

УДК 616.15+612.118:616.155.191:616-006.44:614.876

Т. Ф. Любарець¹✉, Ж. М. Мінченко¹, О. О. Дмитренко¹, В. І. Хоменко², Л. С. Резнікова¹,
Т. Ю. Шляхтиченко¹, А. О. Товстоган¹, Ю. О. Сілаєв¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», 53, вул. Мельникова, м. Київ, 04050, Україна

²Київський центр трансплантації кісткового мозку, 119/121, пр-т Перемоги, Київ, 03115, Україна

КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПОЛІМОРФІЗМ СИСТЕМ ГРУП КРОВІ АВО ТА Rh У ХВОРИХ НА ПЛАЗМОКЛІТИННУ МІЄЛОМУ

Мета: вивчити особливості клінічних характеристик та поліморфізм систем груп крові АВО, Rh щодо перебігу плазмоклітинної мієломи у пацієнтів, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Матеріали і методи. Проаналізовано особливості перебігу захворювання у 111 пацієнтів з плазмоклітинною мієломою (ПКМ), які знаходились на обстеженні та лікуванні у відділенні радіаційної онкогематології ННЦРМ протягом 2010–2017 рр. Оцінено основні клініко-лабораторні характеристики ПКМ (рівень лактатдегідрогенази, β_2 -мікроглобуліну, альбуміну, кальцію сироватки крові, сечовини, креатиніну та рівня гемоглобіну) з урахуванням статі, радіаційного анамнезу (учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, евакуйовані з зон безумовного відселення, жителі контамінованих територій та група порівняння), стадії ПКМ за класифікацією Durie-Salmon et al. (1975) та ISS (1985). Проведено дослідження розподілу поліморфних варіантів за системами крові АВО та Rh у 106 пацієнтів з ПКМ.

Результати. Встановлено, що у хворих на ПКМ з обтяженим радіаційним анамнезом порівняно з неопроміненими пацієнтами вірогідно зростали: у чоловіків – рівень β_2 -мікроглобуліну ($p = 0,02$) та кальцію ($p = 0,04$), у жінок - рівень сечовини сироватки крові ($p = 0,04$). Підтверджено, що для обстеженої групи пацієнтів з ПКМ вірогідні відмінності встановлені щодо рівня сечовини ($F = 3,58$; $p = 0,05$) та альбуміну сироватки крові ($F = 4,00$; $p = 0,05$). Встановлено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення частоти зустрічальності фенотипу В як предиктора ускладненого перебігу ПКМ з порушенням генної рівноваги внаслідок зростання частоти алелю I^B у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. У хворих на ПКМ при носійстві фенотипу А на тлі збереження генної і фенотипової рівноваги встановлено суттєве ($p < 0,05$) подовження періоду ремісії при проведенні стандартної поліхіміотерапії у порівнянні з носіями фенотипів О і В.

Висновки. Виявлені відмінності клініко-гематологічних показників у пацієнтів з ПКМ, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, і осіб без обтяженого радіаційного анамнезу та розподілу поліморфних варіантів антигенних структур АВО у хворих з ускладненим перебігом захворювання, що може скласти підґрунтя для прогнозування ефективності лікування і потребує подальших досліджень в даному напрямку.

Ключові слова: плазмоклітинна мієлома, групи крові, АВО, Rh.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2018. Вип. 23. С. 410–422. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-410-422.

✉ Любарець Тетяна Федорівна, e-mail: tliubarets@yahoo.com

T. F. Liubarets¹✉, Zh. M. Minchenko¹, O. O. Dmytrenko¹, V. I. Khomenko², L. S. Reznikova¹,
T. Yu. Shlyahchchenko¹, A. O. Tovstogan¹, Yu. O. Silayev¹

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Melnykova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

²Kyiv City Center for Bone Marrow Transplantation, 119/121 Peremohy avenue, Kyiv, 03115, Ukraine

CLINICAL, HEMATOLOGICAL CHARACTERIZATION AND POLYMORPHISM OF ABO AND Rh BLOOD GROUP SYSTEMS IN PLASMA CELL MYELOMA PATIENTS

Objective to study the peculiarities of clinical characteristics and polymorphism of ABO and Rh blood group systems in relation to the natural history of plasma cell myeloma in the ChNPP accident survivors.

Materials and methods. Peculiarities of the disease natural history were reviewed in the 111 plasma cell myeloma (PCM) patients receiving medical management at the Department of Radiation Oncohematology of the NRCRM during 2010–2017. Principal clinical and laboratory characteristics of PCM, namely the values/levels of LDH, β_2 -microglobulin, albumin, serum calcium, urea, creatinine and hemoglobin were assessed, taking into account the gender, radiation history (ChNPP accident clean-up workers, evacuees from areas of obligatory resettlement, inhabitants of contaminated territories, and the comparison group) and the PCM stage codenamed by Durie-Salmon et al. (1975) and the ISS (1985) classifications. Distribution of polymorphic variants on ABO and Rh blood systems was studied in the 106 PCM patients.

Results. It was found that the level of β_2 -micro-globulin and calcium was increased significantly in male ($p = 0.02$ and $p = 0.04$, respectively), whereas serum urea content was elevated in female ($p = 0.04$) PCM patients featuring a compromised radiation anamnesis in comparison to non-irradiated patients. Some probable differences were found for urea level ($F = 3.58$, $p = 0.05$) and serum albumin ($F = 4.00$, $p = 0.05$) in the examined group of PCM patients. Probable ($p < 0.05$) incidence increase of the B phenotype was established as a predictor of complicated natural history of PCM with abnormal genetic equilibrium resulted from the increased incidence of β allele in chronic renal failure (CRF) patients. Significant ($p < 0.05$) prolongation of the remission period upon a standard PCT application was found in PCM patients being the A phenotype carriers having a preserved gene and phenotypic equilibrium compared with carriers of O and B phenotypes.

Conclusions. Clinical and hematological parameters are different in PCM patients survived after the ChNPP accident and those with favorable radiation history. Distribution of polymorphic variants of ABO antigenic structures in patients with complicated natural history of the disease is also different, that can be a background for predicting the effectiveness of treatment. Further research is required in this field.

Key words: plasma cell myeloma, blood groups, ABO, Rh.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2018;23:410-422. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-410-422.

ВСТУП

Плазмоклітинна мієлома (ПКМ) (класифікація ВО-ОЗ, 2016 (Swerdlow et al., 2016)) посідає одне з чільних місць в спектрі хронічних лімфопроліферативних новоутворень (ХЛПН) [1]. Серед етіологічних чинників ПКМ певна роль належить іонізуючому випромінюванню (ІВ), що підтверджено численними даними літератури [2–4]. ПКМ має характерні клінічні ознаки, зокрема секрецію плазматичними клітинами специфічного парапротеїну, що призводить до розвитку гіпервіскозного синдрому, хронічної ниркової недостатності (ХНН), та інфільтрацію плазмоцитами кісткової тканини, яка обумовлює деструкцію кісток і гіперкальціємію [5]. На сьогодні

INTRODUCTION

Plasma cell myeloma (PCM) (WHO classification, 2016 (Swerdlow et al., 2016)) is one of the most prevalent in the spectrum of chronic lymphoproliferative neoplasms (CLPN) [1]. Ionizing radiation (IR) is among the etiological factors of PCM, which is confirmed by numerous literature data [2–4]. PCM has the distinctive clinical features with secretion of specific paraprotein by plasma cells in particular, which leads to the development of hyperviscosity syndrome, chronic renal failure (CRF), and plasmacytic bone tissue infiltration, which causes bone destruction and hypercalcemia [5]. To date, the Durim-Salmon (1975)

для визначення стадії ПКМ використовують системи стадіювання Durie-Salmon 1975 року [6] та Міжнародну систему стадіювання (ISS) [7, 8] (табл. 1, 2), яка визначає 3 категорії ризику за концентрацією в сироватці β_2 -мікроглобуліну та альбуміну.

Відомо, що система еритроцитарних антигенів, зокрема антигени груп крові АВО, відіграють суттєву роль у підтримці нормального гомеостазу людини, забезпечують імунологічну стабільність та еволюційну толерантність до навколишнього середовища [9, 10]. Інтенсивність антигензалежного антитілогенезу, авідність продукованих антитіл, ступінь ізоенсибілізації організму характеризують імунологічні порушення, викликані ізоімунізацією до тканинних антигенів. Імуногенетичні аспекти поліморфізму генетичних систем крові включають дослідження асоціативних зв'язків антигенів як маркерів ризику формування патологічного процесу.

На сьогодні в певній мірі висвітлені дані відносно асоціативного зв'язку поліморфізму еритроцитів на рівні генетичної системи АВО з певними патологічними процесами [9, 11]. Виявлено асоціативний зв'язок між групою крові О і виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, а також між раком шлунку та групою крові А. При спадкових хворобах встановлені численні випадки зчеплення генетичних факторів, зокрема гена еліптоцитозу з локусом резус-фактора, а деяких інших генів – з Х-хромосою [12].

Дослідження останніх років із застосуванням сучасних біотехнологічних методів дозволили визначити деякі механізми асоціації антигенів системи АВО з розвитком патологічних процесів. У людини група крові А/В, або пов'язані з нею антигени Н, Lewis, Іі, більш інтенсивно експресуються на ендотеліальних клітинах органів шлунково-кишкового тракту (ротова порожнина, стравохід, шлунок, тонкий і товстий кишківник), дихальної, сечовидільної та статеві систем, де виникають злоякісні пухлини. Вважається, що зміни в групі крові на рівні Н-попередника, при зв'язуванні з антигенами визначають основні, пов'язані з пухлиною, зміни гліколізування, які, в свою чергу, призводять до змін тумор-асоційованих карбогідратних антигенів. Делеція або редукція А і В епітопів при пухлинах у людини є предметом багаторічних досліджень [10, 13]. Суттєвим внеском у даному напрямку наукових розробок є дослідження, пов'язані із захворюваністю на рак шлунку. Встановлено, що делеція А і В антигенів корелює зі ступенем малігнізації і швидкістю метастазування пухлин шлунково-кишкового тракту, легень, карциноми ротової порожнини. Встановлено, що саме делеція А та

staging system [6] and International Staging System (ISS) [7, 8] (Table 1, 2) for PCM are in use, which defines 3 risk categories according to the serum concentration of β_2 -microglobulin and albumin.

The system of erythrocytic antigens, in particular the antigens of ABO blood groups are known having an essential role in maintaining the normal human homeostasis, providing immunological stability and evolutionary tolerance to the environment [9, 10]. Intensity of antigen-dependent antibody production, avidity of the produced antibodies, and a degree of isosensitization of organism characterize the immune disorders caused by isoimmunization to tissue antigens. Immunogenetic aspects of polymorphism of the blood genetic systems include a study of associative bonds of antigens as markers of the pathological process risk.

To date, the data on association of erythrocytic polymorphism at a level of ABO genetic system with certain pathological processes are highlighted to some extent [9, 11]. Associations between the blood group O and duodenal ulcer and between the stomach cancer and the blood group A are revealed. Numerous cases of genetic factor linkage were identified in hereditary diseases, for instance of the elliptocytosis gene with a locus of the Rh factor, and some other genes with the X chromosome [12].

Studies conducted last years using contemporary biotechnological methods provided the evaluation of pathways of ABO system antigen association with development of pathological processes. The blood group A/B or linked to it antigens H, Lewis, Ii are more expressed in human on the endothelial cells of gastrointestinal tract organs (oral cavity, esophagus, stomach, small intestine and colon), organs of respiratory, urinary and the sexual system, where malignant tumors arise. It is believed that changes in the blood group at a level of the H-precursor determine the major tumor-associated changes in glycolysis when binding to the antigens, which, in turn, lead to the changes in tumor-associated carbohydrate antigens. Deletion or reduction of the A and B epitopes in tumors in human is the subject of a long-term research [10, 13]. Studies related to the incidence of stomach cancer have made a significant contribution in this area of research. It was established that the deletion of A and B antigens correlates with a degree of malignancy and the rate of metastatic spreading of gastrointestinal tract and lung tumors along with the oral cavity carcinoma.

В антигенів викликає появу більш агресивних пухлин людини [14]. Представлені також певні результати поширеності і асоціативного зв'язку антигенів даної системи у хворих на онкогематологічну патологію [15], хоча недостатньо висвітлені аспекти взаємозв'язку носійства конкретних специфічностей з перебігом захворювання.

У зв'язку з цим, вивчення поліморфізму генетичних структур систем еритроцитарних антигенів у зіставленні з перебігом захворювання має перспективи щодо можливості використання даних біологічних факторів як маркерів прогнозування перебігу захворювання і певних ланок імуногенетичних механізмів формування ускладнень патологічного процесу.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити особливості клінічних характеристик та поліморфізм систем груп крові АВО, Rh щодо перебігу плазмоклітинної мієломи у пацієнтів, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано особливості перебігу захворювання у 111 пацієнтів з ПКМ, які знаходились на обстеженні та лікуванні у відділенні радіаційної онкогематології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ) протягом 2010–2017 рр. Оцінено основні клініко-лабораторні характеристики ПКМ (рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), β_2 -мікроглобуліну, альбуміну, кальцію сироватки крові, сечовини, креатиніну та рівня гемоглобіну) з урахуванням статі, радіаційного анамнезу (учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, евакуйовані із зон безумовного відселення, жителі контамінованих територій та група неопромінених пацієнтів), стадії ПКМ за класифікацією Durie-Salmon et al. [6] (111 осіб) та ISS [7, 8] (106 осіб) (табл. 1, 2).

Аналіз розподілу фенотипів за еритроцитарними системами АВО та Rh проведено у 106 хворих на ПКМ, які знаходились на лікуванні у відділенні радіаційної онкогематології Інституту клінічної радіології (ІКР) ННЦРМ протягом 2010–2017 рр. За контрольну групу була обрана популяція – 250 осіб (генетична структура за системи АВО та Rh), яка мешкає в Центрально-Українській геногеографічній зоні.

Антигенний склад еритроцитів за системами АВО та Rh досліджували уніфікованим методом [16, 17]. Для підсилення статистичної потужності дослідження, аналіз отриманих результатів було проведено без урахування наявності у хворих контакту з ІВ.

It was found that just the deletion of A and B antigens causes an appearance of more aggressive human tumors [14]. Some results on the prevalence and association of antigens of the given system in cancer patients [15] are also presented, although the aspects of relationship between carriers of exact specificities and natural history of the disease are not sufficiently highlighted.

In this regard, the study of gene structure polymorphism of erythrocytic antigen systems in comparison with the natural history of a disease holds promise in possibility to use the biological factors as the predictors of disease progress and certain elements of immunogenetic pathways in the onset of complications of a pathological process.

OBJECTIVE

To study the peculiarities of clinical characteristics and polymorphism of ABO and Rh blood group systems in relation to the natural history of plasma cell myeloma in the ChNPP accident survivors.

MATERIALS AND METHODS

Peculiarities of the disease natural history were reviewed in the 111 PCM patients receiving medical management at the Department of Radiation Oncohematology of the NRCRM during 2010–2017. Principal clinical and laboratory characteristics of PCM, namely the values/levels of LDH, β_2 -microglobulin, albumin, serum calcium, urea, creatinine and hemoglobin were assessed, taking into account the gender, radiation anamnesis (ChNPP accident clean-up workers, evacuees from areas of obligatory resettlement, inhabitants of contaminated territories, and the comparison group) and the PCM stage codenamed by the Durie-Salmon et al. [6] (111 persons) and the ISS classifications [7, 8] (106 persons) (Tables 1, 2).

Review of phenotype distribution for the ABO and Rh erythrocytic systems was applied in the 106 PCM patients receiving treatment at the Department of Radiation Oncohematology, Clinical Radiology Institute of the NRCRM during 2010–2017. The 250 persons (genetic structure according to the ABO and Rh systems) who lived in the Central Ukrainian geogeographical zone were involved as the control group.

The erythrocyte antigenic composition by the ABO and Rh systems was studied by the unified method [16, 17]. The analysis of results was carried out without taking into account the patients' contact to IR aiming to increase the study statistical power.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів з ПКМ з урахуванням радіаційного анамнезу та стадії захворювання за класифікацією Durie-Salmon (I–III ст.)

Table 1

Characterization of PCM patients with account of radiation history and disease stage (I–III) according to the Durie-Salmon classification

Стадія за Durie-Salmon Stage by Durie-Salmon	Категорія обстежених Category (subgroup)	Чоловіки / males n = 64	Жінки / females n = 47	Усього / total n = 111
I	Без урахування радіаційного анамнезу / disregarding radiation history	1 (0,90 %)	–	1 (0,90 %)
	Постраждалі / survivors	–	–	–
	Група порівняння / comparison group	1	–	1 (1,43 %)
II	Без урахування радіаційного анамнезу / disregarding radiation history	23 (20,72 %)	16 (14,41 %)	39 (35,14 %)
	Постраждалі / survivors	12 (29,97 %)	2 (14,41 %)	14 (34,15 %)
	Група порівняння / comparison group	11 (15,71 %)	14 (20,00 %)	25 (35,71 %)
III	Без урахування радіаційного анамнезу / disregarding radiation history	40 (36,04 %)	31 (27,93 %)	71 (63,96 %)
	Постраждалі / survivors	20 (48,78 %)	7 (17,07 %)	27 (65,85 %)
	Група порівняння / comparison group	20 (28,57 %)	24 (34,29 %)	44 (62,86 %)
Усього – 111, постраждалих – 41, група порівняння – 70 / 111 in total, 41 survivors, 70 in the comparison group				

Примітка. Відсоток пацієнтів з урахуванням стадії ПКМ наведено від загальної кількості обстежених з урахуванням категорії (без урахування радіаційного анамнезу, постраждалі, група порівняння).

Note. Percentage of patients with account of the PCM stage is given from the total number of study subjects depending on a category (with no account of radiation history, survivors, and comparison group).

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів з ПКМ з урахуванням радіаційного анамнезу та стадії захворювання за класифікацією ISS (I–III ст.)

Table 2

Characterization of PCM patients with account of radiation history and disease stage (I–III) according to the ISS classification

Стадія за ISS Stage by ISS	Категорія обстежених Category (subgroup)	Чоловіки / males n = 60	Жінки / females n = 46	Усього / total n = 106
I	Без урахування радіаційного анамнезу / disregarding radiation history	45 (42,45 %)	35 (33,02 %)	80 (75,47 %)
	Постраждалі / survivors	20 (50,00 %)	6 (15,00 %)	26 (65,00 %)
	Група порівняння / comparison group	25 (37,88 %)	29 (43,94 %)	54 (81,82 %)
II	Без урахування радіаційного анамнезу / disregarding radiation history	15 (14,15 %)	10 (9,43 %)	25 (23,58 %)
	Постраждалі / survivors	11 (27,50 %)	2 (5,00 %)	13 (32,5 %)
	Група порівняння / comparison group	4 (6,06 %)	8 (12,12 %)	12 (18,18 %)
III	Без урахування радіаційного анамнезу / disregarding radiation history	–	1 (0,94 %)	1 (0,94 %)
	Постраждалі / survivors	–	1 (2,50 %)	1 (2,50 %)
	Група порівняння / comparison group	–	–	–
Усього – 106, постраждалих – 40, група порівняння – 66 / 106 in total, 40 survivors, 66 in the comparison group				

Примітка. Відсоток пацієнтів з урахуванням стадії ПКМ наведено від загальної кількості обстежених з урахуванням категорії (без урахування радіаційного анамнезу, постраждалі, група порівняння).

Note. Percentage of patients with account of the PCM stage is given from the total number of study subjects depending on a category (with no account of radiation history, survivors, and comparison group).

Статистичну обробку результатів проведено з використанням програм Statistica 10.0 та Microsoft Office Excel 2007: розраховували середні значення величин, стандартне відхилення; проведено дисперсійний, кореляційний аналіз, визначення критеріїв індексів прогнозування з використанням таблиць спряженості (за коефіцієнтом χ^2 Пірсона).

Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10.0 and Microsoft Office Excel 2007 software. Average values and standard deviation were calculated, dispersion, correlation analysis, and determination of criteria for prediction index using the conjugation tables (based on Pearson's χ^2 coefficient) were conducted.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати клініко-лабораторного обстеження хворих на ПКМ наведені в табл. 3, 4.

У опромінених пацієнтів чоловічої статі з I–II ст. ПКМ виявлено вірогідно вищий рівень β_2 -мікроглобуліну, відносно неопромінених хворих: ($3,49 \pm 0,39$) проти ($2,53 \pm 0,06$) мг/л, відповідно, $p = 0,02$ (табл. 3). Рівень кальцію в обох групах був у межах норми, однак у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС був вірогідно нижчим порівняно з опозитною групою хворих на ПКМ: ($2,07 \pm 0,31$) та ($2,28 \pm 0,40$) ммоль/л, $p = 0,04$.

У категорії постраждалих чоловічої статі з III ст. ПКМ, які зазнали дії ІВ, у зіставленні з неопроміненими хворими не різнилися значення ЛДГ, кальцію, сечовини та креатиніну (табл. 3). Рівень гемоглобіну у опромінених пацієнтів порівняно з неопроміненими, був нижчим: ($107,64 \pm 23,45$) г/л та ($118,42 \pm 22,61$) г/л, відповідно.

У опромінених жінок з I–II ст. ПКМ встановлено перевищення рівня ЛДГ порівняно з неопроміненими пацієнтками ($546,00 \pm 350,73$) та ($335,85 \pm 104,06$) Од/л, відповідно) та достовірне ($p = 0,04$) зростання рівня сечовини ($7,75 \pm 2,76$) та ($5,24 \pm 1,95$) ммоль/л, відповідно) (табл. 4). Рівень креатиніну, Hb та альбуміну, незалежно від радіаційного статусу, в обох групах суттєво не різнився (табл. 4). У опромінених пацієнтів жіночої статі з III ст. ПКМ був вищим рівень ЛДГ ($559,38 \pm 255,84$ Од/л), у осіб з необтяженим радіаційним анамнезом показник відповідав нормативним значенням ($396,74 \pm 163,39$ Од/л), подібні зміни визначались стосовно рівня сечовини – ($8,75 \pm 2,76$) та ($7,52 \pm 3,30$) ммоль/л, відповідно. Всі інші показники при порівнянні обох груп між собою суттєво не відрізнялись і були помірно нижчими за нормативні (Hb, альбумін, креатинін).

З урахуванням проведеного дисперсійного аналізу встановлено, що для обстеженої групи пацієнтів з ПКМ вірогідні відмінності мали місце щодо рівня сечовини ($F = 3,58$; $p = 0,05$) та альбуміну сироватки крові ($F = 4,00$; $p = 0,05$).

З метою виявлення додаткових прогностичних маркерів схильності/резистентності до розвитку захворювання та ефективності терапії досліджено імуногенетичний профіль хворих на ПКМ за аналізом розподілу фенотипів еритроцитарних систем ABO та Rh.

Аналіз розподілу фенотипів систем ABO та Rh у групах порівняння обстежених хворих на ПКМ

RESULTS AND DISCUSSION

Results of the clinical and laboratory examination of PCM patients are shown in the Tables 3 and 4.

A significantly higher level of β_2 -microglobulin was assayed in the irradiated male PCM stage I–II patients compared to the non-irradiated subjects: (3.49 ± 0.39) vs. (2.53 ± 0.06) mg/l, respectively, $p = 0.02$ (Table 3). Calcium level in both groups was within a normal range, but it was significantly lower in the ChNPP accident survivors compared to the opposite group of PCM patients (2.07 ± 0.31) and (2.28 ± 0.40) mmol/l, $p = 0.04$.

There was no difference in LDH, calcium, urea and creatinine values in the category of male PCM stage III patients exposed to IR compared to non-irradiated persons (Table 3). The hemoglobin level in irradiated patients (107.64 ± 23.45) g/l was lower in comparison with unexposed ones (118.42 ± 22.61) g/l.

An increased LDH level (546.00 ± 350.73 U/l) and a significant ($p = 0.04$) elevation of the urea content (7.75 ± 2.76 mmol/l) was found in the irradiated female PCM stage I–II patients compared to the non-irradiated ones: (335.85 ± 104.06) U/l and (5.24 ± 1.95) mmol/l, respectively (Table 4). Levels of creatinine, Hb and albumin, regardless of radiation status, were not significantly different in both groups (Table 4). The LDH level was higher in the irradiated female PCM stage III patients (559.38 ± 255.84 U/l), whereas in subjects with non-compromised radiation history the parameter corresponded to normative values (396.74 ± 163.39 U/l). Similar deviations were found in urea level: (8.75 ± 2.76) mmol/l and (7.52 ± 3.30) mmol/l, respectively. There was no difference in all other indices (Hb, albumin, creatinine) when compared in both groups being at that moderately lower than normative values.

Taking into account the applied dispersion analysis, the significant differences in urea level ($F = 3.58$; $p = 0.05$) and serum albumin ($F = 4.00$; $p = 0.05$) were found in the examined group of PCM patients.

The immunogenetic profile of PCM patients was studied by analyzing the distribution of phenotypes of ABO and Rh erythrocytic systems in order to identify any additional prognostic markers of susceptibility/resistance to disease development and therapy effectiveness.

Review of distribution of the ABO and Rh system phenotypes in study groups of PCM patients

Таблиця 3
Результати лабораторного обстеження пацієнтів чоловічої статі з ПКМ з урахуванням радіаційного анамнезу
Table 3
Results of laboratory tests in male PCM patients with account of radiation history

Категорія обстежених Category (subgroup)	Клініко-лабораторні показники (M ± SD) / Clinical and laboratory data (M ± SD)						
	ЛДГ, Од/л LDH, U/l	β ₂ -мікроглобулін, мг/л β ₂ -microglobulin, mg/l	альбумін, г/л albumin, G/l	кальцій, ммоль/л Ca, mmol/l	сечовина, ммоль/л urea, mmol/l	креатинін, мкмоль/л creatinine, μmol/l	Hb, г/л Hb, g / L
Постраждалі внаслідок аварії на ЧАЕС ChNPP accident survivors	443,92 ± 185,32	3,49 ± 0,39*	45,74 ± 24,11	2,07 ± 0,31**	6,61 ± 2,53	101,60 ± 19,54	119,70 ± 24,69
Група порівняння Comparison group	361,54 ± 171,73	2,53 ± 0,06	39,20 ± 6,22	2,28 ± 0,40	8,42 ± 4,09	101,19 ± 46,25	118,42 ± 22,61
Постраждалі внаслідок аварії на ЧАЕС ChNPP accident survivors	685,78 ± 238,03	-	36,25 ± 4,04	2,53 ± 0,20	11,39 ± 8,33	158,13 ± 31,84	107,64 ± 23,45
Група порівняння Comparison group	656,03 ± 386,69	4,02 ± 2,42	37,30 ± 11,71	2,33 ± 0,35	8,31 ± 5,71	150,04 ± 68,28	118,42 ± 22,61

Примітка. * – достовірна різниця між постраждалими внаслідок аварії на ЧАЕС та пацієнтами групи порівняння (p = 0,02); ** – достовірна різниця між постраждалими внаслідок аварії на ЧАЕС та пацієнтами групи порівняння (p = 0,04).
Note. * – significant difference between the ChNPP accident survivors and patients in the comparison group (p = 0.02); ** – significant difference between the ChNPP accident survivors and patients in the comparison group (p = 0.04).

Таблиця 4
Результати лабораторного обстеження пацієнтів жіночої статі з ПКМ з урахуванням радіаційного анамнезу
Table 4
Results of laboratory tests in female PCM patients with account of radiation history

Категорія обстежених Category (subgroup)	Клініко-лабораторні показники (M ± SD) / Clinical and laboratory data (M ± SD)						
	ЛДГ, Од/л LDH, U/l	β ₂ -мікроглобулін, мг/л β ₂ -microglobulin, mg/l	альбумін, г/л albumin, G/l	кальцій, ммоль/л Ca, mmol/l	сечовина, ммоль/л urea, mmol/l	креатинін, мкмоль/л creatinine, μmol/l	Hb, г/л Hb, g / L
Постраждалі внаслідок аварії на ЧАЕС ChNPP accident survivors	546,00 ± 350,73	-	31,80 ± 10,61	2,15 ± 0,14	8,75 ± 2,76*	74,20 ± 11,16	109,33 ± 5,20
Група порівняння Comparison group	335,85 ± 104,06	2,77 ± 0,21	38,97 ± 3,95	2,47 ± 0,21	5,24 ± 1,95	67,49 ± 17,17	116,86 ± 18,87
Постраждалі внаслідок аварії на ЧАЕС ChNPP accident survivors	559,38 ± 255,84	-	38,80 ± 10,61	2,15 ± 0,14	8,75 ± 2,76	104,20 ± 11,16	92,01 ± 15,56
Група порівняння Comparison group	396,74 ± 163,39	3,61 ± 0,37	41,00 ± 5,89	2,36 ± 0,33	7,52 ± 3,30	112,30 ± 32,32	113,75 ± 19,92

Примітка. * – достовірна різниця між постраждалими внаслідок аварії на ЧАЕС та пацієнтами групи порівняння (p = 0,04).
Note. * – significant difference between the ChNPP accident survivors and patients in the comparison group (p = 0.04).

свідчить про відсутність вірогідних розбіжностей у розподілі основних фенотипів в обстежених та контрольній групах (табл. 5).

Для перевірки статистичної значущості отриманих результатів використовували закон Харді-Вайнберга, який підтвердив наявність генної рівноваги за системою АВО серед хворих на ПКМ в обстежених та контрольній групах (табл. 6).

Проведено аналіз розподілу еритроцитарних антигенів систем крові АВО та Rh в групах обстежених хворих на ПКМ в залежності від виникнення ускладнень, а саме хронічної ниркової недостатності (ХНН) (табл. 7). При співставленні розподілу АВО антигенів виявлено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення носійства фенотипу В (III) у пацієнтів з наявністю ХНН порівняно з хворими без даного ускладнення.

Отримані дані підтверджуються порушенням генної рівноваги внаслідок зростання частоти алеля I^B у

вказано незначущі відмінності в розподілі основних фенотипів порівняно з контрольною групою (Таблиця 5).

Для перевірки статистичної значущості отриманих результатів, використано закон Харді-Вайнберга, який підтвердив наявність генної рівноваги в системі АВО серед пацієнтів з ПКМ в групі обстежених осіб та контрольній групі (Таблиця 6).

Перевірено розподіл еритроцитарних антигенів систем крові АВО та Rh в групах пацієнтів з ПКМ, залежно від виникнення ускладнень, а саме ХНН (Таблиця 7) було виконано. При порівнянні розподілу АВО антигенів, виявлено значущий ($p < 0,05$) зростання частоти носійства фенотипу В (III) у пацієнтів з ПКМ порівняно з випадками без цього ускладнення.

Отримані дані підтверджуються порушенням генної рівноваги внаслідок зростання частоти алеля I^B у

Таблиця 5

Характеристика розподілу фенотипів систем АВО та Rh у групах обстежених хворих на ПКМ залежно від стадії захворювання

Table 5

Characterization of ABO and Rh system phenotypes in PCM patient groups depending on a disease stage

Фенотипи Phenotypes ABO/ Rh	Контрольна група Control group		Загальна група хворих на ПКМ Total group of PCM patients		Групи хворих на ПКМ з урахуванням стадії захворювання за Durie-Salmon Groups of PCM patients with account of a disease stage (Durie-Salmon classification)				p
					Стадія / Stage I–II		Стадія / Stage III		
	n = 250	%	n = 104	%	n = 35	%	n = 69	%	
O (I)	70	28,00	37	35,58	13	37,14	24	34,78	> 0,05
A(II)	100	40,80	36	34,62	11	31,43	25	36,23	> 0,05
B(III)	55	22,00	23	22,12	10	28,57	13	18,84	> 0,05
AB(IV)	25	10,00	8	7,68	1	2,86	7	10,15	> 0,05
Rh+	213	85,20	91	87,5	31	88,57	60	86,96	> 0,05
Rh-	37	14,80	13	12,5	4	11,43	9	13,04	> 0,05

Таблиця 6

Характеристика розподілу генів еритроцитарної системи АВО у хворих на ПКМ залежно від стадії захворювання

Table 6

Characterization of the erythrocyte ABO system gene distribution in PCM patients depending on a disease stage

Алельні гени Allele genes	Контрольна група Control group (n = 250)	Загальна група хворих на ПКМ Total group of PCM patients (n = 104)	Групи хворих на ПКМ з урахуванням стадії захворювання за Durie-Salmon Groups of PCM patients with account of a disease stage (Durie-Salmon classification)		p
			Стадія / Stage I–II (n = 35)	Стадія / Stage III–IV (n = 69)	
	I^O	0,540	0,600	0,6090	
I^A	0,290	0,243	0,2186	0,2529	> 0,05
I^B	0,170	0,162	0,1721	0,1574	> 0,05

Таблиця 7

Характеристика розподілу фенотипів еритроцитарних систем ABO та Rh у хворих на ПКМ залежно від наявності ХНН

Table 7

Characterization of erythrocyte ABO and Rh system phenotypes in PCM patients depending on the presence of CRF

Фенотипи Phenotypes ABO/ Rh	Контрольна група Control group		Загальна група хворих на ПКМ Total group of PCM patients		Групи хворих на ПКМ з урахуванням стадії захворювання за Durie-Salmon Groups of PCM patients with account of a disease stage (Durie-Salmon classification)				p
	n = 250	%	n = 104	%	хворі з ХНН / CRF patients		хворі без ХНН / no CRF		
					n = 39	%	n = 65	%	
O (I)	70	28.00	37	35.58	11	28.21	26	40.00	> 0.05
A(II)	100	40.80	36	34.62	11	28.21	25	38.46	> 0.05
B(III)	55	22.00	23	22.12	13	33.33*	10	15.38	< 0.05
AB(IV)	25	10.00	8	7.68	4	10.25	4	6.16	> 0.05
Rh+	213	85.20	91	87.5	33	84.62	58	89.23	> 0.05
Rh-	37	14.80	13	12.5	6	15.38	7	10.77	> 0.05

Примітка. * – достовірна різниця в розподілі фенотипів у пацієнтів з наявністю ХНН порівняно з хворими без даного ускладнення (p < 0,05).

Note. * – significant difference in phenotype distribution in CRF patients and patients having no such complication (p < 0.05).

Таблиця 8

Характеристика розподілу генів еритроцитарної системи ABO у хворих на ПКМ залежно від наявності ХНН

Table 8

Characterization of erythrocyte ABO system gene distribution in PCM patients depending on the presence of CRF

Алельні гени Allele genes	Контрольна група Control group n = 250	Загальна група хворих на ПКМ Total group of PCM patients n = 104	Групи хворих на ПКМ з урахуванням стадії захворювання за Durie-Salmon Groups of PCM patients with account of a disease stage (Durie-Salmon classification)		p	
			хворі з ХНН / CRF patients, n = 39			хворі без ХНН / no CRF, n = 65
<i>I^O</i>	0,540	0,600	0,5267		0,6324	> 0,05
<i>I^A</i>	0,290	0,243	0,2100		0,2533	> 0,05
<i>I^B</i>	0,170	0,162	0,2633*		0,1143	< 0,05

Примітка. * – достовірна різниця в розподілі генів у пацієнтів з наявністю ХНН порівняно з хворими без даного ускладнення (p < 0,05).

Note. * – significant difference in gene distribution in CRF patients compared to ones having no such complication (p < 0.05).

пацієнтів з ХНН порівняно з контрольною групою (табл. 8).

Ефективність терапії ПКМ було проаналізовано у 106 пацієнтів, які отримували лікування відповідно до клінічних протоколів у відділенні радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин ІКР ННЦРМ. Максимальний період загального виживання пацієнтів склав 45 місяців (основна група) при медіані тривалості ремісії 13 місяців.

Вивчено залежність тривалості ремісії при проведенні стандартної поліхіміотерапії (ПХТ) від фенотипової приналежності за системами ABO та Rh (табл. 9).

За результатами порівняльного аналізу розподілу генів еритроцитарної системи ABO у хворих на ПКМ встановлено, що у пацієнтів з фенотипом

increased *I^B* allele incidence in CRF patients compared with the control group (Table 8).

Efficacy of PCM therapy was analyzed in 106 patients receiving treatment according to the clinical protocols in the Division of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation of the NRCRM ICR. The maximum OS of patients was 45 months (main group) with a median duration of remission of 13 months.

Dependence of the remission duration on the phenotype attribution to the ABO and Rh systems under a standard PCT application was studied (Table 9).

According to the results of comparative analysis of erythrocyte ABO system gene distribution in PCM patients, it was found that in case of pheno-

Таблиця 9

Характеристика розподілу фенотипів еритроцитарних систем ABO та Rh у хворих на ПКМ залежно від тривалості ремісії при проведенні стандартної ПХТ

Table 9

Characterization of erythrocyte ABO and Rh system phenotypes in PCM patients depending on the duration of remission under a standard PCT application

Фенотипи Phenotypes ABO/ Rh	Контрольна група Control group		Групи хворих на ПКМ Groups of PCM patients		Медіана тривалості ремісії, міс. (діапазон) Median remission duration, months (range)
	n = 250	%	n = 42	%	
O (I)	70	28,00	16	38,09	9 (5–19)
A(II)	100	40,80	14	33,33	22 (9–26)*
B(III)	55	22,00	10	23,81	8 (5–21)
AB(IV)	25	10,00	2	4,77	7 (6–8)
Rh+	213	85,20	34	80,95	11 (5–26)
Rh -	37	14,80	8	19,05	18 (7–21)

Примітка. * – достовірна різниця в розподілі фенотипів хворих на ПКМ в залежності від тривалості ремісії при проведенні стандартної ПХТ ($p < 0,05$).
Note. * – significant difference in phenotype distribution in PCM patients depending on the remission duration under a standard PCT application ($p < 0.05$).

A(II) вірогідно ($p < 0,05$) довшою була тривалість ремісії.

Встановлено ряд кореляційних зв'язків між показниками опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС пацієнтів та хворих на ПКМ з групи порівняння. Позитивні кореляційні залежності були виявлені для категорії постраждалих між рівнем ЛДГ та β_2 -мікроглобуліну ($r = 0,99$; $p = 0,05$), рівнем сечовини та креатиніну ($r = 0,96$; $p < 0,0001$). Зворотні залежності визначені для рівня альбуміну та кальцію ($r = -0,83$, $p = 0,04$), рівня гемоглобіну і концентрації сечовини ($r = -0,37$; $p = 0,02$) та креатиніну ($r = -0,37$; $p = 0,02$), рівня сечовини і тривалості ремісії ($r = -0,69$; $p = 0,04$).

Для неопромінених хворих на ПКМ позитивна кореляція встановлена щодо віку та рівня сечовини ($r = 0,27$; $p = 0,02$); віку обстежених та тривалістю ремісії ($r = 0,59$; $p = 0,03$); альбуміну – з ЛДГ ($r = 0,58$; $p = 0,002$) та гемоглобіном ($r = 0,32$; $p = 0,05$); креатиніну – з сечовиною ($r = 0,88$; $p < 0,0001$) та гемоглобіном ($r = 0,35$; $p = 0,004$). Негативна кореляція визначена для рівня ЛДГ і гемоглобіну ($r = -0,41$, $p = 0,01$); ступеня анемії – з віком ($r = -0,39$; $p = 0,001$) та концентрацією сечовини ($r = -0,36$, $p = 0,002$).

Підтверджено вірогідний ($\chi^2 = 9,76$; $p = 0,04$) взаємозв'язок стадій ПКМ за класифікаціями Durie-Salmon (I–III) та ISS (I–III) (106 пацієнтів). Стадія ПКМ обстежених хворих, визначена відповідно до класифікації ISS, була достовірно ($\chi^2 = 27,86$; $p = 0,0001$) пов'язана з наявністю у пацієнтів ХНН (104 хворих). Аналіз залежності між типом парапротеїну і статтю хворих на ПКМ (75 пацієнтів) підтвердив її

type A (II) the duration of remission was significantly ($p < 0.05$) longer.

A number of correlative relationships were established between the parameters in patients irradiated after the ChNPP accident and PCM patients in the comparison group. Positive correlation dependencies were found in survivors between the LDH and β_2 -microglobulin values ($r = 0.99$, $p = 0.05$), and between urea and creatinine concentrations ($r = 0.96$, $p < 0.0001$). Reverse dependencies were determined for albumin and calcium levels ($r = -0.83$, $p = 0.04$), hemoglobin and urea ($r = -0.37$, $p = 0.02$) and creatinine ($r = -0, 37$, $p = 0.02$), along with urea level and duration of remission ($r = -0.69$, $p = 0.04$).

Positive correlation was established in non-irradiated PCM patients with respect to age and urea concentration ($r = 0.27$, $p = 0.02$), age of subjects and duration of remission ($r = 0.59$, $p = 0.03$), albumin and LDH ($r = 0.58$, $p = 0.002$) and hemoglobin values ($r = 0.32$, $p = 0.05$), creatinine and urea ($r = 0.88$, $p < 0.0001$) and hemoglobin levels ($r = 0.35$, $p = 0.004$). Negative correlation was determined for the level of LDH and hemoglobin ($r = -0.41$, $p = 0.01$), degree of anemia and age ($r = -0.39$, $p = 0.001$) and urea concentration ($r = -0.36$, $p = 0.002$).

A significant correlation ($\chi^2 = 9.76$; $p = 0.04$) of PCM stages according to the Durie-Salmon (I–III) and ISS (I–III) classifications ($n = 106$) was confirmed. The PCM stage in the examined patients determined according to the ISS classification was significantly associated ($\chi^2 = 27.86$, $p = 0.0001$) with CRF presence in them ($n = 104$). Review of relationship between the type of paraprotein and

значущість ($\chi^2 = 3,88$; $p = 0,05$). Показана суттєва ($\chi^2 = 11,21$; $p = 0,0008$) залежність щодо статі та відношення обстежених пацієнтів з ПКМ (111 осіб) до радіаційного чинника (наявність в анамнезі контакту з ІВ).

Оцінка поширеності фенотипів і генів за системою АВО та фенотипів за системою Rh у хворих на ПКМ з урахуванням перебігу захворювання показала вірогідно ($p < 0,05$) вищу частоту зустрічальності фенотипу В з порушенням генної рівноваги внаслідок зростання частоти алеля I^B у пацієнтів з ХНН порівняно з контрольною групою, що дає підставу віднести дані імуногенетичні маркери до предикторів ускладненого перебігу захворювання. У хворих на ПКМ при носійстві фенотипу А(II) на тлі збереження генної і фенотипової рівноваги встановлено достовірне ($p < 0,05$) збільшення тривалості періоду ремісії при проведенні стандартної ПХТ у порівнянні з носіями фенотипів О(I) і В(III).

ВИСНОВКИ

1. Виявлені пов'язані зі статтю відмінності щодо клініко-гематологічних показників у пацієнтів з ПКМ, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, і осіб з необтяженим радіаційним анамнезом. У чоловіків визначався підвищений рівень β_2 -мікроглобуліну ($p = 0,02$) та кальцію ($p = 0,04$), у жінок – підвищений рівень сечовини сироватки крові ($p = 0,04$).
2. Встановлено, що для обстеженої групи пацієнтів з ПКМ вірогідні відмінності мали місце щодо рівня сечовини ($F = 3,58$; $p = 0,05$) та альбуміну сироватки крові ($F = 4,00$; $p = 0,05$). В обстеженій групі хворих встановлено достовірні асоціативні зв'язки між такими показниками перебігу ПКМ: стадіями захворювання за класифікаціями Durie-Salmon (I–III) та ISS (I–III) ($\chi^2 = 9,76$; $p = 0,04$); стадією за класифікацією ISS і наявністю ХНН ($\chi^2 = 27,86$; $p = 0,0001$); статтю хворих та типом парапротеїну ($\chi^2 = 3,88$; $p = 0,05$); статтю хворих і наявністю в анамнезі контакту з ІВ ($\chi^2 = 11,21$; $p = 0,0008$). Вищезазначені клінічні та лабораторні характеристики можуть бути використані в якості критеріїв індексів прогнозування перебігу ПКМ.
3. Встановлено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення частоти зустрічальності фенотипу В з порушенням генної рівноваги внаслідок зростання частоти алеля I^B у пацієнтів з ХНН як предиктора ускладненого перебігу ПКМ. У хворих на ПКМ при носійстві фенотипу А на тлі збереження генної і фенотипової рівноваги встановлено суттєве ($p < 0,05$) подовження

gender of PCM patients ($n = 75$) confirmed its significance ($\chi^2 = 3.88$; $p = 0.05$). Significant gender dependence on the impact of radiation factor (contact to IR in a history) was shown in the surveyed PCM patients ($\chi^2 = 11.21$; $p = 0.0008$) ($n = 111$).

Estimation of the prevalence of ABO system phenotypes and genes both with Rh system phenotypes in the PCM patients with regard to a natural history of the disease showed a significantly ($p < 0.05$) higher incidence of B phenotype with abnormal gene equilibrium due to an increased incidence of I^B allele in PCM patients compared to the control group. Stated above gives grounds to regard these immunogenetic markers as the predictors of complicated disease progress. A significant ($p < 0.05$) increase in the duration of remission period when conducting a standard PCT was revealed in PCM patients with A (II) phenotype carriership against the preserved gene and phenotypic equilibrium compared to the O(I) and B(III) phenotype carriers.

CONCLUSIONS

1. Some gender-related differences in clinical and hematological parameters are revealed in the PCM patients survived after ChNPP accident and those with non-compromised radiation history. Increased levels of β_2 -microglobulin ($p = 0.02$) and calcium ($p = 0.04$) were detected in men, and elevated serum urea concentration were found in women ($p = 0.04$).
2. Significant differences in the level of urea ($F = 3.58$; $p = 0.05$) and serum albumin ($F = 4.00$; $p = 0.05$) were found in the surveyed group of PCM patients. Reliable association relationships were established in the examined group of patients between such parameters of PCM natural history as the disease stage according to the Durie-Salmon (I–III) and ISS (I–III) classifications ($\chi^2 = 9.76$, $p = 0.04$), stage by the ISS classification and the CRF presence ($\chi^2 = 27.86$, $p = 0.0001$), patients' gender and paraprotein type ($\chi^2 = 3.88$, $p = 0.05$), patients' gender and a contact with IR in a history ($\chi^2 = 11.21$, $p = 0.0008$). The aforementioned clinical and laboratory characteristics can be used as criteria for the prediction of PCM progress.
3. Significantly ($p < 0.05$) elevated B phenotype incidence with abnormal gene equilibrium due to an increased I^B allele frequency in CRF patients as a predictor of complicated PCM progress was found. Significant ($p < 0.05$) prolongation of the remission period when conducting a standard PCT was found in PCM patients carrying the A phenotype on a back-

періоду ремісії при проведенні стандартної ПХТ у порівнянні з носіями фенотипів O і B.

ground of preserved gene and phenotypic equilibrium compared with the carriers of O and B phenotypes.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow, E. Campo, S. A. Pileri et al. *Blood*. 2016. Vol. 27. P. 2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study / K. Leuraud, D. B. Richardson, E. Cardis et al. *Lancet Haematol*. 2015. Vol. 2, no. 7. P. e276–281.
3. The impact of one fraction of 8 Gy radiotherapy in palliative treatment of multiple myeloma patients with painful bone destructions / M. Rudzianskiene, A. Inciura, E. Juozaityte et al. *Turk. J. Med. Sci*. 2015. Vol. 45, no. 2. P. 364–371.
4. Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma: A prospective randomised study / M. Rudzianskiene, A. Inciura, R. Gerbutavicius et al. *Strahlenther. Onkol*. 2017. Vol. 193, no. 9. P. 742–749. doi: 10.1007/s00066-017-1154-5.
5. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol*. 2003. Vol. 121, no. 5. P. 749–757.
6. Durie B. G., Salmon S. E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975. Vol. 36. P. 842–854.
7. International staging system for multiple myeloma / P. R. Greipp, J. San Miguel, B. G. Durie et al. *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23, no. 15. P. 3412–3420.
8. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review / R. Fonseca, P. L Bergsagel, J. Drach et al. *Leukemia*. 2009. Vol. 23, no. 12. P. 2210–2221. doi: 10.1038/leu.2009.174.
9. Stanley P., Cummings R. D. Structures Common to Different Glycans. 2017. In: *Essentials of Glycobiology* [Internet] / ed. by A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esko et al. 3rd edition. Cold Spring Harbor (NY) : Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015–2017. Chapter 14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453042/>doi: 10.1101/glycobiology.3e.014.
10. Block synthesis of A tetrasaccharides (types 1, 3 and 4) related to the human ABO blood group system / I. M. Ryzhov, E. Y. Korchagina, I. S. Popova, N. V. Bovin. *Carbohydr. Res*. 2012. Vol. 351. P. 17–25. doi: 10.1016/j.carres.2011.12.013.
11. ABO blood group polymorphism has an impact on prostate, kidney and bladder cancer in association with longevity / D. Stakisaitis, M. Jukneviene, A. Ulys et al. *Oncol. Lett*. 2018. Vol. 16, no. 1. P. 1321–1331. doi: 10.3892/ol.2018.8749.
12. Extended applications of di-tert-butylsilylene-directed α -predominant galactosylation compatible with C2-participating groups toward the assembly of various glycosides / A. Imamura, A. Kimura, H. Ando et al. *Chem. Eur. J*. 2006. Vol. 12. P. 8862–8870.

REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.] The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;27:2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol*. 2015;2(7):e276-81.
3. Rudzianskiene M, Inciura A, Juozaityte E, Gerbutavicius R, Simoliuniene R, Rudzianskas V, et al. The impact of one fraction of 8 Gy radiotherapy in palliative treatment of multiple myeloma patients with painful bone destructions. *Turk J Med Sci*. 2015;45(2):364-71.
4. Rudzianskiene M, Inciura A, Gerbutavicius R, Rudzianskas V, Macas A, Simoliuniene R, et al. Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma: A prospective randomised study. *Strahlenther Onkol*. 2017;193(9):742-9. doi: 10.1007/s00066-017-1154-5.
5. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-57.
6. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
7. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.
8. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210-21. doi: 10.1038/leu.2009.174.
9. Stanley P, Cummings RD. Structures Common to Different Glycans. 2017. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. *Essentials of Glycobiology* [Internet]. 3rd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015-2017. Chapter 14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453042/>doi: 10.1101/glycobiology.3e.014.
10. Ryzhov IM, Korchagina EY, Popova IS, Bovin NV. Block synthesis of A tetrasaccharides (types 1, 3 and 4) related to the human ABO blood group system. *Carbohydr Res*. 2012;351:17-25. doi: 10.1016/j.carres.2011.12.013.
11. Stakisaitis D, Jukneviene M, Ulys A, Zaliuniene D., Stanislovaitiene D., Sepetiene R., et al. ABO blood group polymor-

13. Block synthesis of A (type 2) and B (type 2) tetrasaccharides related to the human ABO blood group system / I. M. Ryzhov, E. Y. Korchagina, I. S. Popova et al. *Carbohydr. Res.* 2016. Vol. 430. P. 59–71. doi: 10.1016/j.carres.2016.04.029.
14. Paulsen H., Kolar C. Synthesis of the tetrasaccharide chains of the determinants of blood group substances A and B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1978. Vol. 17, Iss. 10. P. 771. <https://doi.org/10.1002/anie.197807711>.
15. Anstee D. J. The relationship between blood groups and disease. *Blood.* 2010. Vol. 115, no. 23. P. 4635–4643. doi: 10.1182/blood-2010-01-261859.
16. Изоиммунология и вопросы клиники и лечения гемотрансфузионных осложнений : сборник инструкций и методических указаний. М. : Медицина, 2007. 268 с.
17. Національне керівництво з виробничої трансфузіології : для закладів, підрозділів та лабораторій служби крові / А. С. Тимченко та ін.; Харків. мед. акад. післядиплом. освіти, Харк. обл. центр служби крові. Харків : Золоті сторінки, 2015. 335 с.
- phism has an impact on prostate, kidney and bladder cancer in association with longevity. *Oncol Lett.* 2018;16(1):1321-31. doi: 10.3892/ol.2018.8749.
12. Imamura A, Kimura A, Ando H, Ishida H, Kiso M. Extended applications of di-tert-butylsilylene-directed α -predominant galactosylation compatible with C2-participating groups toward the assembly of various glycosides. *Chem Eur J.* 2006;12(34):8862-70.
13. Ryzhov IM, Korchagina EY, Popova IS, Tyrtys TV, Paramonov AS, Bovin NV. Block synthesis of A (type 2) and B (type 2) tetrasaccharides related to the human ABO blood group system. *Carbohydr Res.* 2016;430:59-71. doi: 10.1016/j.carres.2016.04.029.
14. Paulsen H., Kolar C. Synthesis of the tetrasaccharide chains of the determinants of blood group substances A and B. *Angew Chem Int Ed.* 1978;17(10):771. <https://doi.org/10.1002/anie.197807711>.
15. Anstee D. J. The relationship between blood groups and disease. *Blood.* 2010;115(23):4635-43. doi: 10.1182/blood-2010-01-261859.
16. [Isoimmunology and issues of the clinic and treatment of hemotransfusion complications: a collection of instructions and methodical guidelines]. Moscow: Medicine; 2007. 268 p. Russian.
17. Timchenko AS, et al.; Kharkiv Medical Academy Of Postgraduate Education, Kharkiv Region Blood Service Center. [National guidelines for the industrial transfusiology: for institutions, units and blood service laboratories]. Kharkiv: Zoloti Storinky; 2015. 335 p. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції 29.06.2018

Received: 29.06.2018