39	65,00 (53,61; 74,53)	$\chi^2=0,33$ p=0,85
	GA	31	31,96 (19,27; 43,52)	20	33,33 (21,18; 45,51)	
	AA	1	1,03 (0,56; 4,24)	1	1,67 (0,22; 5,02)	
	Аллель	n=194		n=120		
	G	161	82,99 (77,07; 87,62)	98	81,67 (73,80; 87,57)	$\chi^2=0,17$ p=0,87
A	33	17,01 (12,38; 22,93)	22	18,33 (12,43; 26,20)		

Для гетерозиготного генотипа GA распространенность составила 31,96–33,33% случаев. Мутантный генотип AA был выявлен в 1,03–1,67% случаев. Общая доля мутантной аллели A в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 43,81% у пациентов с ММ и 45,00% у пациентов с МГНЗ. Достоверных отличий по частоте выявления полиморфизма rs1801516 (c.5557G>A) в гене ATM, а также по частоте обнаружения мутантной аллели A между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было (p>0,05).

Полиморфизм rs189037 (c.-111G>A) приводит к образованию дополнительного сайта связывания транскрипционного ингибитора в промоторе гена ATM и таким образом влияет на экспрессию мРНК. Полиморфизм rs1801516 (c.5557G>A) расположен в 39-м экзоне гена ATM и влечет изменение аминокислоты в позиции 1853 (Asp1853Asn, D1853N) белка ATM. Этот полиморфизм был описан как влияющий на экзонный энхансер сплайсинга, что предполагает возможное изменение нормального сплайсинга 39-го экзона гена ATM и, следовательно, выработку белка с измененной структурой и функциями. Полиморфизм rs228590C>T локализуется в интроне 1-го гена ATM и, по современным представлениям, влияет на связывание некоторых факторов транскрипции, затрудняя синтез мРНК, снижая уровень экспрессии гена и в конечном итоге снижая активность белка ATM [20, 23–25].



По данным различных исследований, для полиморфизмов rs189037 (с.-111G>A), rs228590 (с.49238C>T) и rs1801516 (с.5557G>A) в гене ATM средняя частота минорной аллели среди представителей европейских популяций составляет 0,5–10%. Анализ данных, полученных в ходе проведенного исследования, позволил установить высокий уровень частоты полиморфизмов (rs189037 (с.-111G>A); rs228590 (с.49238C>T); rs1801516 (с.5557G>A)) в гене ATM (до 20% в составе мутантных генотипов и до 70% в составе гетерозиготных генотипов), а также высокую частоту мутантных аллелей (от 17,01 до 45,00%) в гене ATM среди пациентов с ММ и МГНЗ. Наиболее высокая частота как для мутантной аллели (43,81–45,00%), так и для гетерозиготного (52,58–56,67%) и мутантного (16,67–17,53%) генотипов у обследованных пациентов была зарегистрирована для полиморфизма rs228590 (с.49238C>T).

Результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов и аллелей в гене DIS3 (rs1160840972 (с.1490A>G); rs2138206374 (с.1463C>T); rs2138153318 (с.2338T>C)) у пациентов с ММ и МГНЗ, представлены в табл. 4.

Ни для одного из изученных полиморфизмов в гене DIS3 (rs1160840972 (с.1490A>G); rs2138206374 (с.1463C>T); rs2138153318 (с.2338T>C)) не было выявлено присутствия гомозиготного генотипа по мутантной аллели. Для всех изученных полиморфизмов

**Таблица 4**  
**Результаты выявления полиморфных вариантов гена DIS3 у пациентов с плазмноклеточными новообразованиями (n=157)**

**Table 4**  
**Results of the DIS3 gene polymorphic variants detection in patients with plasma cell neoplasms (n=157)**

Полиморфизм	Генотип/аллель	Распространенность полиморфизма				Значения $\chi^2$ и p
		Пациенты с ММ (n=97)		Пациенты с МГНЗ (n=60)		
		n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)	
rs1160840972 с.1490A>G	Генотип					
	AA	94	96,91 (91,98; 99,12)	59	98,33 (90,78; 99,25)	$\chi^2=0,49$ p=0,68
	AG	3	3,09 (0,88; 7,02)	1	1,67 (0,18; 7,53)	
	GG	0	0,00	0	0,00	
	Аллель	n=194		n=120		
	A	191	98,45 (95,55; 99,47)	119	99,17 (95,43; 99,85)	$\chi^2=0,41$ p=0,85
G	3	1,55 (0,53; 4,45)	1	0,83 (0,15; 4,57)		
rs2138206374 с.1463C>T	Генотип					
	CC	93	95,88 (90,77; 99,18)	58	96,67 (90,14; 99,17)	$\chi^2=0,69$ p=0,91
	CT	4	4,12 (0,96; 10,27)	2	3,33 (0,42; 9,37)	
	TT	0	0,00	0	0,00	
	Аллель	n=194		n=120		
	C	190	97,94 (94,82; 99,20)	118	98,33 (94,13; 99,54)	$\chi^2=0,32$ p=0,77
T	4	2,06 (0,80; 5,18)	2	1,67 (0,46; 5,87)		
rs2138153318 с.2338T>C	Генотип					
	TT	92	94,85 (89,64; 99,04)	57	95,00 (88,47; 99,01)	$\chi^2=0,23$ p=0,95
	TC	5	5,15 (0,98; 10,71)	3	5,00 (0,72; 11,07)	
	CC	0	0,00	0	0,00	
	Аллель	n=194		n=120		
	T	189	97,42 (94,11; 98,89)	117	97,50 (92,91; 99,15)	$\chi^2=0,17$ p=0,94
C	5	2,58 (1,11; 5,89)	3	2,50 (0,85; 7,09)		

доминирующими были дикие генотипы, распространенность которых в обеих группах пациентов составила более 90%. Доля гетерозиготных генотипов составила от 1,67 до 5,15%. Доля мутантных аллелей в составе гетерозиготных генотипов составила от 0,83 до 2,58%. Достоверных отличий по частоте выявления полиморфизмов rs1160840972 (с.1490A>G); rs2138206374 (с.1463C>T); rs2138153318 (с.2338T>C) в гене DIS3, а также по частоте выявления мутантных аллелей между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Предполагается, что у пациентов с плазмноклеточными новообразованиями, кроме транслокаций локуса тяжелых цепей иммуноглобулина, которые считаются ранними драйверами при возникновении ММ, изменения происходят преимущественно в тех участках нуклеотидной последовательности гена DIS3, которые контролируют структуру RNB-домена, что приводит к ингибированию экзонуклеазной активности фермента. Нарушение программ посттранскрипционной регуляции экспрессии гена DIS3 способствует усилению пролиферации клеток, особенно В-лимфоцитов, вызывая прогрессирование заболевания [15–18].

К горячим точкам в гене DIS3 относят участки нуклеотидной последовательности, контролирующей экспрессию самого гена, а также приводящие к аминокислотным заменам в высококонсервативных регионах: аргинина в позиции 780 (rs2138153318, с.2338T>C; p.Arg780Gly; R780K) аминокислотной последовательности, аспарагиновой кислоты в позиции 488 (rs2138206374, с.1463C>T; p.Asp488Gly; D488N) и аспарагина в позиции 479 (rs1160840972, с.1490A>G; p.Asn479Ser; D479H). Все эти кодоны находятся в пределах домена RNB. Данные аллели, как правило, гетерозиготны и присутствуют преимущественно в минорных субклонах опухолевых клеток [12, 14, 16, 17].

По данным литературы, изменения нуклеотидной последовательности гена DIS3, влекущие за собой потерю функции белка DIS3, присутствуют в геноме 2–10% пациентов с МГНЗ и ММ [13, 14, 19]. Анализ данных, полученных в ходе проведенного исследования, позволил установить, что у обследованных пациентов с ММ и МГНЗ уровень частоты изменений в гене DIS3 составлял 10,00–12,37%. Наиболее высокая частота как для мутантной аллели (2,50–2,58%), так и для гетерозиготного генотипа (5,00–5,15%) в гене DIS3 была зарегистрирована для полиморфизма rs2138153318 (с.2338T>C).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования у пациентов с ММ и МГНЗ установлена высокая частота нуклеотидных замен в гене ATM (rs189037, rs228590 и rs1801516) как в составе мутантных генотипов (до 20%), так и в составе гетерозиготных генотипов (до 70%), частота мутантных аллелей у обследованных пациентов составила от 17,01 до 45,00%. Частота выявления мутантных аллелей в гене ATM у обследованных пациентов с ММ и МГНЗ была значительно выше показателей, характерных для представителей европейских популяций (5–10%), что подтверждает вовлеченность гена ATM в формирование и развитие патологического процесса при плазмноклеточных новообразованиях.

Частота нуклеотидных замен в гене DIS3 (rs1160840972; rs2138206374; rs2138153318) среди обследованных пациентов с ММ и МГНЗ составила 10,00–12,37%



и была эквивалентна средним показателям распространенности подобных генетических изменений среди пациентов с плазмоклеточными новообразованиями в европейских популяциях (2–10%). Мутантные аллели были выявлены только в составе гетерозиготных генотипов, и их распространенность у обследованных пациентов с ММ и МГНЗ составила от 0,83 до 2,58%. Отсутствие гомозиготных мутантных генотипов в гене DIS3, вероятно, обусловлено тем, что подобные изменения приводят к геномной нестабильности и способствуют быстрой гибели и элиминации клеток с такими генетическими изменениями.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kozich Zh., Rudenkova T., Klimkovich N., et al. Clinical characteristics and molecular genetic factors in patients with extramedullary bone lesions. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2025;25(S.1):S902.
2. Wilson T.K., Zishiri O.T. In Silico Design of Quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR) Assay Probes for Prostate Cancer Diagnosis, Prognosis, and Personalised Treatment. *Curr Issues Mol Biol*. 2025;47(4):292. doi: 10.3390/cimb47040292
3. Lee J.H., Paull T.T. Cellular functions of the protein kinase ATM and their relevance to human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(12):796–814. doi: 10.1038/s41580-021-00394-2
4. Costa S., Pinto D., Pereira D., et al. DNA repair polymorphisms might contribute differentially on familial and sporadic breast cancer susceptibility: a study on a Portuguese population. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;103(2):209–17. doi: 10.1007/s10549-006-9364-z
5. Estiar M.A., Mehdiপুর P. ATM in breast and brain tumors: a comprehensive review. *Cancer Biol Med*. 2018;15(3):210–227. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0022
6. Bakkenist C.J., Kastan M.B. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature*. 2003;421(6922):499–506. doi: 10.1038/nature01368
7. Lee J.H. Oxidative stress and the multifaceted roles of ATM in maintaining cellular redox homeostasis. *Redox Biol*. 2024;75:103269. doi: 10.1016/j.redox.2024.103269
8. Boulwood J. Ataxia telangiectasia gene mutations in leukaemia and lymphoma. *J Clin Pathol*. 2001;54(7):512–6. doi: 10.1136/jcp.54.7.512
9. Lavin M.F., Shiloh Y. The genetic defect in ataxia-telangiectasia. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:177–202. doi: 10.1146/annurev.immunol.15.1.177
10. Stankovic T., Kidd A.M., Sutcliffe A., et al. ATM mutations and phenotypes in ataxia-telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. *Am J Hum Genet*. 1998;62(2):334–45. doi: 10.1086/301706
11. Renwick A., Thompson D., Seal S., et al. Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK); Easton DF, Stratton MR, Rahman N. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*. 2006;38(8):873–5. doi: 10.1038/ng1837
12. Kuliński T.M., Gewartowska O., Mroczek S., et al. Recurrent Multiple Myeloma DIS3 alleles arise early but are later counter-selected due to toxicity. *bioRxiv*. 2023;07(27):550471. <https://doi.org/10.1101/2023.07.27.550471>
13. Laffleur B., Basu U., Lim J. RNA Exosome and Non-coding RNA-Coupled Mechanisms in AID-Mediated Genomic Alterations. *J Mol Biol*. 2017;429(21):3230–3241. doi: 10.1016/j.jmb.2016.12.021
14. Gritti I., Basso V., Rinchai D., et al. Loss of ribonuclease DIS3 hampers genome integrity in myeloma by disrupting DNA:RNA hybrid metabolism. *EMBO J*. 2022;41(22):e108040. doi: 10.15252/embj.2021108040
15. Ohguchi Y., Ohguchi H. DIS3: The Enigmatic Gene in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):4079. doi: 10.3390/ijms24044079
16. Todoerti K., Ronchetti D., Favasuli V., et al. DIS3 mutations in multiple myeloma impact the transcriptional signature and clinical outcome. *Haematologica*. 2022;107(4):921–932. doi: 10.3324/haematol.2021.278342
17. Towler B.P., Pashler A.L., Haime H.J., et al. Dis3L2 regulates cell proliferation and tissue growth through a conserved mechanism. *PLoS Genet*. 2020;16(12):e1009297. doi: 10.1371/journal.pgen.1009297
18. Robinson S.R., Oliver A.W., Chevassut T.J., et al. The 3' to 5' Exoribonuclease DIS3: From Structure and Mechanisms to Biological Functions and Role in Human Disease. *Biomolecules*. 2015;5(3):1515–39. doi: 10.3390/biom5031515
19. Aksanova A.Y., Zhuk A.S., Lada A.G., et al. Genome Instability in Multiple Myeloma: Facts and Factors. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):5949. doi: 10.3390/cancers13235949
20. Lopez Guerra J.L., Song Y.P., Nguyen Q.N., et al. Functional promoter rs189037 variant of ATM is associated with decrease in lung diffusing capacity after irradiation for non-small-cell lung cancer. *Chronic Dis Transl Med*. 2018;4(1):59–66. doi: 10.1016/j.cdtm.2018.02.006
21. Vuorinen S.J., Okolicsanyi R.K., Gyimesi M., et al. SDC4-rs1981429 and ATM-rs228590 may provide early biomarkers of breast cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(8):4563–4578. doi: 10.1007/s00432-022-04236-2
22. Bolli N., Biancon G., Moarri M., et al. Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups. *Leukemia*. 2018;32(12):2604–2616. doi: 10.1038/s41375-018-0037-9
23. Jiang Y., Chen H.C., Su X., et al. ATM function and its relationship with ATM gene mutations in chronic lymphocytic leukemia with the recurrent deletion (11q22.3-23.2). *Blood Cancer J*. 2016;6(9):e465. doi: 10.1038/bcj.2016.69
24. Shen L., Yin Z., Wu W., et al. Single nucleotide polymorphism in ATM gene, cooking oil fumes and lung adenocarcinoma susceptibility in Chinese female non-smokers: a case-control study. *PLoS One*. 2014;9(5):e96911. doi: 10.1371/journal.pone.0096911
25. Zhao Z.L., Xia L., Zhao C., et al. ATM rs189037 (G>A) polymorphism increased the risk of cancer: an updated meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):28. doi: 10.1186/s12881-019-0760-8