



**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

**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. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (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

## ЗНАЧИМОСТЬ МУТАЦИИ ГЕНА PML-RARA В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

<sup>1</sup>Махсудов О.М., <sup>1</sup>Мусаашайхова Ш.М., <sup>2</sup>Бобоев К.Т., <sup>1</sup>Мусаашайхов Х.Т.

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

<sup>2</sup> 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

*В ходе исследования в качестве материала для молекулярно-генетического исследования было использована периферическая кровь 145 больных с ОМЛ, находившихся в лечении РСНПМЦ гематологии РУз. Молекулярно-генетические исследования выполнялись в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии РУз. Амплификацию участков ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием зондов TaqMan. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью стандартного пакета прикладных программ OpenEpi V.9.2.*

*Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, ДНК, мутация, генетический маркер PML-RARA, онкогематология.*

## ЎТКИР МИЕЛОИД ЛЕЙКОЗ ТАШХИСИДА PML-RARA ГЕНИ МУТАЦИЯСИНИНГ АҲАМИЯТИ

<sup>1</sup>Махсудов О.М., <sup>1</sup>Мусаашайхова Ш.М., <sup>2</sup>Бобоев К.Т., <sup>1</sup>Мусаашайхов Х.Т.

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

<sup>2</sup> 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

*Тадқиқот давомида молекуляр генетик тадқиқотлар учун материал сифатида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг РИГИАМТМ да даволанган ЎМЛ билан касалланган 145 беморнинг периферик қони ишлатилган. Молекуляр генетик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси РИГИАМТМ молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялар бўлимида олиб борилди. Молекуляр генетик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси РИГИАМТМ молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялар бўлимида олиб борилди. ДНК амплификацияси TaqMan зондлари ёрдамида Реал тайм полимераза занжири реакцияси (ПЦР) ёрдамида амалга оширилди. Натижаларни статистик қайта ишлаш standart OpenEpi V.9.2. дастурий таъминот тўплами ёрдамида амалга оширилди.*

*Калит сўзлар: ўткир миелоид лейкоз, ДНК, мутация, генетик marker PML-RARA, онкогематология.*

## THE SIGNIFICANCE OF THE MUTATION OF THE PML-RARA GENE IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

<sup>1</sup>Maxsudov O.M., <sup>1</sup>Musashaykhova Sh.M., <sup>2</sup>Boboev K.T., <sup>1</sup>Musashaykhov X.T.

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

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

## ✓ Resume

*In the course of the study, the peripheral blood of 145 patients with AML who were treated with of the RSNPMC of Hematology of the Republic of Uzbekistan was used as a material for molecular genetic research. Molecular genetic studies were carried out in the Department of Molecular Medicine and Cellular Technologies of the RSNPMC of Hematology of the Republic of Uzbekistan. Molecular genetic studies were carried out in the Department of Molecular Medicine and Cellular Technologies of the RSNPMC of Hematology of the Republic of Uzbekistan. Amplification of DNA sections was carried out using polymerase chain reaction (PCR) in real time using TaqMan probes. Statistical processing of the results was performed using the standard OpenEpi V.9.2 application software package.*

*Keywords: acute myeloid leukemia, DNA, mutation, genetic marker PML-RARA, oncohematology.*

## Актуальность

По мере изучения понятие ОМЛ постепенно расширяется. ОМЛ имеет широкий спектр патогенетических факторов [7,11].

Последние годы характеризуются фундаментальными изменениями в подходах к диагностике онкологических заболеваний крови [2,8,10].

К настоящему времени исследователями проделана большая работа по изучению часто и редко встречаемых генетических изменений, связанных с развитием и течением острых лейкозов [1,4,5]. Практически каждая современная публикация, касающаяся острого миелобластного или острого лимфобластного лейкоза содержит данные о том, насколько многолика и гетерогенна эта группа заболеваний и насколько трудно прогнозировать течение заболевания и ответ на терапию у каждого конкретного пациента [3]. Генетические изменения, ассоциированные с острыми лейкозами, и с гемобластомами в целом, чрезвычайно разнообразны, их характеристика все еще не закончена [6,9].

Таким образом, приведенные данные указывают на актуальность заявляемой работы, в которой будет проведена комплексная молекулярно-генетическая оценка функционального состояния генов, участвующих в патогенезе острого лейкоза без цитогенетических нарушений, так и с нарушениями.

**Цель исследования:** Изучить частоты встречаемости и значимости генетического маркера PML-RARA в патогенезе ОМЛ в зависимости от возраста.

## Материал и методы

В ходе исследования в качестве материала для молекулярно-генетического исследования было использована периферическая кровь 145 больных с ОМЛ, находившихся в лечении РСНПМЦ гематологии РУз. Молекулярно-генетические исследования выполнялись в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий РСНПМЦ гематологии РУз. Тестирование гена PML-RARA осуществляли на приборе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия), с использованием коммерческого тест-набора ООО «Синтол» (Россия). Амплификацию участков ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием зондов TaqMan. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью стандартного пакета прикладных программ OpenEpi V.9.2.

## Результат и обсуждение

Уровень гемоглобина и количество эритроцитов в группе больных пожилого и молодого возраста были примерно одинаковыми ( $71 \pm 4.3$  и  $2.23 \pm 0.1$ ,  $71.3 \pm 2.1$  и  $2.3 \pm 0.7$  соответственно), о чем свидетельствовали результаты статистического анализа, при котором значимость была равна 0.95 что соответствовало  $P > 0.05$ .

Вместе с тем количество лейкоцитов у больных в возрасте выше 60 лет было самым высоким ( $95.6 \pm 24.4$ ) по сравнению с пациентами молодого возраста ( $68.4 \pm 8.7$ ). Не смотря на это, различия уровня лейкоцитов между группами пожилого и молодого возраста было несущественным ( $p > 0.05$ ).

В ходе исследования в группе больных пожилого возраста у 14 из 28, т.е. у 50% наблюдался гиперлейкоцитоз, среднее значение которого было равно  $173.6 \pm 39.1$ . По данным наших исследований у больных молодого возраста в 39.3% случаях наблюдался гиперлейкоцитоз. У этих пациентов среднее количество белых кровяных клеток составило  $140.6 \pm 14.6$ , что в 1.2 раза меньше, чем у больных старше 60 лет соответственно. Не смотря на это, различия среднего значения гиперлейкоцитоза между исследуемыми группами не достигло до значимых величин ( $p > 0.05$ ).

Мутации в гене PML-RARA t (15, 17) (bcr1&bcr2) были обнаружены у 23 из 145 (15.9%) больных ОМЛ.

По нашим данным статистических обработок, мутация гена PML-RARA t (15, 17) (bcr1&bcr2) выявлен 28.6% больных старше 60 лет и 12.8% у молодых пациентов, при этом различия между сравниваемых групп был достоверным ( $p < 0.05$ ) (см. табл. 1).

Таблица 1

**Различия в частоте выявления мутации PML-RARA t (15, 17) (bcr1&bcr2) в группах пациентов молодого и пожилого возраста**

Фактор	Количество обследованных				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	ОМЛ >60		ОМЛ <60					
	n	%	n	%				
есть	8	28.6	15	12.8	4.2	p = 0.05	2.7	1.04 – 7.08
нет	20	71.4	102	87.2	4.2	p = 0.05	0.4	0.14 – 0.96

Из этого следует, что различия в частоте клональности соматической мутации гена PML-RARA t (15, 17) (bcr1&bcr2) у больных пожилого возраста на 2.7 раза достоверно выше по сравнению с больными молодого возраста (28.6% против 12.8% соответственно при  $\chi^2= 4.2$ ; p = 0.05; OR= 2.7; 95% CI:1.04-7.08).

В месте с этим данная мутация не было обнаружено у 71.4% больных пожилого и 87.2% пациентов молодого возраста (см. табл. 1).

В ходе исследования была продемонстрирована высокая частота встречаемости соматической мутаций PML-RARAt(15, 17) (bcr3) у пациентов старше 60 лет т.е. 35.7% случаях по сравнению молодыми больными, что встречаемость данной мутации было зарегистрирована у 25.6% соответственно.

Но не смотря на незначимую различию было обнаружено тенденции к значимости у больных пожилого возраста ( $\chi^2<3.84$ , p>0.05). Полученные результаты показали, что шанс обнаружения мутации гена PML-RARAt(15, 17) (bcr3) у пожилых больных 1.6 раза выше по сравнению молодыми пациентами (35.7% против 25.6% соответственно при  $\chi^2= 1.1$ ; p = 0.3; OR= 1.6; 95%CI:0.67-3.86).

#### Выводы

Данные исследования указывает на то, что мутации гена PML-RARA t (15, 17) (bcr1&bcr2) у больных пожилого возраста на 2.7 раза достоверно выше по сравнению с больными молодого возраста (при  $\chi^2= 4.2$ ; p = 0.05; OR= 2.7; 95% CI:1.04-7.08).

Однако, значимых различий между группами в частоте встречаемости мутации изучаемого гена PML-RARA t (15, 17) (bcr3) не было выявлено ( $\chi^2<3.84$ , p>0.05).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 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
- 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.
- Gupta N., Pawar R., Banerjee S, et al. Spectrum and immunophenotypic profile of acute leukemia: a tertiary center flow cytometry experience. // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019; 11:e2019017.
- Gutjahr JC, Bayer E, Yu X, Laufer JM, Hopner JP, Tesanovic S, et al. CD44 engagement enhances acute myeloid leukemia cell adhesion to the bone marrow microenvironment by increasing VLA-4 avidity. // *Haematologica*. 2020.
- Hartmann L, Dutta S, Opatz S, et al. ZBTB7A mutations in acute myeloid leukaemia with t(8;21) translocation. // *Nat Commun*. 2016; 7:11733.
- Liao D, Wang M, Liao Y, Li J, Niu T. A review of efficacy and safety of checkpoint inhibitor for the treatment of acute myeloid leukemia. // *Front Pharmacol*. 2019; 10:609.
- Mori M, Kaneko N, Ueno Y, et al. Gilteritinib, a FLT3/AXL inhibitor, shows antileukemic activity in mouse models of FLT3 mutated acute myeloid leukemia. // *Invest New Drugs*. 2017; 35:556- 565.
- Nakamura K., Smyth M.J. Targeting cancer-related inflammation in the era of immunotherapy. // *Immunol. Cell Biol*. 2017; 95:325–332. doi: 10.1038/icb.2016.126.
- Rose D, Haferlach T, Schnittger S, et al. Subtype-specific patterns of molecular mutations in acute myeloid leukemia. // *Leukemia*. 2017; 31:11-17.
- Sallman D.A., McLemore A.F., Aldrich A.L., Komrokji R.S., McGraw K.L., Dhawan A., Geyer S., Hou H.-A., Eksioglu E.A., Sullivan A., et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndromes and secondary AML confer an immunosuppressive phenotype. // *Blood*. 2020; 136:2812–2823.
- Zhao P, Ni M, Ma D, Fang Q, Venetoclax plus azacitidine and donor lymphocyte infusion in treating acute myeloid leukemia patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. // *Ann Hematology*. 2022 Jan; (1):119-130.

Поступила 20.02.2024