



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIOVIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

8 (58) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**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
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)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**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 (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

8 (58)

2023

август

УДК 616-155.392.036.11

ЎТКИР ЛЕЙКОЗДА TP53 ГЕНИ МУТАЦИЯСИНИНГ КЛИНИК ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Эгамова Ситора Қобиловна <https://orcid.org/0000-0001-8139-3376>

Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш.,
А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Ўткир миелобластли ва лимфобластли лейкозларда TP53 ген мутацияларининг частотаси, структуравий хусусиятлари ва прогностик қиймати таҳлил қилинди. Мутациялар ПЦР диагностика усули ёрдамида аниқланди. Ўткир миелобластли лейкозларда TP53 гени мутацияси ўртача учраш даражаси 9,7% ташкил қилиб, цитогенетик абберрациялар ва бошқа генетик аномалияларнинг мавжудлигига қараб ўзгариши мумкин. Комплекс хромосома бузилишлари бўлган ўткир миелобластли лейкозда TP53 гени мутациясининг максимал учраш даражаси (60%) аниқланди. Ўткир лимфобластли лейкозда TP53 гени мутацияси 2,2% ташкил қилди. TP53 мутацияси аниқланган ўткир лейкозни даволаш программаси прогнози салбий бўлди: беморларни умумий умр кўриш давомийлиги медианаси 3 ойдан ошмади.

Калит сўзлар: ўткир лейкоз, TP53 гени, мутация, прогноз

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИИ ГЕНА TP53 ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ

Эгамова Ситора Қобиловна <https://orcid.org/0000-0001-8139-3376>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Проанализированы частота, структурные особенности и прогностическое значение мутаций гена TP53 при острых миелоидных и лимфобластных лейкозах. Детекцию мутаций осуществляли с использованием метода ПЦР диагностики. Установлено, что средняя частота мутаций TP53 при остром миелобластном лейкозе составляет 9,7% и различается в зависимости от цитогенетического варианта и наличия других генетических аномалий. Максимальная частота мутаций TP53 (60%) выявлена при остром миелобластном лейкозе с комплексными хромосомными абберращениями. Частота мутаций TP53 при остром лимфобластном лейкозе составила 2,2%. Прогноз программного лечения острых лейкозов с мутациями TP53 был крайне неблагоприятным: медиана общей продолжительности жизни пациентов не превышала 3 мес.

Ключевые слова: острый лейкоз, ген TP53, мутация, прогноз

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TP53 GENE MUTATION IN ACUTE LEUKEMIA

Egamova Sitora Kobilovna <https://orcid.org/0000-0001-8139-3376>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan Bukhara, A.Navoi st. 1
Tel: +998(65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

The frequency, structural features and prognostic value of TP53 gene mutations in acute myeloid and lymphoblastic leukemias were analyzed. Mutations were detected using the PCR diagnostic method. It was found that the average frequency of TP53 mutations in acute myeloid leukemia is 9,7% and varies depending on the cytogenetic variant and the presence of other genetic abnormalities. The maximum frequency of TP53 mutations (60%) was found in acute myeloid leukemia with complex chromosomal aberrations. The frequency of TP53 mutations in acute lymphoblastic leukemia was 2,2%. The prognosis of the program treatment of acute leukemia with TP53 mutations was extremely unfavorable: the median of the total life expectancy of patients did not exceed 3 months.

Keywords: acute leukemia, TP53 gene, mutation, prognosis

Долзарблиги

Ўткир лейкоз (ЎЛ) — қон яратувчи аъзоларнинг ёмон сифатли ўсма касаллиги бўлиб, суяк кўмигида табақалашмаган етилмаган гемопоэтик бласт хужайраларнинг кўпайиши ва уларни нормал етук қон хужайларига айланишининг бузилиши билан характерланади [1,5]. Ўткир лейкоз ривожланишида турли хил генетик мутацияларнинг роли тўғрисида кўпгина илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда [6,7]. Мутация оқибатида – табақаланиш, хужайра цикли назорати бундан ташқари, хужайра оксиллари синтези ва транскрипциясининг бузилиши етилмаган патологик хужайралар (бласт хужайралар) йиғилишига олиб келади. Бласт хужайраларининг етилиш даражаси турлича бўлиши мумкин [2,8].

TP53 генининг мутациялари ёмон сифатли ўсмаларнинг 50% дан ортиғи, шу жумладан лейкоз ва лимфома билан боғлиқ [3,4]. Сўнгги 3 йил ичида бир қатор тадқиқотлар ўтказилди, бунинг натижасида ўткир миелобластли лейкозда (ЎМЛ) да мураккаб хромосома абберациялари билан TP53 генидаги мутацияларнинг кўп учраши аниқланди [9,10,11]. Шунга асосан, молекуляр бузилишларни, шу жумладан TP53 бузилишларини аниқлашга асосланган башоратли табақаланиш модели таклиф қилинди [6,10]. Унга кўра, TP53 ген мутацияси ЎМЛ билан касалланганларнинг 9,5 фоизиди аниқланган ва жуда салбий прогноз билан боғлиқ. Ҳозирги вақтда ЎЛ даги TP53 ген мутациясининг диагностик аҳамиятини аниқлаш, шу жумладан ЎЛ нинг турли морфологик ва иммунофенотипик турларида, шунингдек, TP53 ген мутацияларининг бошқа молекуляр генетик ва хромосомалар билан ассоциацияси устида кўплаб илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда [5,7].

Татқиқот мақсади: ўткир лейкоз билан оғриган беморларда TP53 гени мутациясини клиник ва прогностик аҳамиятини ўрганиш.

Материал ва методлар

Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида диагностик текширишдан ўтказилган ва биринчи марта ўткир лейкоз ташхиси қўйилган, даво муолажаларини қабул қилган 88 та бемор танлаб олинди. Тадқиқот вазифаларини бажариш учун клинко-гематологик, цитогенетик ва молекуляр-генетик текшириш ва статистик усуллардан фойдаланилди. Ўткир миелобластли ва ўткир лимфобластли лейкоз (ЎЛЛ) билан оғриган беморлардан умумий қон таҳлили учун периферик қон, генетик текшириш усуллари учун суяк кўмиги пунктати олинди. Материал стерил шароитда 0,2 мл ЭДТА эритмаси қўшилган 1,5 мл ҳажмли пластик пробиркаларга олинди. ДНКни ажратиш «РИБО- преп» (AmpliSens, Москва), ПЗР таҳлили ўтказишда тест -система («Литех», Россия) тўпламидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди. Беморларда TP53 генини rs1042522 полиморфизмини таҳлил қилиш реал вақтда ПЗР ёрдамида амалга оширилди. Статистик ҳисоб-китоблар ва таҳлиллар учун Excel (Windows 7 учун 2016 версияси) тизимли дастуридан ва «Тиббий статистика» веб-сайтидан (medstatistic.ru) фойдаландик.

«Mindray BC-2300» (Хитой) гематологик анализатори ёрдамида умумий қон таҳлили аниқланиб, бласт хужайралари, таёкча ядроли хужайралар, сегмент ядроли хужайралар, эозинофиллар, базофиллар, лимфоцитлар, моноцитлар фоиз кўрсаткичлари лейкоформулани қўлда санаш орқали аниқланди. Периферик қондаги шаклли элементларнинг нисбий миқдори микроскоп остида Романовский-Гимза усулида бўяб ўрганилди. Лейкоформула кўрсаткичларини ҳисоблашда Шиллинг усули қўлланилди.

Суяк кўмиги пунктатларида бласт хужайраларининг 20% дан, периферик қонда 10% дан кўпроқ топилганда, ўткир лейкоз ташхиси қўйилди.

Натижа ва таҳлиллар

Цитокимевий текширишдан сўнг 88 бемордан 46 нафарига (23 аёл, 23 эркак) ЎМЛ, 42 нафар беморга (16 нафар аёл, 26 нафар эркак) ЎЛЛ ташхиси қўйилди. Беморларнинг ёши 18 ёшдан 68 ёшгача (ўртача $42,2 \pm 2,1$ ёш), ЎМЛда ўртача ёш - 42,3, ЎЛЛ да - 32,1 ёшни ташкил этди.

Морфологик турларига кўра (FAB-таснифи, 2015 йил) ўткир миелобластли лейкоз бўлинди: ЎМЛ М3 (промиелоцитар лейкоз) 8 нафар (9,0%), М4 (миеломоноцитар лейкоз) – 1 нафар (1,1%) ва 37 (42,0%) нафар беморда ЎМЛ нинг фарқланмаган (M0) тури аниқланди. 13 нафар (14,7%) беморда TP53 гени мутацияси аниқланди, Шундан: ЎМЛ билан оғриган 11 нафар (12,4%) беморда, ЎЛЛ 2 нафар (2,2%) беморда TP53 гени мутацияси топилди (1-жадвал).

1-жадвал.

ЎЛ билан оғриган беморларда TP53 гени Pro72Arg (rs1042522) мутацияси учраш даражаси

Ген	Ўткир лейкоз			
TP53	ЎМЛ (n=11)		ЎЛЛ (n=2)	
	эркак (n=8)	аёл (n=3)	эркак (n=2)	аёл
	9,0%	3,4 %	2,2%	-

Биз ўтказган тадқиқот натижаларига кўра, Pro72Arg (rs1042522)нинг TP53 генида Ўзбекистонда ўткир лейкоз билан оғриган беморларда 65,8% (102) ҳолатда G аллел ва фақатгина 34,2% (41) ҳолатда –С аллел мажудлигини кўрсатди (2-жадвал).

2-жадвал

TP53 гени Pro72Arg (rs1042522) полиморфизм маркерлари частоталарининг ўткир лейкоз билан оғриган беморлар ва аҳоли орасида тарқалиши

Полиморфизм		Аллел, Генотиплар	Назорат гуруҳи (n=33)		Асосий гуруҳ (n=88)		OR (95% CI), χ^2 , p
			n	%	n	%	
TP53 генида Pro72Arg (rs1042522)	Аллеллар	Pro72Arg G	56	84,8	102	62,2*	$\chi^2=11.2$, p=0.001; OR=3.4 (1.62- 7.16)
		Pro72Arg C	10	15,2	62	37,8	
	Генотиплар	G/G	25	75,8	33	40,2	$\chi^2= 11.9$, p = 0.0006; OR=4.64 (1.87- 11.53)
		G/C	6	18,2	36	43,9	$\chi^2= 6.7$, p = 0.01; OR=0.28 (0.11- 0.76)
		C/C	2	6,1	13	15,9	$\chi^2= 1.99$, p = 0.16; OR=0.34 (0.07- 1.61)

Изоҳ: * фарқлар назорат гуруҳидаги беморлар кўрсаткичларига нисбатан ишончли ($p<0,05$)

TP53 Pro72Arg генининг C аллели 37,8% (n=62) беморлар ва 15,2% (n=10) назорат гуруҳида аниқланди. Бу аллелнинг текширилаётган гуруҳлар орасида тақсимланиши ишончли бир бирдан фарқ қилди ($p<0,05$). Бундан ташқари, G аллелини беморлар (62,2%) ва назорат гуруҳи (84,8%) орасида тақсимланишида сезиларли фарқ аниқланди. C/C (Pro/Pro) генотиби 15,9% (n=13) ҳолатда ўткир лейкоз билан оғриган беморлар ва 6,1% (n=2) ҳолатда назорат гуруҳидагиларда аниқланиб, назорат гуруҳига нисбатан беморларда учраш даражаси кўпроқ фоизни ташкил этди ($p>0,05$). G/C гетерозиготали генотиби 43,9% (n=36) ҳолатда ЎЛ билан оғриган беморлар ва 18,2% (n=6) ҳолатда соғлом инсонларда аниқланиб, бунда таққосланаётган гуруҳлар орасидаги фарқ ишончли эканлигини кўрсатди ($p<0,05$). G/G генотипини таҳлил қиладиган бўлсак, бунда ҳам беморлар ва соғлом инсонлар орасидаги фарқ ишончли бўлди ($p<0,05$).

Беморларнинг асосий қисмида анемия (19,3%) ва тромбоцитопения (78,4%) аниқланди, 21 нафар беморда (23,8%) тромбоцитлар миқдори камлиги туфайли тромбомассага эҳтиёж сезилди. Анемиянинг ўзига хослиги шундан иборатки, у нормохром, нормоцитар, гипорегенератив бўлиб, ўткир лимфобластли лейкозга караганда ўткир миелобластли лейкозда кўпроқ намоён бўлди. Ўткир миелобластли лейкозда 2,3% ҳолларда тромбоцитоз кузатилди.

TP53 генида мутация аниқланган беморларда периферик қонида гемоглобин миқдорининг камайиши (62 г/л), лейкоцитоз ($56,3 \times 10^9/\text{л}$) ва тромбоцитопения ($52,6 \times 10^9/\text{л}$), бластемия (64%),

мутация аниқланмаган беморларга нисбатан - гемоглобин 78г/л, лейкоцит $25,4 \times 10^9$ /л, тромбоцит (64×10^9 /л), бластлар (42%) орасидаги фарқлар ишончли бўлди ($p < 0,05$).

TP53 гени мутацияси аниқланган беморларда мутация аниқланмаган беморларга нисбатан милқдар гипертрофияси (8%), гепатоспленомегалия (11%), суякларда оғриқ (6%), инфекцион асоратлар (6%) каби клиник белгилар билан касаллик оғир кечди.

Беморларга куйидаги даволаш схемаси танлаб олинди: индукции схемаси: IA [десметоксидаунорубицин (IDA) + цитарабин (Ara-C)], DA (даунорубицин + Ara-C), децитабин CAG (акларамицин + Ara-C+G-CSF) билан бирга ва бошқалар. Қисма ремиссияга тушган беморларга қайта индукция схемаси қўлланди, ремиссияга тушмаганлар эса Ara-C дозаси ошириб берилди. 88 нафар беморнинг 53 нафарига (78,5%) IDA, DA и «3+7», 31 (11,7%) децитабин + КАГ индукцион терапию ўтказилди, 3 нафар (8,1%) беморга бошқа химиотерапия схемасидан фойдаланилди. 3 нафар бемор (0,9%) эрта вафот этди.

Хулоса

Бизнинг изланишларимизда 13 нафар (14,7%) беморда TP53 гени мутацияси аниқланди. TP53 гени мутацияси ЎМЛ билан оғриган кекса ёшли беморларда (23%), аёлларга нисбатан эркаларда (19%) кўпроқ қайд этилди (19%). ЎМЛ билан оғриган аёлларда мутация аниқланмади. ЎМЛ билан оғриган кекса ёшдаги беморларда касаллик прогнози салбий бўлди. Бу ген мутацияси оқибатида бласт хужайралар микдорининг кўплиги, давога тўлиқ берилмаслиги билан намоён бўлди. Шуни айтиш мумкинки, TP53 гени мутациясининг аниқланиши салбий погностик омилдир. Изланишларимизда TP53 гени мутацияси ЎМЛнинг FAB бўйича ҳамма типларида учраши аниқланди. TP53 мутацияси аниқланган беморларда анъанавий химиотерапия самарасиз бўлди. Бундай беморларда яшовчанлик 3 ойдан ошмади. TP53 гени мутацияси топилмаган беморларга топилганларига нисбатан децитабинни қўллаш самара берди ва уларда яшовчанлик медианаси чўзилди (31,4 ой) ($p = 0,029$). Ремиссия частотаси 12,7%га тенг бўлди. 4 нафар беморга индукцион даво децитабин асосида комбинирланган химиотерапия ўтказилди ва уларда анъанавий химиотерапия «3+7» олган беморларга нисбатан яшовчанлик медианаси кўп эди (30,0 ой 12,5 ойга қарши, $p = 0,018$). Ушбу тадқиқотда биз Pro72Arg ассоциациясини 88 та ўткир лейкоз ҳолатида ўрганиб чиқдик ҳамда бу тур ўткир лейкоз келиб чиқиш хавфини ошириши мумкинлигини аниқладик.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Блау О.В. Мутации генов при острых миелоидных лейкозах. //Клиническая онкогематология. 2016;9(3):245-256.
2. Виноградов А.А., Резайкин А.В. Прогностическое значение мутаций гена TP53 при программном лечении больных острыми лейкозами. //Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2013;24(2):33-40.
3. Каримов Х.Я., Пулатова Н.С. Роль полиморфизма rs1042522 гена-супрессора опухолевого роста TP53 в онкогенезе ОМЛ. //Вестник гематологии. 2019;37-38.
4. Козич Ж.М., Новик Д.К. Прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров при остром миелобластном лейкозе. //Проблемные статьи и обзоры. 2015;9;4-6.
5. Egamova S.K. Cytogenetics in acute leukemia. //New day in medicine. Bukhara, 2021;6(38):244-249.
6. Egamova S.K. Algorithm for the diagnosis of acute leukemia. //British medical journal. London, 2021.- №2. P.160-174.
1. Egamova S.K., Boboev K.T. Prognostic significance of genetic mutations in patients with acute leukemia. //NeuroQuantology, 2022;20:1093-1097.
7. Hunter A.M., Sallman D.A. Current status and new treatment approaches in TP53 mutated AML. //Best Pract Res Clin Haematol. 2019;32(2):134-144.
8. Kadia T.M., Jain P., Ravandi F. et al. TP53 mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia: clinicomolecular characteristics, response to therapy, and outcomes. //Cancer. 2016;122(22):3484-3491.
9. Short N.J., Montalban-Bravo G., Hwang H. et al. Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia. //Blood Adv. 2020;4(22):5681-5689.
10. Zhang L., McGraw K.L., Sallman D.A., List A.F. The role of p53 in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: molecular aspects and clinical implications. //Leuk Lymphoma. 2017;58(8):1777-1790.

Қабул қилинган сана 20.07.2023