



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

3 (65) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
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
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
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
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
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 (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

3 (65)

2024

март

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.155.392.8: 616.24-008.8-076.5:616-085

ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС (rs1042522) TP53 КАК РАННИЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

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

¹ Андижанский государственный медицинский институт Узбекистон,
Андижон, Ул. Атабеков 1 Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

² Республиканский специализированный научно практический медицинский
гематологический центр, Узбекистан г. Ташкент, Чиланзарский район, дом 17 tel: +998 (78) 113
66 62 Email: rigiatm@exat.uz

✓ Резюме

У 117 больных младше 60 лет проведён анализ прогнозирования острого миелоидного лейкоза путём исследования частоты распределения полиморфного маркера Pro72Arg в гене TP53, которые составили основную группу. Контрольную группу составили 90 «условно-здоровых» лиц. Клинико-лабораторное исследования выполнялись в Республиканском специализированном научно - практическом медицинском центре гематологии МЗ РУз.

Тестирование полиморфизма TP53 осуществляли на приборе Rotor-Gene Q (Quagen, Германия), с использованием коммерческого тест-набора ООО «Синтол» (Россия).

Ключевые слова: полиморфизм Pro72Arg, генетический маркер TP53, острый миелоидный лейкоз, ДНК, генотип, аллель, гиперлейкоцитоз, анемия.

ПОЛИМОРФИК ЛОКУС (rs1042522) TP53 ЁШ БЕМОРЛАРДА ЎТКИР МИЕЛОИД ЛЕЙКОЗНИ ЭРТА ПРОГНОСТИК МАРКЕРИ СИФАТИДА

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

¹ Андижон давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Андижон, Отабеков 1 Тел: (0-374) 223-94-60.
E.mail: info@adti

² 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

✓ Резюме

Ўткир миелоид лейкокемиани башорат қилиш асосий гуруҳни ташиқил этган 60 ёшдан кичик бўлган 117 беморда TP53 генидаги Pro72Arg полиморфик маркерининг тарқалиш частотасини ўрганиш орқали таҳлил қилинди. Назорат гуруҳи 90 "шартли соғлом" шахслардан иборат эди. Клиник ва лаборатор тадқиқотлари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт марказида ўтказилди.

TP53 полиморфизми Синтол МЧЖ (Россия) тижорат синов тўплами ёрдамида Rotor-Gene Q (Quagen, Германия) қурилмасида синовдан ўтказилди.

Калит сўзлар: Pro72Arg полиморфизми, TP53 генетик маркери, ўткир миелоид лейкокемия, ДНК, генотип, аллель, гиперлеукоцитоз, анемия.

POLYMORPHIC LOCUS (rs1042522) TP53 AS AN EARLY PROGNOSTIC MARKER OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN YOUNG PATIENTS

² Boboev K.T., ¹ Musashaykhova Sh.M. ¹Musashaykhov X.T., ¹Sattarov O.X.

¹Andijan State Medical Institute, 170100, Uzbekistan, Andijan, Atabekova st.1
Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Hematology Center, Uzbekistan Tashkent,
Chilanzar district, house 17 tel: +998 (78) 113 66 62 Email: rigiatm@exat.uz



✓ **Resume**

In 117 patients under 60 years of age, the prediction of acute myeloid leukemia was analyzed by examining the frequency of distribution of the polymorphic marker Pro72Arg in the TP53 gene, which made up the main group. The control group consisted of 90 "conditionally healthy" individuals. Clinical and laboratory studies were performed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

The TP53 polymorphism was tested on a Rotor-Gene Q device (Quagen, Germany), using a commercial test kit from Syntol LLC (Russia).

Key words: p Pro72Arg polymorphism, TP53 genetic marker, acute myeloid leukemia, DNA, genotype, allele, hyperleukocytosis, anemia.

Актуальность

Возникновение онкологических заболеваний всегда связано с перестройками генетического аппарата клетки, причём для ряда опухолей известны специфические, только им присущие генетические аномалии [3,8,10]. Во всём мире наиболее частыми являются опухоли кроветворной ткани, среди которых ведущее место занимают лейкозы, они составляют 30-40% всех злокачественных новообразований [1,9]. С изобретением методов молекулярно-генетического анализа было показано, что в большинстве случаев опухолевая трансформация клеток происходит в результате комплекса мутаций. Генетические перестройки изменяют физиологию и биологическое поведение клеток, определяя уровень блока её дифференцировки. Вследствие этого многие генетические aberrации ассоциированы с определённым иммунофенотипом опухолевой клетки. В дебюте острых лейкозов различные хромосомные аномалии выявляют в 40-60% случаев [2,4,8].

Острый лейкоз является гетерогенным заболеванием, характеризуется проявлением генетических и эпигенетических нарушений в гемопоэтических клетках-предшественниках. Было показано, что цитогенетические и молекулярно-генетические изменения являются одними из самых эффективных прогностических факторов [3,5,7]. Некоторые пациенты излечиваются при применении индукционной и консолидационной химиотерапии, тогда как другие нуждаются в аллогенной трансплантации стволовых клеток, у других формируется рецидивирующее, рефрактерное заболевание, не поддающееся лечению с применением существующих фармакологических или иммунологических подходов.

Поэтому существует крайняя необходимость выявления молекулярно-генетических биомаркеров, точно предопределяющих исход лейкоза, с целью подбора подходящего лечения на основании прогнозируемого риска и терапевтического ответа [6].

Цель исследования. Целью нашего исследования явился значимость онкосупрессора опухолевого роста TP53 в патогенезе ОМЛ у больных младше 60 лет.

Материал и методы

Материалами для наших исследований явились данные 145 больных с ОМЛ находившихся в стационарном лечении в Республиканском специализированном научно - практическом медицинском центре гематологии МЗ РУз. Клинико-лабораторные исследования выполнялись в Республиканском специализированном научно - практическом медицинском центре гематологии МЗ РУз.

В основной исследуемой группе больных медиана возраста составила 44.6 ± 1.2 лет. В том числе, у пациентов мужского пола средний возраст составил 47.2 ± 1.9 лет, у больных с женским полом – медиана возраста составила 42.2 ± 1.5 года. Медиана возраста была выше у мужчин по сравнению с женским полом.

Диагностика ОМЛ производилась согласно принятым в настоящее время клиническим рекомендациям, на основании результатов клинико-лабораторных исследований, включая данные анамнеза, жалобы больных, результаты осмотра, данные планового лабораторного обследования (общий анализ крови, миелограмма, цитохимический анализ костного мозга, биохимический анализ крови), а также данные лабораторных исследований, проведенных высокотехнологичными методами (иммуноцитофлуориметрия, молекулярно-генетическое исследование с выявлением маркеров острого миелоидного лейкоза).

Половое распределение пациентов показало, что в исследуемой группе из 145 пациентов 71 (49%) были мужского, а 74 (51.0%) - женского пола (см. табл. 1).

Тестирование полиморфизма TP53 осуществляли на приборе Rotor-Gene Q (Quagen, Германия), с использованием коммерческого тест-набора ООО «Синтол» (Россия). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью стандартного пакета прикладных программ OpenEpi V.9.2

Таблица 1

Распределение больных в основной исследуемой группе

№	Группы больных	Количество пациентов, абс.	%
1.	Муж.	71	49.0
2.	Жен.	74	51.0
Всего:		145	100.0

Результат и обсуждение

В ходе данного исследования было изучено различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Pro72Arg (rs1042522) в гене TP53 в группе пациентов молодого возраста и контроля (см. табл. 2).

У респондентов контрольной группы разница частоты встречаемости дикого аллеля Pro достоверно в 1.3 раза превышало больных ОМЛ молодого возраста. По результатам статистических анализов, мы можем видеть его протективное значение в отношении развития патологии (77.8% против 62.0% при $\chi^2=11.9$, $P=0.01$, $OR=0.5$; 95% CI: 0.3 - 0.72) (см. табл. 2).

Аналогичным образом при изучении значимости распределения генотипов изучаемого полиморфного маркера в группе пациентов молодого возраста и в группе контроля в развитии ОМЛ было установлено, что благоприятный генотип Pro/Pro имеет сильное защитное значение в развитии выше указанного заболевания (40.2% против 63.3% при $OR=0.4$; 95% CI: 0.22-0.68), и достоверность полученных результатов исследования подтверждена ($\chi^2=10.9$, $P=0.01$) (см. табл. 2).

С другой стороны, было установлено, что минорный аллель Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 имеет рискованный эффект по отношению развитию ОМЛ у молодых (38.0% против 22.2% при $\chi^2=11.9$, $P=0.01$) и повышает риск формирования выше указанной патологии в 2.1 раза по сравнению контрольной группы ($OR=2.1$; 95%CI: 1.39- 3.32). Также было доказано, что связь между минорным аллелем Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 и ОМЛ у молодых значима ($p < 0.05$) (см. табл. 2).

Таблица 2

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Pro72Arg (rs1042522) в гене TP53 в группе пациентов молодого возраста и контроля.

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	ОМЛ < 60		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
Pro	145	62.0	140	77.8	11.9	0.01	0.5	0.3 – 0.72
Arg	89	38.0	40	22.2	11.9	0.01	2.1	1.39 – 3.32
Pro/Pro	47	40.2	57	63.3	10.9	0.01	0.4	0.22 – 0.68
Pro/Arg	51	43.6	26	28.9	4.7	0.05	1.9	1.06 – 3.4
Arg/Arg	19	16.2	7	7.8	3.3	0.10	2.3	0.94 – 5.63

Результаты детекции полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 показало у 117 больных с ОМЛ молодого возраста по распределению неблагоприятных генотипов установлено, что распределение гетерозиготного генотипа Pro/Arg составило 43.6%, а мутантного генотипа Arg/Arg – 16.2% соответственно. Это отличалось от показателей группы контроля, где наблюдается, что частота встречаемости генотипов Pro/Arg и Arg/Arg значительно увеличились в 1.5 и 2.2 раза у пациентов с ОМЛ молодого возраста ($p < 0.05$) (см. табл. 2).

Выводы

По этим результатам видно, что рассчитанный относительный шанс обнаружения гетерозиготного генотипа – Pro/Arg и неблагоприятного гомозиготного генотипа Arg/Arg генетического регулятора онкосупрессора опухолевого роста TP53 у больных с ОМЛ младше 60 лет составил: OR=1.9 при 95%CI:1.06–3.4 и OR=2.3 при 95%CI:0.94–5.63, что подтверждает наличие predisposing (1.9 и 2.3 раза) эффекта носительства этих генотипов к формированию ОМЛ у молодого возраста по отношению группе контроля (43.6% против 28.9% и 16.2% против 7.8% соответственно).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алланазарова Б.Р., Ассесорова Ю.Ю., Болтаева Ю.Ю. Модифицирование стандартного цитогенетического исследования для выявления хромосомных нарушений / Нововведения в лечении и профилактике заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии. – Ташкент 2013; 18-19.
2. Блау О.В. Мутации генов при острых миелоидных лейкозах. // Клиническая онкогематология. 2016; 9(3):245-56.
3. Гильмияров Э.М., Гильмиярова Ф.Н., Селезнева И.А., Свечникова М.В. и др. Способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к трансклутаминазе классов иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости. / Патент РФ № 2572696. 2016
4. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С. Возраст и кариотип — факторы риска у больных первичным острым миелоидным лейкозом. // Клиническая онкогематология. 2010; 3(4):359-65.
5. Amadou A, Waddington Achatz MI, Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. // Curr Opin Oncol. 2018; 30:23-29.
6. Burnatt G., Licínio M.A., Gaspar P.C., Ferreira A.S., Reis M.L., Moraes A.C.R.d., Sincero T.C.M., Santos-Silva M.C. Analysis of the presence of FLT3 gene mutation and association with prognostic factors in adult and pediatric acute leukemia patients. // Brazilian J. Pharmaceut. Sci. 2017;53(2).
7. Calderaro J, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. // J. Hepatol. 2017; 67:727–738.
8. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. // Cancer. 2016; 122:3821-3830
9. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. // Leukemia. 2019; 33(2):299–312.
10. Faber ZJ, Chen X, Gedman AL, et al. The genomic landscape of core-binding factor acute myeloid leukemias. // Nat Genet. 2016; 48:1551-1556.

Поступила 20.02.2024