

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: РАЗВИТИЕ ОСТЕОДЕСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ НА ФОНЕ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ

CLINICAL CASE: DEVELOPMENT OF OSTEODESTRUCTIVE LESIONS IN THE CONTEXT OF MULTIPLE MYELOMA

D. Gubanov
K. Gubanova
D. Rebrov
E. Konchakova
A. Tolstykh

Summary. In clinical practice, general practitioners often encounter patients with bone lesions, particularly in elderly populations. This creates a need for differential diagnosis, especially with multiple myeloma, a condition frequently accompanied by bone damage. This article discusses a clinical case involving a patient with myeloma exhibiting a predominantly osteodestructive progression. A key aspect of studying hematological or oncological diseases lies in understanding their progression at the cellular level. Such insights are critical for identifying diagnostic markers and determining therapeutic targets. Accordingly, the second part of the study explores the pathophysiological mechanisms underlying the pathogenesis of this disease.

Objective: To examine the clinical manifestations, diagnostic approaches, and progression of osteodestructive lesions in multiple myeloma.

Relevance: Multiple myeloma is a disease characterized by a diverse pathological profile, primarily affecting elderly patients. One of its most common manifestations is osteodestructive lesions. Therefore, understanding the disease's pathogenesis is essential for differential diagnosis, given the high prevalence of primary bone lesions in older adults.

Keywords: multiple myeloma, osteoblasts, osteoclasts, RANKL, Wnt signaling pathway, monoclonal gammopathy, bone remodeling.

Губанов Дмитрий Сергеевич

старший преподаватель, ФГБОУ ВО Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина
dmitrij.gubanov@yandex.ru

Губанова Ксения Михайловна

ФГБОУ ВО Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина
kseniya1gubanova@gmail.com

Ребров Дмитрий Станиславович

ФГБОУ ВО Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина
rebrov.dmitriy80@gmail.com

Кончакова Елизавета Андреевна

ФГБОУ ВО Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина
wildchildwichi@gmail.com

Толстых Антон Алексеевич

ФГБОУ ВО Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина
anton1909t@bk.ru

Аннотация. В ходе своей практики врач-терапевт часто сталкивается с пациентами с поражениями костей, особенно в тех случаях, когда речь идёт о пациентах пожилого возраста. В свою очередь возникает потребность дифференциальной диагностики с множественной болезнью, частым спутником которой зачастую является поражение костей. В данной статье рассмотрен клинический случай пациентки с миеломной болезнью с доминирующим остеодеструктивным течением. Базисным аспектом при рассмотрении гематологического или онкологического заболевания является течение заболевания на клеточном уровне. Такое знание необходимо для поиска ключевых маркеров для диагностики заболевания, а также для поиска точки приложения лекарственной терапии. Соответственно, во второй части работы были проанализированы патофизиологические особенности патогенеза заболевания такого вида.

Цель: проанализировать клинические проявления, диагностический подход и развитие остеодеструктивных поражений при миеломной болезни.

Актуальность: Множественная миелома — это заболевание с варибельным спектром патологического профиля. Преимущественно этот диагноз ставится пожилым пациентам. При этом наиболее частым симптомом является остеодеструктивные поражения. Таким образом возникает потребность в изучении патогенеза заболевания для дифференциальной диагностики вследствие высокой частоты первичных поражений костей у людей преклонного возраста.

Ключевые слова: множественная миелома, остеобласты, остеокласты, RANKL, Wnt, моноклональная гаммапатия, ремоделирование кости.

Пациентка С., 71 год, обратилась в ТОГБУЗ ГKB № 4 г. Тамбова 03.06.2024 г. с жалобами: слабость, головные боли и боли в поясничной области. Считает себя больной в течение двух лет, когда стали беспокоить боли в поясничной области; лечилась амбулаторно с умеренным положительным эффектом. Наблюдается ухудшение состояния в течение двух месяцев — усилились боли, иррадиирующие в левую ногу. Проходила стационарное лечение в неврологическом отделении ТОГБУЗ ГKB № 4. При дообследовании — Hb 80 г/л.

КТ-картина сомнительная. КТ-картину необходимо дифференцировать между проявлениями диффузного неравномерного остеопороза, вторичного поражения костей на фоне неопластического процесса, гематологического заболевания, миеломной болезни, либо сочетанием указанных пунктов. В связи с необходимостью в коррекции анемии, дообследования и дифференцирования госпитализована в гематологическое отделение Тамбовской областной клинической больницы им. В.Д. Бабенко.

Общее состояние средней степени тяжести, сознание заторможено, кожные покровы умеренно бледные, имеется небольшое ограничение движений из-за болей в суставах, отмечается пастозность голеней. Пациентка в позе Ромберга неустойчива, передвигается с тростью.

Предварительный диагноз

- Основной: анемия средней степени тяжести неясной этиологии
- Сопутствующий: Гипертоническая болезнь III СТ, контролируемая АГ, риск ССО IV. Гиперхолестеринемия. Целевое АД 130–139/70–79 мм.рт.ст. Сахарный диабет II типа. Диабетическая полинейропатия, симметричная, дистальная сенсорная форма. Деформирующая дорсопатия. Поясничные остеохондроз, клиновидная деформация тел L3-S1 позвонков. Вертеброгенный левосторонний люмбадикулоалгический синдром с выраженным болевым, мышечно-тоническим компонентом в ст. обострения. Киста правого яичника. Миома матки малых размеров.

В ходе лабораторных исследований были выявлены следующие отклонения:

- ОАК: HGB 85 г/л, HCT 25,7 %, RET% 2,2 %, СОЭ 47 мм/ч
- Микроскопия — пойкилоцитоз частичный
- БАК: глюкоза 9,93 ммоль/л, креатинин 101 мкмоль/л, мочевины 12,1 ммоль/л, ЩФ 349,5 Е/Л, кальций 2,8 ммоль/л, холестерин — 8,82 ммоль/л, ЛПНП — 6,3 ммоль/л
- ОАМ: лейкоциты 5–10 в п/зр, эритроциты 1–3 в п/зр, плоский эпителий в редких п/зр
- Стерильная пункция: наличие наряду с лимфоцитами плазматических клеток, в т.ч. 2–4-х ядерных,

переходных форм лимфоидного ряда средних размеров с ядрами округлой формы, часть которых содержит 1–2 нуклеоиды, цитоплазма с явлениями плазматоза

- Иммуноэлектрофорез-скрининг: ОБНАРУЖЕНЫ патологические IgG, легкие каппа-цепи; гаммаглобулины 21,9 %, на электрофореграмме определяется М-градиент в области гамма-зоны глобулинов 17,1 %.

Были выполнены инструментальные исследования

Были выявлены следующие отклонения:

- ЭКГ: ритм синусовый, 67 в мин, отклонение ЭОС влево, БПВЛНПГ, возможна гипертрофия левого желудочка.
- КТ: структура визуализируемых костей диффузно-неоднородная, с проявлениями диффузного неравномерного остеопороза, несросшийся перелом лонной кости. Признаки диффузной грыжи в L1-2, L2-3, L3-4, L4-5, L5-S1, перелом 10 ребра слева.
- РГ: череп — разнокалиберные очаги костной деструкции, кости таза — очаги костной деструкции разного размера.
- УЗИ: ОМТ — эхо-признаки миомы матки, киста правого яичника (25x23 мм), УЗИ ОБП + почек — признаки диффузных изменений печени (по типу жирового гепатоза), поджелудочной железы, селезенки.
- ЭГДС: слизистая желудка «пятнистая» — ярко гиперемирована во всех отделах, рыхлая, визуализированы множественные полусферические образования — маркер *H. Pylori*, слизистая ДПК умеренно гиперемирована.

Окончательный диагноз

- Основной: Диагноз по МКБ-10 C90.0 Множественная миелома Gk, 2Аст, осложнения — остеодеструкции черепа, ребер, костей таза. Патологический перелом 10 ребра слева. Несросшийся перелом верхней ветви правой лонной кости без выраженного смещения. Консолидирование перелома нижней ветви лонных костей.
- Сопутствующий: Гипертоническая болезнь III ст, контролируемая АГ. Гиперхолестеринемия. Риск ССО IV. Сахарный диабет 2 типа. Целевой HbA1c <8,0 %. Диабетическая полинейропатия, симметричная, дистальная, сенсорная форма. Деформирующая форма. Поясничные остеохондроз, клиновидная деформация тел L3-S1 позвонков. Вертеброгенный левосторонний люмбадикулоалгический синдром с выраженным болевым, мышечнотоническим компонентом в ст. обострения. Киста правого яичника, миома матки малых размеров. Хронический гастродуоденит, вне обострения *H. Pylori* +.

Для лечения основного заболевания были выбраны ингибитор протеасом — Бортоземиб, противоопухолевый препарат Циклофосфамид, препарат глюкокортикоидов — Дексаметазон.

Множественная миелома (ММ) — это клональное плазматическое клеточно-пролиферативное расстройство, характеризующееся аномальным увеличением моноклональных иммуноглобулинов. Пролиферация плазматических клеток постепенно приводит к специфическому повреждению органов-мишеней. Она чаще всего диагностируется у мужчин в возрасте 70 лет. При этом наиболее частым симптомом является остеодеструктивные поражения [6].

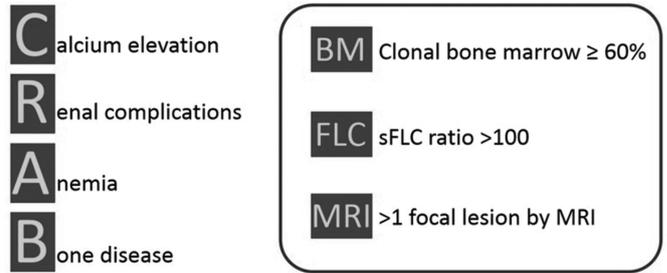
Всем пациентам с ММ предшествует моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS). Для MGUS характерно увеличение преимущественно концентрации IgG, и в меньшей степени — IgA, IgM, IgD.

Критерии постановки диагноза [1]:

1. Определение моноклонального протеина (М-протеина) в концентрации менее 30 г/л;
2. Менее 10 % клональных плазматических клеток в костном мозге;
3. Отсутствие симптомов злокачественного преобразования плазматических клеток по критериям CRAB.

Выделяют такие критерии CRAB [9]:

- Уровень кальция в сыворотке более 0,25 ммоль/л (более 1 мг/дл), выше верхней границы нормы или более 2,75 ммоль/л (более 11 мг/дл)
- Почечная недостаточность (креатинин более 2 мг/дл [более 177 мкмоль/л] или клиренс креатинина менее 40 мл в минуту)
- Анемия (гемоглобин менее 10 г/дл или гемоглобин более 2 г/дл ниже нижней границы нормы)
- Одно или несколько остеолитических поражений костей на рентгенограмме скелета, КТ или ПЭТ-КТ,



sFLC = serum free light chain

Рис. 1. Критерии злокачественного преобразования плазматических клеток (CRAB)

часто описываемых как перфорированные, круглые, рентгенопрозрачные поражения.

sFLC — Свободные легкие цепи иммуноглобулинов каппа и ламбда сыворотки

MRI — Магнитно-резонансная томография

MGUS стоит рассматривать как предзлокачественное состояние, связанное с пролиферативным нарушением плазматических клеток, которая изредка может перейти в злокачественную форму (приблизительно в 1 % случаев).

Остеокласты

Это многоядерные клетки, происходящие из гемопоэтических стволовых клеток, приверженных линии моноцитов-макрофагов. Основой резорбционной функции остеокластов являются различные виды катепсина (B, C, D, E, G, L и K) [2]. Остеокласты также содержат определенные белки, такие как тартрат-устойчивая кислая фосфатаза (TRAP), тартрат-устойчивая тринуклеотид-фосфатаза, карбоангидраза II, рецепторы кальцитонина. Катепсин-K является наиболее остеолитическим, и ингибиторы катепсина K проходят испытания для лечения метастатического поражения костей при раке.

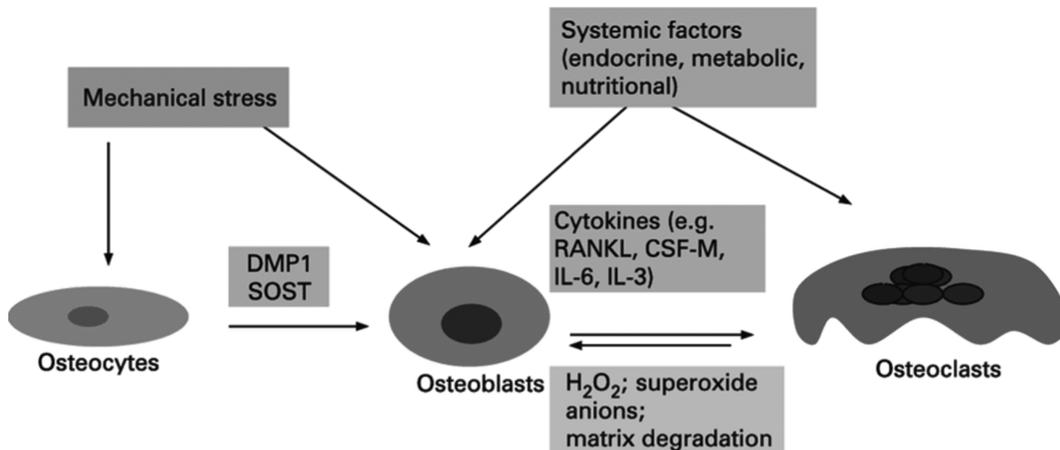


Рис. 2. Регуляция костного ремоделирования в нормальных условиях

Остеобласты

Остеобласты — это мононуклеарные клетки, происходящие из мезенхимальных стволовых клеток (МСК). МСК, происходящие из нейральной эктодермы, могут напрямую дифференцироваться в остеопрогениторные клетки, которые станут остеобластами и сформируют кость посредством интрамембранозной оссификации (т.е. чешуйчатые кости свода черепа и ключицы). МСК, происходящие из параксиальной мезодермы, дифференцируются в остеобласты осевого скелета, в то время как МСК латеральной пластинчатой мезодермы образуют остеобласты аппендикулярного скелета. [4] Они содержат фермент костную щелочную фосфатазу, который может быть использован в качестве маркера остеобластической активности. [5] Их нормальное расположение — вблизи поверхности кости, где закладывается новая кость. Их основная функция — формирование кости путем синтеза коллагена, выработки остеокальцина (OCN) и минерализации.

Нормальная кость состоит из минерализованной части и органической части, которая, в свою очередь, состоит из коллагеновых и неколлагеновых белков. Ремоделирование кости — это непрерывный процесс, состоящий из резорбции старой кости (остеокластическая активность) и формирования новой кости (остеобластическая активность). Этот процесс хорошо сбалансирован у нормального человека, чтобы поддерживать кости в здоровой форме благодаря остеокластам и остеобластам.

Патофизиология миеломной болезни

В основе патогенеза множественной миеломы лежит два типа клеток: циркулирующие опухолевые клетки

(ЦОК, CSC) и клоны минимальной остаточной болезни (МОБ, MRD).

ЦОК отвечают за распространение и экстрамедулярное заболевание, а также количество ЦОК влияет на риск трансформации MGUS и тлеющей ММ в активную ММ, а также связано со значительно худшими результатами у пациентов с активным заболеванием (Рис. 3).

MRD является резервуаром клональной эволюции. Этот тип клеток обеспечивает рецидив заболевания даже на фоне интенсивной терапии. Хотя эта популяция клеток и обладает меньшим агрессивным эффектом, при этом они имеют больший потенциал к выживанию. Пациенты, достигшие отрицательного статуса MRD на уровне 10^{-5} или 10^{-6} , демонстрируют значительно более длительную выживаемость без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS) по сравнению с пациентами с положительным MRD. Несмотря на это, отрицательный результат MRD должен быть подтвержден и поддерживаться в течение 12 или более месяцев, чтобы свести к минимуму риск ложноотрицательных результатов. Поэтому иммунофенотипирование клеток костного мозга является основным методом для скрининга пациентов с ММ для определения индивидуального прогноза.

В отличие от нормального ремоделирования костей, механизм сцепления ОС и ОБс утрачивается при ММ. Клетки ЦОК достигают этого несколькими способами: активацией остеокластов и угнетением активности остеобластов.

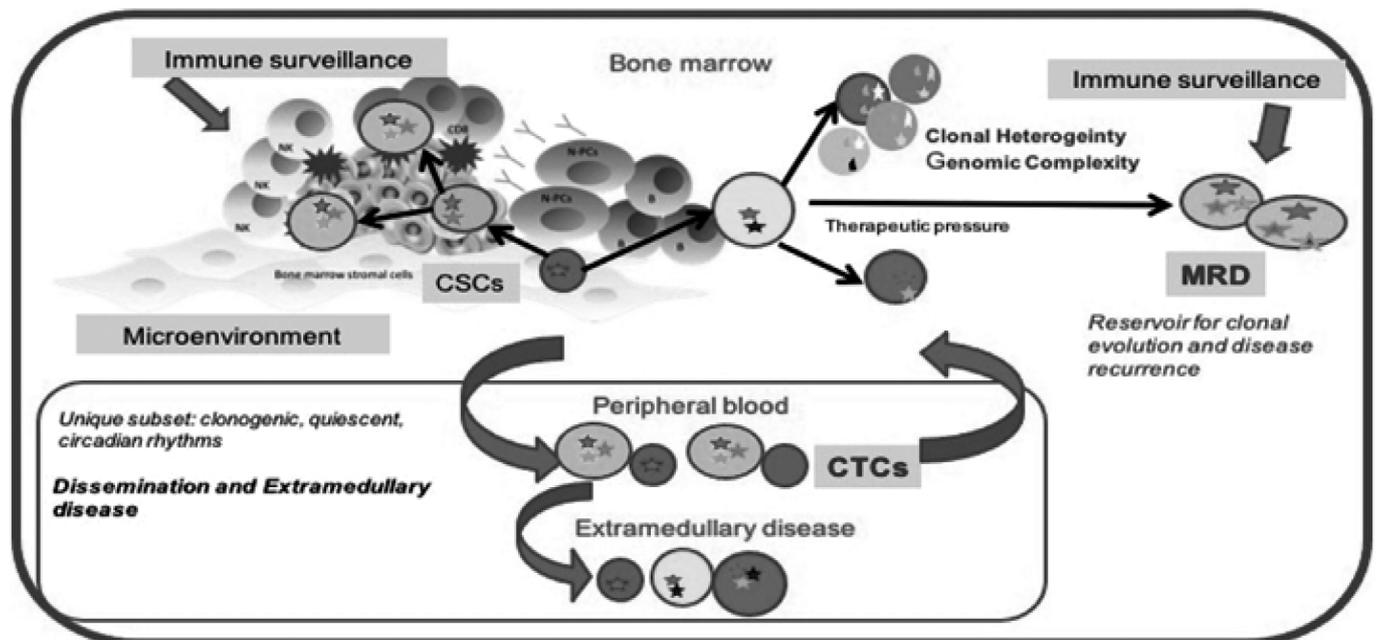


Рис. 3. Типы популяций клеток в микроокружении костного мозга [8]

Повышенный остеокластогенез

Микросреда костного мозга состоит из множества клеток, которые участвуют в развитии миеломной болезни костей. Основные — клональные плазматических клеток (МС), иммунных клеток (Т-лимфоцитов) и стромальные клетки костного мозга BMSC.

МС прикрепляются к BMSC, и это приводит к выработке определенных антиапоптотических белков и цитокинов. Взаимодействие МС и BMSC повышает регуляцию RANKL, IL-6, фактора активации В-клеток (BAFF) и активина А.

Фактор активации В-клеток член суперсемейства TNF, участвует в развитии В-клеток и способствует остеокластогенезу и выживанию МС. 32 Активин А принадлежит к семейству трансформирующего фактора роста (TGF), и его высокие уровни отмечаются на поздней стадии MM; кроме того, он действует как активатор и ингибитор ОС и ОБs соответственно. Повышенный уровень BAFF активирует PI3K/AKT/mTOR-сигнальный.

Т-лимфоциты, регулируют активность, выживаемость и функционирование ОС и ОБ, продуцируя интерлейкин-17 (IL-17) в костном мозге пациентов с MM, а также продуцируют остеокластогенные цитокины, такие как IL-3, RANKL, Dcr3 и TNF, что приводит к усилению остеолиза у этих пациентов.

Система RANKL/OPG

RANKL, который принадлежит к суперсемейству TNF, вырабатывается BMSC, ОБ и активированными

Т-лимфоцитами. Взаимодействие МС с BM-sc, гиперкальциемия и другие агенты, вызывающие резорбцию костей, такие как паратиреоидный гормон (PTH), паратиреоидный гормон-родственный белок (PTHrp) и витамин D3, стимулируют BMSC и ОБ увеличивать выработку RANKL, затем RANKL через свой рецептор RANK на предшественниках ОС стимулирует их дифференциацию в зрелые ОС и снижает апоптоз ОС, что приводит к повышению остеокластической активности. При этом экспрессия ингибитора RANKL — OPG в костном мозге была снижена [15].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-3 (ИЛ-3)

IL-6, вырабатываемый стромальными клетками костного мозга (BMSC), участвует в иммунных и воспалительных реакциях, а также в метаболизме костей, активируя определенные пути, такие как Ras/митоген-активируемый белок (MAP), каскад внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK), сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3 (STAT 3) и каскад фосфоинозитид 3-киназы/Akt. В частности, при миеломе IL-6 увеличивает выживаемость МС и защищает МС от апоптоза. [12]

ИЛ-3 обладает синергизмом с ИЛ-6, что приводит к увеличению роста МК. Это вещество вместе с MIP-1α и RANKL значительно увеличивает остеокластическую активность при MM по сравнению с MIP-1α и RANKL по отдельности. [11]

Снижение остеобластогенеза

При МБК снижение формирования костной ткани вследствие снижения активности остеобластов также

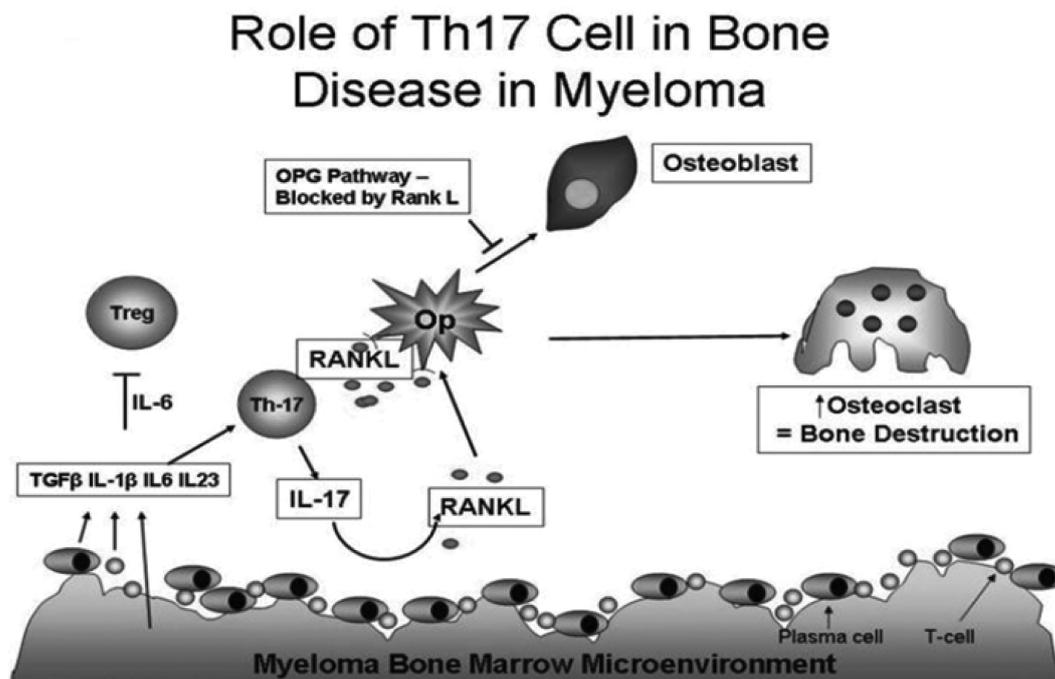


Рис. 4. Влияние IL-17, IL-6 и TGF-β на остеобластогенез и остеокластогенез [3]

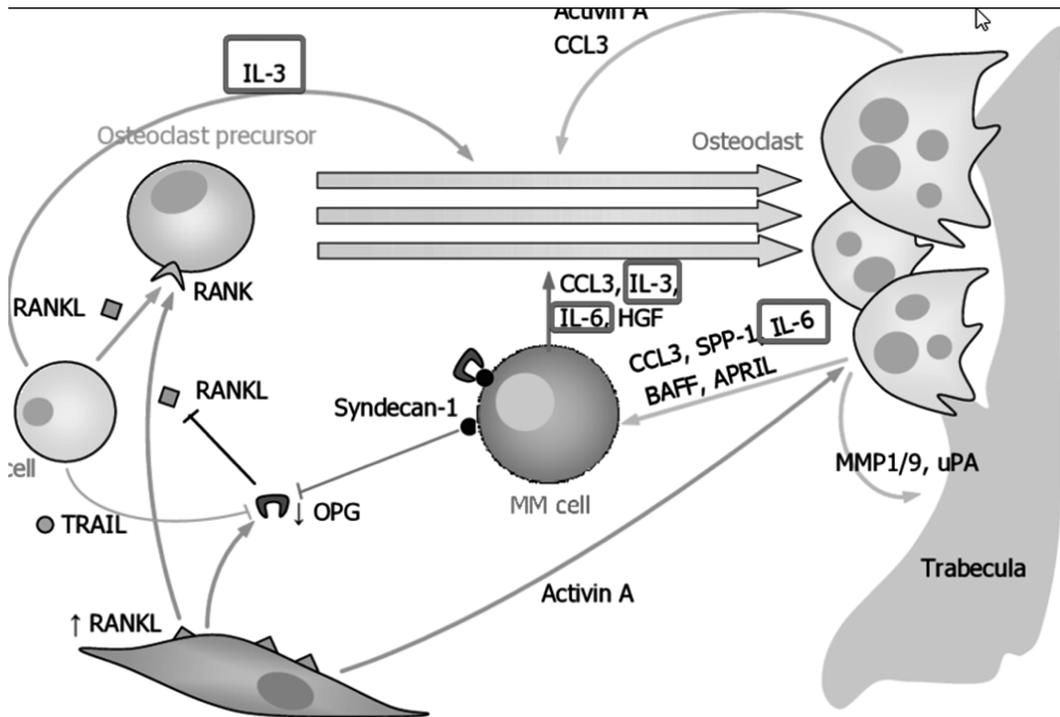


Рис. 5. Регуляция остеокластогенеза при миеломной болезни [7]

играет ключевую роль в тяжести заболевания, что является результатом обширной потери костной ткани и отсутствия восстановления. Существуют определенные факторы, участвующие в подавлении активности остеобластов, такие как путь Wnt/DKK1, IL-3, IL-7, фактор транскрипции 2, связанный с runt (Runx2),

1. Сигнальный путь Wingless (Wnt).

Путь Wnt играет важную роль в формировании и remodelировании костей. Этот путь опосредован через **β-катенин**. При активации сигнала Wnt лиганд связывается с корецептором Frizzled и белком LRP5/6, что приводит к нарушению фосфорилирования β-катенина. Несфорилированный β-катенин не распознаётся убиквитинлигазой. Такой β-катенин способен проникать в ядро и влиять на транскрипцию генов. Таким образом, сигнальный путь Wnt стимулирует дифференциацию ОБ из МСК. Блокада этого пути через DKK1 подавляет образование ОБ. Сигнальный путь Wnt повышает экспрессию RANKL из предшественников ОБ, что приводит к повышению активности остеокластов и резорбции костей. Активация пути Wnt увеличивает продукцию OPG из ОБ, что в свою очередь снижает остеокластогенез, управляемый RANKL. [14]

Диккопф-1 (DKK1)

DKK1 экспрессируется остеобластами и стромальными клетками мозга. DKK1 — антагонист сигнального пути Wnt/ β-катенин, что приводит к ингибированию созревания ОБ и образованию новой кости. В результате

экспрессии DKK1 нарушается развитие прооosteобластов в зрелые остеобласты [10]

2. Фактор транскрипции Runt-related 2 (Runx2)/фактор связывания ядра, альфа-субъединица домена Runt 1 (CBFA1).

Runx2/CBFA1 играет важную роль в формировании и дифференцировке ОБ из MSC и BMSC. Активация Runx2/CBFA1 в человеческих BMSC и преosteобластических клетках вызывает высокую экспрессию остеобластических маркеров, таких как щелочная фосфатаза и OCN

Трансформирующий фактор роста — β (TGF-β)

TGF-β — это фактор роста, высвобождаемый из костного матрикса во время резорбции кости, который подавляет терминальную остеобластическую дифференциацию. Исследования in vitro показали, что блокирование TGF-β приводит к ингибированию роста миеломных клеток, а также к повышению дифференциации и формированию остеобластов. Выделение TGF-β вызывает сдвиг в профиле лимфоцитов с регуляторных клеток к Th17, увеличивая продукцию IL-17, действие которого опосредованно через систему RANKL

Ил-7

IL-7 оказывает двойное действие, увеличивая активность остеокластов, а также ингибируя стимуляцию и созревание ОБ за счёт воздействия на фактор транскрип-

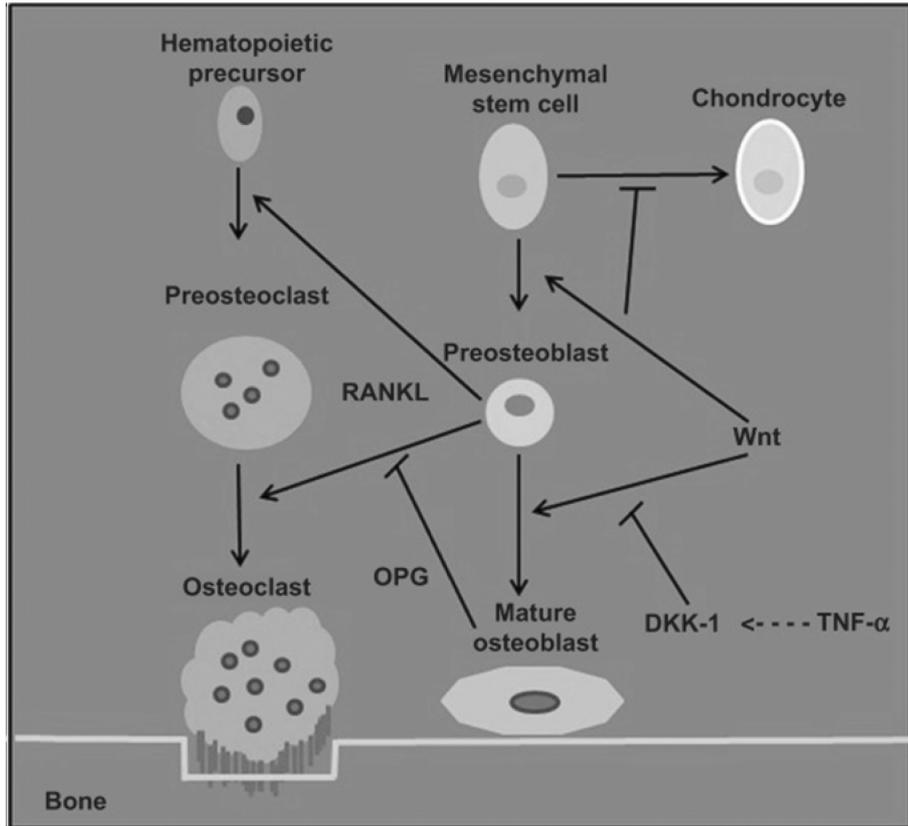


Рис. 6. Регуляция остеобластогенеза через системы RANKL/OPG — Wnt/ β-катенин в нормальных условиях [16]

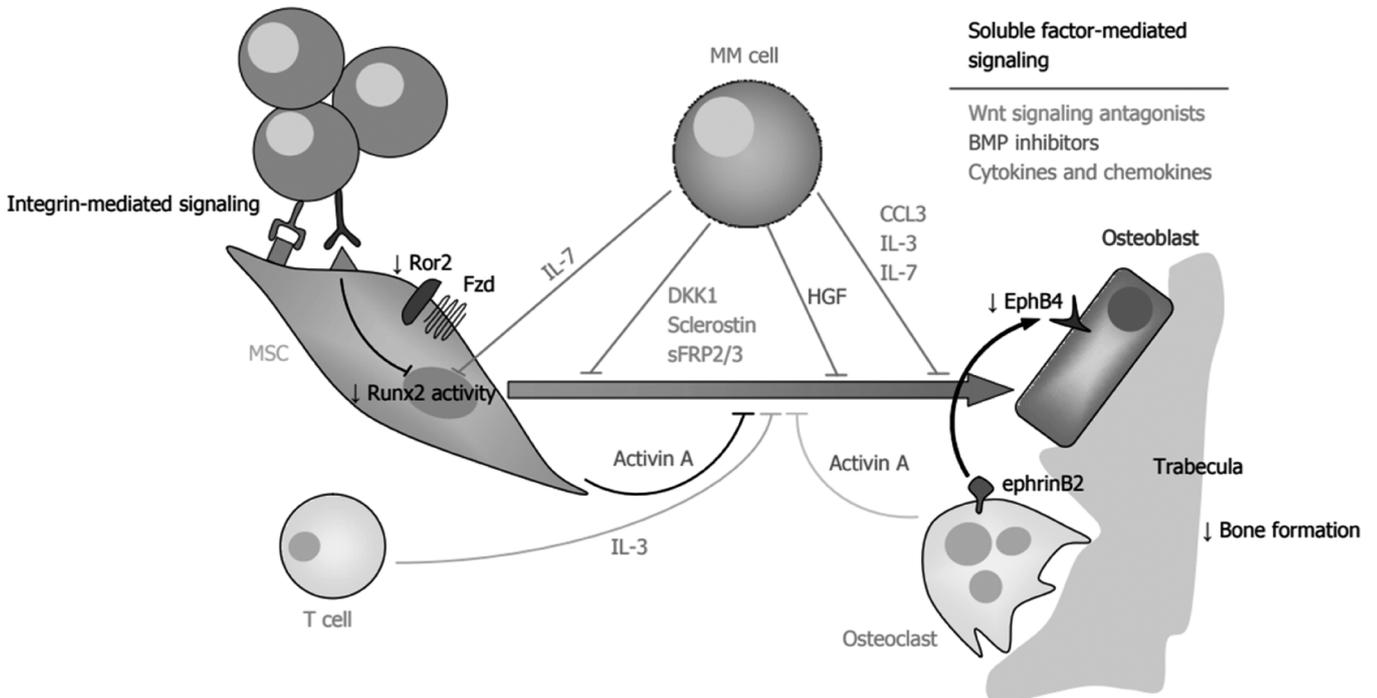


Рис. 7. Общая схема снижения остеобластогенеза [7]

ции Runt-related 2 (Runx2). Высокие уровни IL-7 были продемонстрированы в костном мозге пациентов с ММ, и он ингибировал как раннюю, так и позднюю диффе-

ренцировку и формирование остеобластов. Результаты исследования показывают, что системное повышение уровня Dkk-1 и IL-7 снижает генерацию ОБ [10]

ИЛ-3

ИЛ-3 играет двойную роль в ремоделировании костей. Как мы отметили ранее, ИЛ-3 стимулирует остеокласты. Но также он косвенно ингибирует остеобласты. Было продемонстрировано, что ИЛ-3 ингибирует базальный и костный морфогенетический белок 2 (BMP-2), который стимулирует образование остеобластов [13]

Вывод

Изучение патогенетических механизмов развития множественной миеломы открывает широкий спектр возможностей для поиска новых диагностических маркеров для ранней и скорой верификации диагноза, а также поиска новых точек приложения лекарственных препаратов для патогенетической терапии поражений костной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaseb H., Annamaraju P., Babiker H.M. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. [Updated 2022 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan
2. Goto T., Yamaza T., Tanaka T. Cathepsins in the osteoclast. *J Electron Microsc (Tokyo)*. 2003;52(6):551–8. doi: 10.1093/jmicro/52.6.551. PMID: 14756243.
3. Kimberly Noonan, Luigi Marchionni, Judy Anderson, Drew Pardoll, G. David Roodman, Ivan Borrello, A novel role of IL-17—producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma, Volume 116, Issue 18, 2010
4. Henry J.P., Bordoni B. Histology, Osteoblasts. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]
5. Liu Baoyan & Lu Yanqin & Wang Yong & Ge Luna & Zhai Naixiang & Han Jinxiang. (2019). A protocol for isolation and identification and comparative characterization of primary osteoblasts from mouse and rat calvaria. *Cell and Tissue Banking*. 20. 10.1007/s10561-019-09751-0.
6. Kumar V., Abbas A.K., & Aster J.C. (2017). *Robbins Basic Pathology* (10th ed.)
7. Garcia-Gomez A., Sanchez-Guijo F., Del Cañizo M.C., San Miguel J.F., Garayoa M. Multiple myeloma mesenchymal stromal cells: Contribution to myeloma bone disease and therapeutics. *World J Stem Cells*. 2014 Jul 26;6(3):322–43. doi: 10.4252/wjsc.v6.i3.322. PMID: 25126382; PMCID: PMC4131274.
8. Hameed A., Brady J.J., Dowling P., Clynes M., O’Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis*. 2014 Aug 10; 7:33–42. doi: 10.4137/CGM.S16817. PMID: 25187738; PMCID: PMC4133035.
9. Albagoush S.A., Shumway C., Azevedo A.M. Multiple Myeloma. 2023 Jan 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30521185.
10. Nierste B.A., Glackin C.A., Kirshner J. Dkk-1 and IL-7 in plasma of patients with multiple myeloma prevent differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts. *Am J Blood Res*. 2014 Dec 15;4(2):73–85. PMID: 25755907; PMCID: PMC4348795.
11. Lee J.W., Chung H.Y., Ehrlich L.A., Jelinek D.F., Callander N.S., Roodman G.D., Choi S.J. IL-3 expression by myeloma cells increases both osteoclast formation and growth of myeloma cells. *Blood*. 2004 Mar 15;103(6):2308–15. doi: 10.1182/blood-2003-06-1992. Epub 2003 Nov 13. PMID: 14615378.
12. Harmer D., Falank C., Reagan M.R. Interleukin-6 Interweaves the Bone Marrow Microenvironment, Bone Loss, and Multiple Myeloma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jan 8; 9:788. doi: 10.3389/fendo.2018.00788. PMID: 30671025; PMCID: PMC6333051.
13. Ehrlich L.A., Chung H.Y., Ghobrial I., Choi S.J., Morandi F., Colla S., Rizzoli V., Roodman G.D., Giuliani N. IL-3 is a potential inhibitor of osteoblast differentiation in multiple myeloma. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1407–14. doi: 10.1182/blood-2005-03-1080. Epub 2005 May 5. PMID: 15878977.
14. van Andel H., Kocemba K.A., Spaargaren M., Pals S.T. Aberrant Wnt signaling in multiple myeloma: molecular mechanisms and targeting options. *Leukemia*. 2019 May;33(5):1063–1075. doi: 10.1038/s41375-019-0404-1. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770859; PMCID: PMC6756057.
15. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Gavriatopoulou M., Dimopoulos M.A. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer J*. 2018 Jan 12;8(1):7. doi: 10.1038/s41408-017-0037-4. PMID: 29330358; PMCID: PMC5802524.
16. Hameed Abdul & Brady Jennifer & Dowling Paul & Clynes Martin & O’Gorman Peter. (2014). Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management. *Cancer growth and metastasis*. 7. 33–42. 10.4137/CGM.S16817.

© Губанов Дмитрий Сергеевич (dmitrij.gubanov@yandex.ru); Губанова Ксения Михайловна (kseniya1gubanova@gmail.com); Ребров Дмитрий Станиславович (rebrov.dmitriy80@gmail.com); Коңчакова Елизавета Андреевна (wildchildwichi@gmail.com); Толстых Антон Алексеевич (anton1909t@bk.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»