



УДК 616-006.43

ОПТИМИЗИРОВАТЬ КРИТЕРИИ ДИАГНОЗИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ НА ОСНОВАНИИ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО РЕГУЛЯТОРА, СУПРЕССОРА ОПУХОЛЕВОГО РОСТА TP53

¹Мусашиайхов У.Х., ¹Мусашиайхова Ш.М., ²Бобоев К.Т.

¹Андижанский государственный медицинский институт

²Республиканский специализированный научно - практический медицинский центр гематологии МЗ РУз (РСНПМЦГ МЗ РУз).

✓ Резюме

В данном исследовании, у 31 обследованных больных с ЭТ был проведён анализ путём исследования частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма Pro72Arg в гене TP53. В обеих группах фактическое распределение генотипов полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 соответствовало ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга ($p < 0.05$). Установлена тенденция к увеличению на шанс выявление ЭТ при наличии неблагоприятного генотипа полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 по сравнению группа контроля.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, генетический полиморфизм, Pro72Arg в гене TP53, ХМПЗ, генотип, аллель.

ЭПИГЕНЕТИК РЕГУЛЯТОР ГЕНИ, ЎСМАНИ ЎСИНШИНИ БОСТИРУВЧИ TP53 ПОЛИМОРФИЗМИ ТАШУВЧИЛИГИ АСОСИДА ЭССЕНЦИАЛ ТРОМБОЦИТЕМИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ТАШХИС МЕЗОНЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

¹Мусашиайхов У.Х., ¹Мусашиайхова Ш.М., ²Бобоев К. Т.

¹ Андижон Давлат Тиббиёт Институти.

² Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги РИГИАТМ).

✓ Резюме

Ушбу ишда ЭТ билан 31 та текширилган бемор TP53 генининг Pro72Arg полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш частотасини ўрганиб таҳлил қилинди. Иккала гуруҳда ҳам Pro72Arg полиморфизм генотипларининг TP53 генида ҳақиқий тарқалиши Hardy-Вайнберг мувозанатига мос келди ($p < 0.05$). Назорат гуруҳини таққослаш йўли билан TP53 генида Pro72ArgPro72Arg полиморфизмининг ноқулай генотипи мавжудлигида ЭТ ни аниқлаш имконияти ортишига тенденция кузатилди.

Калит сўзлар: Эссенциал тромбоцитемия, генетик полиморфизм, TP53 генининг Pro72Arg полиморфизми, СМК, генотип, аллел.

TO OPTIMIZE THE CRITERIA FOR DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTEMIA BASED ON THE CARRIER POLYMORPHISM OF THE EPIGENETIC REGULATOR GENE, TUMOR SUPPRESSOR TP53

¹Musashaykhov U.Kh., ¹Musashaykhova Sh.M., ²Boboev K.T.

¹ Andijan State Medical Institute.

² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (RSSPMCH of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan).

✓ Resume

In this study, 31 examined patients with ET were analyzed by examining the frequency of distribution of alleles and genotypes of Pro72Arg polymorphism in the TP53 gene. In both groups, the actual distribution of Pro72Arg polymorphism genotypes in the TP53 gene. It corresponded to what was expected at the Hardy-Weinberg equilibrium ($p < 0.05$). There was a tendency to increase the chance of detecting ET in the presence of an unfavorable genotype of Pro72Arg polymorphism in the TP53 gene by comparison of the control group.

Key words: *essential thrombocytemia, genetic polymorphism, Pro72Arg in TP53 gene, CMP, genotype, allele.*

Актуальность

Значительным прогрессом в изучении биологических особенностей Ph-негативных ХМПЗ явилось выявление в 2005 году мутации V617F в гене JAK2. При ЭТ трансформация JAK2V617F обнаруживается в 55% случаев и приблизительно в 45 - 68% случаев выявляется при ПМФ. Кроме мутаций гена JAK2 у пациентов с ХМПЗ обнаруживаются мутации и в других генах. Мутации гена MPL выявляются в 4% случаев при ЭТ и в 8% случаев при ПМФ, а при ИП – очень редко. В 2013 г. были представлены данные о диагностической роли выявления мутаций в экзоне 9 гена CALR, который кодирует белок кальретикулин [1, 2]. Были обнаружены свыше 36 различных видов трансформаций данного гена, которые являются причиной образования нарушенного белка. У пациентов без мутаций генов JAK2 и MPL трансформации этого гена при ЭТ были обнаружены в 67%, а при ПМФ - в 88% случаях.

Другие исследователи также выявили значительную частоту - в 70-84% случаях, мутации гена CALR у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями без наличия мутации в гене JAK2. Следует отметить что, при патологиях не миелоидного происхождения ни в одном случае мутации в гене CALR не было обнаружено [3].

Достижения последних лет способствовали значительному пересмотру представлений о ХМПЗ. Молекулярно-генетические и иммунологические достижения дали возможность надёжно выявлять опухолевые и реактивные нарушения в системе кроветворения, что позволило лучше дифференцировать ХМПЗ. Диагностика Ph-негативных ХМПЗ, основанная на данных морфологического исследования биоптата костного мозга, усилена молекулярно-генетическими методами-ПЦР в реальном времени, FISH. Наличие мутации Jak2V617F признано как основной критерий в диагностике ИП, ЭТ и ПМФ. Но, несмотря на это, своевременная и правильная диагностика ХМПЗ всё ещё представляет большие трудности в связи с тем, что все заболевания, относящиеся к этой группе, начинаются приблизительно одинаково - с развитием пролиферации. В каждом конкретном случае необходимо отличить развитие тромбо-, эритро- и лейкоцитоза, вызванного повышением цитокинов в результате развития инфекции, воспаления, травмы и других факторов. Схожесть клинической картины и морфологических особенностей требует необходимости, основываясь на клинико-лабораторных данных, дифференциальной диагностики и внутри этой группы болезней, а также и с Ph-положительным лейкозом [4, 5].

Таким образом, общеизвестные ХМПЗ представляют собой хронические лейкозы с нарушением на уровне клетки-предшественницы гемопоэза, для которой характерна безграничная пролиферация на всех ростках процесса кроветворения. Традиционные ХМПЗ считаются приобретёнными, спорадическими нарушениями процесса гемопоэза, но вместе с тем известны и врождённые виды миелопролиферативных болезней – семейные эритремия и тромбоцитемия. При эритремии клетки-предшественницы гемопоэза могут создавать эритроидные колонии без присутствия экзогенного эритропоэтина. При ЭТ и МПФ эта особенность проявляется значительно меньше [6, 7, 8].

Цель исследования. Роль полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 в развитии эссенциальной тромбоцитемии.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные из периферической крови 31 больных с ЭТ, отобранных в соответствии с критериями включения и исключения в данное исследование. Контрольную группу составили 110 здоровых неродственных доноров, соответствовавших по полу и возрасту обследованной группе пациентов ($p > 0.05$) и не имевших

в анамнезе патологии онкогематологических заболеваний. В качестве материала для контрольной выборки использованы препараты геномной ДНК, как выделенные самостоятельно, так и хранящиеся в банке ДНК РСНПМЦ гематологии МЗ РУз.

Всем пациентам проводился комплекс стандартных методов исследования и идентификация аллелей полиморфных маркеров методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Молекулярно-генетические исследования выполнялись в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии РУз.

Результат и обсуждение

Расчёты анализов статистической обработки показала, что частота выявления дикого аллеля Pro72 в гене TP53 незначимо ниже в группе больных с ЭТ по сравнению с контролем и его нахождение не влияет на шанса обнаружения ЭТ (77.4% и 81.4% соответственно; при $\chi^2=0.5$; OR=0.8; 95%CI: 0.4-1.56; p=0.5). Наличие неблагоприятного аллеля Arg72 у пациентов тоже не повышает шанс выявления ЭТ по сравнению с представителями контрольной группы (22.6% и 18.6% соответственно; при $\chi^2=0.5$; OR=1.3; 95%CI: 0.64-2.52; p=0.5) (табл.1).

Таблица 1

Ассоциативная связь между полиморфизмом полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 в группе больных с ЭТ и контроля

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	ЭТ		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
Pro	48	77.4	179	81.4	0.5	p < 0.5	0.8	0.4 - 1.56
Arg	14	22.6	41	18.6	0.5	p < 0.5	1.3	0.64 - 2.52
Pro/Pro	20	64.5	73	66.4	0.0	p < 0.9	0.9	0.4 - 2.12
Pro/Arg	8	25.8	33	30.0	0.2	p < 0.7	0.8	0.33 - 2
Arg/Arg	3	9.7	4	3.6	1.9	p < 0.2	2.8	0.64 - 12.67

Доля встречаемости обследованных генотипов Pro/Pro, Pro/Arg, Arg/Arg у больных с ЭТ и контроля были следующими: 64.5%, 25.8% и 9.7% против 66.4%, 30.0% и 3.6% соответственно (таб. 1).

В результате исследования было выявлено незначительное уменьшение частоты встречаемости предкового гомозиготного генотипа Pro/Pro и неблагоприятного гетерозиготного генотипа Pro/Arg относительно группы контроля (64.5% и 66.4% соответственно при $\chi^2=0.0$; OR=0.9; 95%CI:0.4-2.12; p=0.9 и 25.8% и 30.0% соответственно при $\chi^2=0.2$; OR=0.8; 95%CI:0.33-2; p=0.7). (таб. 1). Выявление генотипов Pro/Pro и Pro/Arg у больных с ЭТ не повышает вероятность обнаружения данного заболевания по сравнению группа контроля.

Входе данного исследование было определено что, частота неблагоприятного гомозиготного маркера Arg/Arg было выявлено 9.7% случаях. При наличии неблагоприятного гомозиготного маркера Arg/Arg есть тенденция к увеличению шанса обнаружения ЭТ в 2.8 раза больше по сравнению контроля (9.7% и 3.6% соответственно при $\chi^2=1.9$; OR=2.8; 95%CI: 0.33-1.60; p=0.4 и 5.4% против 7.8% соответственно при $\chi^2=0.2$; OR=0.7; 95%CI: 0.64-12.67; p=0.2). (таб. 1).

Из этого следует, носительство неблагоприятного гомозиготного маркера Arg/Arg в гене TP53 оказывал влияния на возможности обнаружения ЭТ.

Выводы

Из этого следует, носительство неблагоприятного гомозиготного маркера Arg/Arg в гене TP53 оказывал влияния на возможности обнаружения ЭТ. Проведение генотипирования данного гена может способствовать разработке и созданию стандартов диагностики и лечения больных с ЭТ при носительстве «неблагоприятных» генотипов Arg/Arg в гене TP53.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х. и соавт. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови //В 2 томах, /М.: Практика. – 2018. – Том 2.
2. Ионова Т.И. Значение исследования качества жизни в современном здравоохранении // Качество и жизнь. – 2019. – Т.1, № 21. – С. 3–8.
3. Busque L., Porwit A., Day R. et al. Laboratory investigation of myeloproliferative neoplasms (MPNs): Recommendations of the Canadian MPN Group. //Am J Clin Pathol. 2016; 146: 408 - 22. doi: 10.1093/ajcp/aqw131.
4. Кузнецова П.И., Меликян А.Л., Суборцева И.Н. и соавт. Особенности цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, №1. – С. 20.
5. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. //BloodCancer J. 2018; 8(2): 15. doi: 10.1038/s41408-018-0054-y.
6. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и соавт. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. –2014. – №8. – С.41–45.
7. MPN Group. Am J Clin Pathol. 2016; 146: 408 - 22. doi: 10.1093/ajcp/aqw131.
8. Goel S., Paoli C., Iurlo A. et al. Socioeconomic burden of participation in clinical trials in patients with myeloproliferative neoplasms. //Eur J Haematol. England. 2017; 99(1): 36–41. doi: 10.1111/ejh.12887.

Поступила 09.02.2022