



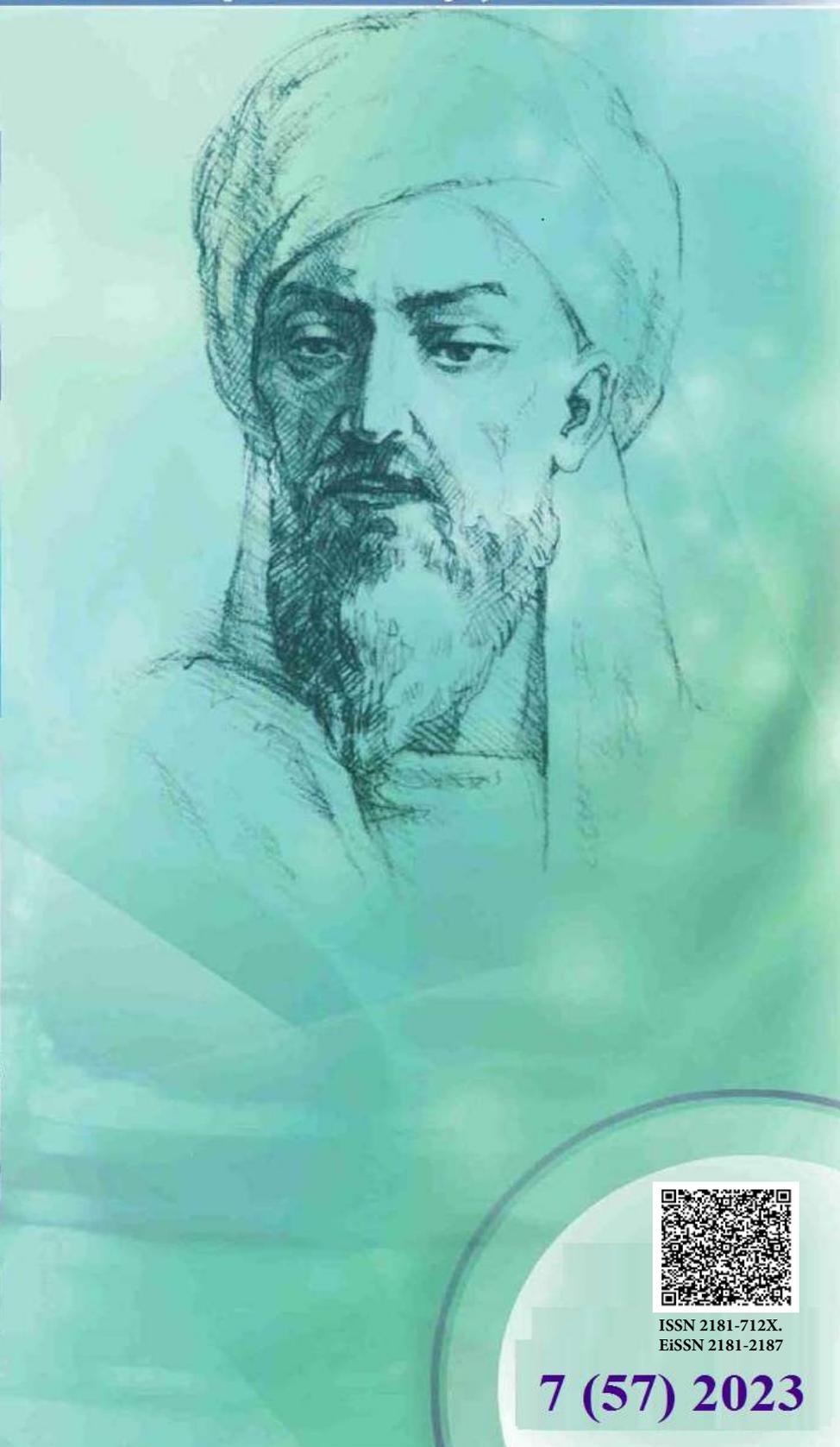
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**7 (57) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

*Ред. коллегия:*

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
Н.Н. ЗОЛотова  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
С.И. ИСМОИЛОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОВЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**7 (57)**

**2023**

*июль*

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

Received: 20.06.2023, Accepted: 30.06.2023, Published: 10.07.2023.

УДК 616.155.392-036.575-2.

**ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФНОГО ГЕНА  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ RS179985 ГЕНА CYP2C9 У БОЛЬНЫХ  
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Курязов А.М., <https://orcid.org/0009-0008-6492-3193>

Алимов Т.Р., <https://orcid.org/0000-0003-4432-5694>

Махмудова А.Д., <https://orcid.org/0000-0001-5314-7135>

Бобоев К.Т. <https://orcid.org/0000-0002-0297-1447>

Республиканский специализированный научно практический медицинский  
гематологический центр, Узбекистан г. Ташкент, Чиланзарский район, дом 17 tel: +998 (78)  
113 66 62 Email: [rigiatm@exat.uz](mailto:rigiatm@exat.uz)

✓ **Резюме**

*Данной работе проведено изучение частоты встречаемости, диагностическое значение и роли полиморфного гена биотрансформации ксенобиотиков rs179985 гена CYP2C9 у больных миелопролиферативными заболеваниями.*

*Проведение молекулярно-генетических исследований полиморфизма rs179985 гена CYP2C9 в группе контроля и в основной группе показал умеренный избыток гетерозигот в контрольной группе ( $D^* = +0,11$ ) и незначительный ( $D^* = +0,06$ ) – в основной группе, что свидетельствует о низком популяционном генетическом разнообразии данного полиморфизма в исследуемой группе больных. Следовательно полиморфизм данного гена не имеет диагностическое и клиническое значение в данной группе больных.*

*Ключевые слова: миелопролиферативные заболевание, ген CYP2C9, генотип, полиморфизм.*

**СУРУНКАЛИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВ КАСАЛЛИКЛАРДА КСЕНОБИОТИКЛАР  
БИОТРАНСФОРМАЦИЯСИ ГЕНИ RS179985 CYP2C9 НИНГ ГЕНОТИПИК  
ВАРИАНТЛАРИНИ ЎРГАНИШИ**

Курязов А.М., <https://orcid.org/0009-0008-6492-3193>

Алимов Т.Р., <https://orcid.org/0000-0003-4432-5694>

Махмудова А.Д., <https://orcid.org/0000-0001-5314-7135>

Бобоев К.Т. <https://orcid.org/0000-0002-0297-1447>

Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий гематология маркази, Ўзбекистон,  
Тошкент ш., Чилонзор тумани, 17-уй тел: +998 (78) 113 66 62 Электрон почта:  
[rigiatm@exat.uz](mailto:rigiatm@exat.uz)

✓ **Резюме**

*Ушбу ишда сурункали миелопролифератив беморлари билан соғлом кишилар популяциясидаги rs179985 CYP2C9 генининг полиморфизми қиёсий нисбатда ўрганилиб уларнинг учраш миқдори ва диагностика аҳамияти аниқланди. Асосий гуруҳдаги беморлар билан соғлом кишилар популяциясида ўтказилган молекуляр генетик текширувлар rs179985 CYP2C9 генининг полиморфизми гомозигот турдаги мутант аллелли назорат гуруҳида бироз аниқлангани ( $D^* = +0,11$ ) ва асосий гуруҳда аҳамиятсиз даражада ( $D^* = +0,06$ ) – учраши аниқланди. Бу эса ушбу ген полиморфизмининг генотиби онкогематологик касалликларнинг юзага келишида ва диагностикасида аҳамиятсиз эканлигини билдиради.*

*Калит сўзлар: ген, миелопролифератив касалликлар, CYP2C9, генотип, полиморфизм.*

# STUDY OF GENOTYPIC VARIANTS OF THE POLYMORPHIC XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION GENE RS179985 OF THE CYP2C9 GENE IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

Kuryazov A.M., <https://orcid.org/0009-0008-6492-3193>

Alimov T.R., <https://orcid.org/0000-0003-4432-5694>

Mahmudova A.D., <https://orcid.org/0000-0001-5314-7135>

Boboev K.T. <https://orcid.org/0000-0002-0297-1447>

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Hematology Center, Uzbekistan  
Tashkent, Chиланзар district, house 17 tel: +998 (78) 113 66 62 Email: [rigiatm@exat.uz](mailto:rigiatm@exat.uz)

## ✓ *Resume*

*In this work, we studied the frequency of occurrence, diagnostic value and role of the polymorphic xenobiotic biotransformation gene rs179985 of the CYP2C9 gene in patients with myeloproliferative diseases.*

*Conducting molecular genetic studies of the rs179985 polymorphism of the CYP2C9 gene in the control group and in the main group showed a moderate excess of heterozygotes in the control group ( $D^* = +0.11$ ) and a slight excess ( $D^* = +0.06$ ) in the main group, which indicates about the low population genetic diversity of this polymorphism in the study group of patients. Therefore, the polymorphism of this gene has no diagnostic and clinical significance in this group of patients.*

*Key words: myeloproliferative disease, CYP2C9 gene, genotype, polymorphism.*

## Актуальность

В организме человека основную защитную роль от воздействия чужеродных веществ выполняет ферментная система биотрансформации ксенобиотиков, в том числе ген цитохрома 450 *CYP2C9* [1,5]. Ген *CYP2C9* обладает выраженным генетическим полиморфизмом. Полиморфизм rs179985 гена *CYP2C9* представляет собой самостоятельный аллель, и на основании генотипов можно прогнозировать активность *CYP2C9* фермента: для гомозигот по дикому аллелю характерна нормальная функция (быстрые метаболизаторы), для гетерозигот – сниженная (умеренные метаболизаторы) и для гомозигот по *CYP2C9* (rs179985) значительно сниженная (медленные метаболизаторы) [3,4]. Система метаболизма ксенобиотиков включает процессы: активации (фаза I), детоксикации (фаза II) и элиминации ксенобиотиков [1,2].

С точки зрения современной биологии и медицины именно от метаболического статуса организма зависят риск развития и характер течения многих заболеваний, в том числе онкологических. Несмотря на множество исследований, показывающих значимость ряда полиморфизмов отдельных генов биотрансформации ксенобиотиков в онкогенезе, их роль в развитии гемобластозов изучена далеко не полностью [2]. В связи с этим изучение частоты встречаемости полиморфизмов отдельных генов биотрансформации ксенобиотиков при гемобластозах, в частности при хронических миелопролиферативных заболеваниях (ХМПЗ) являются актуальной.

**Цель работы** – изучение частоты встречаемости, диагностическое значение и роли полиморфного гена биотрансформации ксенобиотиков rs179985 гена *CYP2C9* у больных миелопролиферативными заболеваниями.

## Материал и методы

Объектом исследования стала ДНК, выделенная из периферической крови 60 больных ХМПЗ, находившихся на обследовании и лечении в клинических отделениях РСНПМЦГ МЗ РУз, и 50 условно здоровых лиц контроля. Выделение нуклеиновых кислот проводили с помощью наборов АмплиСенс Лейкоз Квант (Интерлабсервис, Россия).

Молекулярно-генетическая часть работы включала нескольких этапов: подбор и оптимизация работы систем олигопраймеров для генотипирования полиморфизмов (rs179985 гена *CYP2C9*), забор биологического материала (периферической крови), выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови, проведение ПЦР, электрофореза и визуализация результатов.

Амплификацию проводили с использованием термоциклера “AppliedBiosystems-2720” (США) и Corbett (Австралия). ПЦР в реальном времени проводили на RotorGene 6000 (65Н0-100, Австралия) и GeneXpert (США). Фотографию электрофореграммы обрабатывали в документирующей системе с камерой – “Биоком” (Россия). В качестве инструмента вычислений использован пакет прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

### Результат и обсуждения

Результаты анализа частоты распределение полиморфизма rs179985 гена CYP2C9 в исследуемой группе показали, что частоты аллелей С и Т соответственно составили: 88,1% и 11,9% в основной группе больных, а также 89,5% и 9,3%, в группе контроля. Частоты распределения генотипов С/С, С/Т и Т/Т составили, соответственно, 76,5%; 22,4% и 0,8, % в основной группе больных. В группе контроля частоты распределение генотипов С/С, С/Т и Т/Т составили: 80,9%; 19,1% и 0,0% соответственно. Однако различия в частоте встречаемости неблагоприятного аллеля не имеет статистической значимости (OR=1,3;  $\chi^2=1,6$ ; P=0,2; 95% CI 0,86-2,03), в связи с чем возможность его ассоциативной связи с риском не была доказана нашим исследованием (Табл. 1).

Исследование показало, что наличие благоприятного генотипа С/С с прогнозируемой нормальной функциональной активностью фермента CYP2C9 не оказывало статистически подтвержденного протективного эффекта в отношении риска гемобластоза ( $\chi^2=1,3$ ; P=0,2; OR=0,8; 95% CI 0,48-1,21). При сравнении частоты вариантного аллеля и генотипов С/Т и Т/Т полиморфного гена CYP2C9 (rs179985) между изучаемыми нозологическими единицами в пределах основной группы также не выявлено статистически значимых различий.

Таблица 1

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs179985 гена CYP2C9 в основной группе пациентов и контроле**

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа	60	88	88.1	15	11.9	45	76.5	11	22.4	1	0.8
Контрольная группа	50	88	89.5	10	9.3	40	80.9	9	19.0	0	0

Изучение распределения частоты генотипов полиморфизма rs179985 гена CYP2C9 и их соответствие популяционному равновесию Харди-Вайберга (ПХВ), которое проводилось как в популяционной, так и в основной группе, показало, что наблюдаемые частоты генотипов в исследованных группах соответствовали теоретически ожидаемым и находились в равновесии Харди-Вайнберга с выбранным уровнем значимости ( $p < 0.05$ ;  $\chi^2 > 3.8$ ) (Табл. 2).

Таблица 2

**Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов полиморфизма CYP2C9 (rs179985) по ПХВ**

Группы		Генотипы			ПХВ	
		С\С	С/Т	Т/Т	$\chi^2$	P-value
Популяционная группа						
Частоты	наблюдаемая	0.809	0.190	0.00	2.362	0.1
	ожидаемая	0.821	0.170	0.009		
Основная группа						
Частоты	наблюдаемая	0.765	0.224	0.009	0.689	0.4
	ожидаемая	0.772	0.212	0.015		

Частота обоих наблюдаемых гомозиготных генотипов С/С и Т/Т в популяционной группе была незначимо ниже ожидаемых значений. Количество выявленных гетерозигот С/Т было незначительно больше (0.19), чем теоретически рассчитанных (0.17).

Как видно из представленных данных, во всех исследованных группах выявлено распределение частот генотипов, соответствующее РХВ ( $p > 0.05$  и  $\chi^2 < 3.8$ ). Имеющиеся различия в наблюдаемых и ожидаемых частотах не превышают 1.5% и не являются статистически значимыми.

Наблюдаемое в популяционной выборке соотношение выявленных и ожидаемых частот генотипов полиморфизма rs179985 *CYP2C9* сохраняется и в основной группе: фактических частот гомозигот С/С (0.77) и Т/Т (0.009) незначимо ниже по отношению к теоретическим величинам (0.77 и 0.01 соответственно), тогда как выявленных гетерозигот С/Т (0.22) незначимо больше таковых (0.21) (Табл.2).

Значения уровня ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности изучаемого нами полиморфизма rs179985 гена *CYP2C9* в группе контроля и в основной группе представлены в таблице 3. Показан умеренный избыток гетерозигот в контрольной группе ( $D^* = +0.11$ ) и незначительный ( $D^* = +0.06$ ) – в основной группе, что свидетельствует о низком популяционном генетическом разнообразии данного полиморфизма.

**Таблица 3**

**Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности полиморфизма rs 179985 гена *CYP2C9*.**

Группы	Наблюдаемая гетерозиготность ( $H_{obs}$ )	Ожидаемая гетерозиготность ( $H_{exp}$ )	$D^*$
Основная группа	0.224	0.213	+0.06
Контрольная группа	0.191	0.170	+0.11

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что варианты аллели и генотипы полиморфизма rs179985 гена *CYP2C9* не ассоциированы с развитием гемобластоза и не могут служить предиктивным маркером развития заболевания.

**Заключение**

Полученные нами результаты показали, что наблюдаемые частоты генотипов в исследованных группах соответствовали теоретически ожидаемым и находились в равновесии Харди-Вайнберга с выбранным уровнем значимости ( $p < 0.05$ ;  $\chi^2 > 3.8$ ). Варианты аллели и генотипы полиморфизма rs179985 гена *CYP2C9* не ассоциированы с развитием гемобластоза и не могут служить предиктивным маркером развития заболевания.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Наволицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедев О.А. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион – S- трансфераз (GSTs) в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегочной системы (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020; 75:115-125 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-115-125
2. Костюк С.А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации // Медицинские новости. 2020;11:12-16.
3. Кузнецова Е.Ю., Соколова-Попова Т.А., Шульмин А.В., Оседко А.В., Хомиченко А.В., Ольховик Т.И., Михалев М.А., Сырцева Е.Б., Савяк Л.М., Кузнецова-Подзолкова Е.П. Влияние полиморфизма генов систем детоксикации (*CYP 1A1*, *CYP 1A2*, *CYP 2C9* (\*2), *CYP 2C9*(\*3), *CYP 2C19*, *CYP 2E1*(PSTI/RSAl), *CYP 2E1*(TAGI), *CYP 3A4*) на терапевтическую эффективность лечения больных с лимфопролиферативными заболеваниями //Современные проблемы науки и образования. 2019;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29316>
4. Dorado P., Santos-Díaz G., Gutiérrez-Martín Y., Suárez-Santisteban M.Á. Frequency of *CYP2C9* Promoter Variable Number Tandem Repeat Polymorphism in a Spanish Population: Linkage Disequilibrium with *CYP2C9*\*3 Allele. //J Pers Med. 2022 May 12;12(5):782. doi: 10.3390/jpm12050782. PMID: 35629204; PMCID: PMC9143480.
5. Zhou Y., Nevasodová L., Eliasson E., Lauschke V.M. Global distribution of functionally important *CYP2C9* alleles and their inferred metabolic consequences. //Hum Genomics. 2023 Feb 28;17(1):15. doi: 10.1186/s40246-023-00461-z. PMID: 36855170; PMCID: PMC9976394.

**Поступила 20.06.2023**