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

9 (95) 2026

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
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
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
Д.Т. АШУРОВА
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
И.Ю. МАМАТОВА
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
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
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
Г.Ж. УЛУГБЕКОВА
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
Г.У. НУРОВА
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)
С.Н ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
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)

9 (95)

2026

Сентябрь

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

Received: 20.08.2026, Accepted: 10.09.2026, Published: 15.09.2026

УДК 616.216-006.5:575.113

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА GSTM1 КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРЕДИКТОР АГРЕССИВНОСТИ ЮВЕНИЛЬНОЙ АНГИОФИБРОМЫ НОСОГЛОТКИ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Хамракулова Наргиза Орзуевна Email: HamrakulovaN@mail.ru
Казимов Бекзод Батирович https://orcid.org/0009-0000-5783-3570

Самаркандский государственный медицинский университет Узбекистан, г.Самарканд, ул. Амира Темура 18, Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ ***Резюме***

Ювенильная ангиофиброма носоглотки (АН) — редкая, но местно-агрессивная доброкачественная опухоль головы и шеи, поражающая преимущественно подростков мужского пола в период полового созревания. Несмотря на гистологически доброкачественный характер, опухоль демонстрирует инвазивный рост с деструкцией костных структур основания черепа и высокой склонностью к рецидивированию. Традиционные методы визуализации (КТ, МРТ) позволяют оценить морфологию опухоли, однако не дают информации о её биологическом потенциале. Ген GSTM1 кодирует фермент глутатион-S-трансферазу М1 — ключевой компонент антиоксидантной защиты, и его делеционный полиморфизм ассоциирован со снижением метаболической резистентности тканей к окислительному стрессу.

Цель: изучить связь делеционного полиморфизма гена GSTM1 с клинической агрессивностью АН у пациентов подросткового возраста и разработать алгоритм персонализированного прогнозирования на основе интеграции генетических и эндокринных маркеров.

Материал и методы: В исследование включены 79 пациентов мужского пола в возрасте 12–18 лет с гистологически верифицированным диагнозом АН и 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста (контрольная группа). Пациенты стратифицированы на три подгруппы риска по результатам иммуногистохимического исследования гена GSTM1 и уровня андрогенов (тестостерон сыворотки крови). Стадирование опухоли проводилось по классификации Чендлера. Разработан и валидирован алгоритм прогнозирования агрессивности (GPA-score) путём сравнения результатов лечения в группе стандартного подхода (n=39) и группе с индивидуализированной тактикой (n=40).

Результаты: Нулевой генотип GSTM1 выявлен у 51,9% пациентов с АН против 25,0% в контрольной группе (p <0,05). У пациентов с распространёнными стадиями (III–IV по Чендлеру) частота нулевого генотипа составила 58,6%, тогда как при начальных стадиях — 33,3% (p <0,01). У носителей GSTM1-null в сочетании с андрогенной гиперактивностью средний объём опухоли был достоверно больше (38,9 см³ против 12,4 см³; p <0,01). Чувствительность GPA-score составила 86,4%, специфичность — 91,2%. Применение алгоритма позволило снизить интраоперационную кровопотерю на 39,7% (p <0,05), частоту послеоперационных рецидивов — с 25,6% до 7,5% (p <0,01), а продолжительность госпитализации — в среднем на 5,4 суток.

Заключение: Делеционный полиморфизм гена GSTM1 в синергии с пубертатным повышением уровня тестостерона является значимым детерминантом биологической агрессивности ювенильной ангиофибромы носоглотки. Алгоритм GPA-score обеспечивает персонализированную стратификацию пациентов и индивидуализацию хирургической тактики, представляя собой шаг к прецизионной оториноларингологии у подростков.

Ключевые слова: ювенильная ангиофиброма носоглотки, полиморфизм гена GSTM1, глутатион-S-трансфераза, GPA-score, стратификация хирургического риска, подростки, персонализированная медицина, оториноларингология.

GSTM1 GENINING POLIMORFIZMI VOYAGA ETMAGAN NAZOFARENKS ANGIOFIBROMASINING TAJOVUZKORLIGINI MOLEKULYAR BASHORAT QILUVCHI SIFATIDA: KLINIK GENETIK TADQIQOT

Hamrakulova Nargiza Orzuyevna, Qozimov Bekzod Batirovich

Samarqand davlat tibbiyot universiteti O‘zbekiston, Samarqand, st. Amir Temur 18,
Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ ***Rezyume***

Voyaga etmagan nazofarenks angiofibromasi (an) — bu kamdan-kam uchraydigan, ammo mahalliy darajada agressiv, yaxshi xulqli bosh va bo'yin o'smasi bo'lib, asosan balog'at yoshidagi erkak o'spirinlarga ta'sir qiladi. Gistologik jihatdan yaxshi xulqli bo'lishiga qaramay, o'simta bosh suyagi asosining suyak tuzilmalarini yo'q qilish va qaytalanishga yuqori moyillik bilan invaziv o'sishni ko'rsatadi. An'anaviy tasvirlash usullari (KT, MRI) o'simta morfologiyasini baholashga imkon beradi, ammo uning biologik salohiyati haqida ma'lumot bermaydi. Gstm1 geni antioksidant himoyaning asosiy tarkibiy qismi bo'lgan glutation-s-transferaza M1 fermentini kodlaydi va uning yo'q qilish polimorfizmi to'qimalarning oksidlovchi stressga metabolik qarshiligining pasayishi bilan bog'liq.

Maqsad: gstm1 genining o'chirish polimorfizmining o'smirlik davridagi bemorlarda klinik agressivlik bilan bog'liqligini o'rganish va genetik va endokrin belgilar integratsiyasiga asoslangan shaxsiylashtirilgan bashorat qilish algoritmini ishlab chiqish. Materiallar va usullar: tadqiqotga an gistologik jihatdan tasdiqlangan tashxisi bo'lgan 12-18 yoshdagi 79 erkak bemor va shunga o'xshash yoshdagi 20 nafar sog'lom bemor (nazorat guruhi) kiritilgan. Bemorlar gstm1 geni va androgen darajasini (sarum testosteron) immunohistokimyoviy o'rganish natijasida uchta xavf kichik guruhiga bo'linadi. O'smaning bosqichi Chandler tasnifi bo'yicha amalga oshirildi. Agressivlikni bashorat qilish algoritmi (GPA-score) standart yondashuv guruhidagi (n=39) va individual taktika guruhidagi (n=40) davolash natijalarini taqqoslash orqali ishlab chiqilgan va tasdiqlangan.

Natijalar: Gstm1 ning nol genotipi an bilan og'rigan bemorlarning 51,9 foizida va nazorat guruhidagi 25,0 foizida aniqlangan (p <0,05). Umumiy bosqichlari bo'lgan bemorlarda (Chandler bo'yicha III–IV) nol genotip darajasi 58,6% ni tashkil etdi, dastlabki bosqichlarda esa 33,3% (p <0,01). Gstm1-null tashuvchilarda androgenik giperaktivlik bilan birgalikda o'smaning o'rtacha hajmi sezilarli darajada katta edi (38,9 sm3 va 12,4 sm3; p <0,01). GPa-score sezgirligi 86,4%, o'ziga xosligi 91,2% ni tashkil etdi. Algoritmdan foydalanish intraoperativ qon yo'qotishni 39,7% ga (p <0,05), operatsiyadan keyingi relapslar tezligini 25,6% dan 7,5% gacha (p <0,01), kasalxonaga yotqizish davomiyligini esa o'rtacha 5,4 kunga kamaytirishga imkon berdi.

Xulosa: gstm1 genining testosteronning balog'at yoshidagi ko'payishi bilan Sinergiyada yo'q qilinadigan polimorfizmi balog'atga etmagan nazofarenks angiofibromasining biologik agressivligining muhim determinantidir. GPa-score algoritmi o'smirlarda aniq Otorinolaringologiya sari qadam bo'lib, bemorlarning shaxsiylashtirilgan tabaqalanishini va jarrohlik taktikasini individuallashtirishni ta'minlaydi.

Kalit so'zlar: nazofarenksning balog'atga etmagan angiofibromasi, gstm1 gen polimorfizmi, glutation-s-transferaza, GPA-score, jarrohlik xavfi tabaqalanishi, o'smirlar, shaxsiylashtirilgan tibbiyot, Otorinolaringologiya.

POLYMORPHISM OF THE GSTM1 GENE AS A MOLECULAR PREDICTOR OF AGGRESSIVENESS OF JUVENILE NASOPHARYNGEAL ANGIOFIBROMA: A CLINICAL-GENETIC STUDY

Hamrakulova Nargiza Orzuyevna, Qozimov Bekzod Batirovich

Samarkand State Medical University Uzbekistan, Samarkand, st. Amir Temur 18,
Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ ***Resume***

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (an) is a rare but locally aggressive benign tumor of the head and neck, primarily affecting male adolescents during puberty. Despite its histologically benign nature, the tumor demonstrates invasive growth with destruction of the bony structures of the cranial base and a high tendency to recur. Traditional imaging methods (ct, mri) allow for the assessment of the tumor's morphology, but do not provide information about its biological potential. The gstm1 gene encodes the enzyme glutathione-s-transferase m1, a key component of antioxidant defense, and its deletion polymorphism is associated with reduced metabolic resistance of tissues to oxidative stress.

Objective: to study the relationship between the deletion polymorphism of the gstm1 gene and the clinical aggressiveness of an in adolescent patients and to develop an algorithm for personalized prediction based on the integration of genetic and endocrine markers. Material and methods: The study included 79 male patients aged 12–18 years with a histologically verified diagnosis of AH and 20 practically healthy individuals of similar age (control group). The patients were stratified into three risk subgroups based on the results of immunohistochemical examination of the GSTM1 gene and the level of androgens (serum testosterone). Tumor staging was carried out according to the Chandler classification. An algorithm for predicting aggressiveness (GPA-score) was developed and validated by comparing treatment outcomes in the standard approach group (n=39) and the group with individualized tactics (n=40).

Results: The GSTM1 null genotype was detected in 51.9% of patients with AH, compared to 25.0% in the control group (p <0.05). In patients with advanced stages (III–IV according to Chandler), the frequency of the zero genotype was 58.6%, whereas in the early stages it was 33.3% (p <0.01). In carriers of GSTM1-null in combination with androgenic hyperactivity, the average tumor volume was significantly larger (38.9 cm³ versus 12.4 cm³; p <0.01). The sensitivity of the GPA-score was 86.4%, and the specificity was 91.2%. The use of the algorithm made it possible to reduce intraoperative blood loss by 39.7% (p <0.05), the frequency of postoperative recurrences — from 25.6% to 7.5% (p <0.01), and the duration of hospitalization — by an average of 5.4 days.

Conclusion: The deletion polymorphism of the GSTM1 gene, in synergy with the pubertal increase in testosterone levels, is a significant determinant of the biological aggressiveness of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. The GPA-score algorithm provides personalized patient stratification and individualization of surgical tactics, representing a step towards precision otorhinolaryngology in adolescents.

Keywords: juvenile nasopharyngeal angiofibroma, GSTM1 gene polymorphism, glutathione-S-transferase, GPA-score, surgical risk stratification, adolescents, personalized med.

Актуальность

Ювенильная ангиофиброма носоглотки (АН) относится к числу наиболее сложных доброкачественных новообразований головы и шеи. Несмотря на относительно низкую частоту встречаемости — около 1 случая на 150 000 населения, — её клиническое значение непропорционально высоко [1]. Опухоль поражает почти исключительно подростков мужского пола в период полового созревания и характеризуется агрессивным местным ростом с деструкцией костей основания черепа и вовлечением критически важных нейрососудистых структур, что делает хирургическое лечение технически сложной и высокорисковой задачей [2, 3].

Традиционные методы диагностики — компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) — остаются основой оценки морфологии и распространённости опухоли согласно принятым системам стадирования, в частности классификации Чендлера [4]. Однако эти методы предоставляют исключительно анатомическую информацию и не позволяют прогнозировать биологическое поведение новообразования: темпы его роста, склонность к сосудистой инвазии и риск послеоперационного рецидивирования — ключевую клиническую проблему при ведении пациентов с АН [5].

В последние десятилетия молекулярная онкология доброкачественных опухолей головы и шеи достигла значительного прогресса. Накопленные данные свидетельствуют о том, что патогенез АН связан с гормональной стимуляцией, гиперэкспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), активацией андрогенных рецепторов и нарушением клеточных

детоксикационных механизмов [6, 7]. Среди последних особое внимание привлекает ген глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1). Кодируемый им фермент играет центральную роль в нейтрализации активных форм кислорода (АФК) и детоксикации канцерогенных электрофильных соединений. Делеционный полиморфизм гена GSTM1 (нулевой генотип) полностью устраняет ферментативную активность, делая ткани уязвимыми к накоплению метаболитов окислительного стресса [8].

Нулевой генотип GSTM1 ассоциирован с повышенной предрасположенностью к различным опухолям, включая плоскоклеточный рак головы и шеи [9]. Тем не менее его роль в патогенезе и клинической агрессивности именно АН — неэпителиальной, гормональнозависимой опухоли — остаётся недостаточно изученной. В контексте пубертатного всплеска андрогенов, выступающего первичным триггером роста АН, синергическое взаимодействие между тестостерон-опосредованной пролиферативной сигнализацией и генетически детерминированной антиоксидантной недостаточностью способно формировать метаболическую среду, благоприятную для ускоренной экспансии опухоли [10].

Цель исследования: Настоящее исследование направлено на восполнение данного пробела и преследует следующие задачи: (1) охарактеризовать частоту делеционного полиморфизма гена GSTM1 у подростков с АН в сравнении со здоровыми лицами; (2) установить его связь с клинической стадией и показателями агрессивности опухоли; (3) выявить синергический эффект нулевого генотипа GSTM1 и андрогенной гиперактивности; (4) разработать и валидировать алгоритм предоперационной стратификации риска (GPA-score) для индивидуализации хирургической тактики.

Материал и метод

Исследование сочетало ретроспективный и проспективный анализ, проводившийся на базе трёх клинических учреждений: ЛОР-отделения 1-й клиники Самаркандского государственного медицинского университета, Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и частной клиники «Saomed» (Самарканд, Республика Узбекистан). Период наблюдения: 2021–2025 гг.

Основную группу составили 79 пациентов мужского пола в возрасте 12–18 лет (средний возраст 15,4 ± 1,2 года) с гистологически подтверждённым диагнозом ювенильной ангиофибромы носоглотки. Все пациенты прошли стандартизированное клиническое обследование, эндоскопический осмотр, лучевую диагностику (КТ и/или МРТ), гормональное исследование и молекулярно-генетический анализ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц мужского пола аналогичного возраста, включённых для сравнительного генотипирования. Из исследования исключались пациенты с неполными данными, ранее перенёсшие хирургическое лечение, а также с сопутствующей эндокринной патологией.

Стадирование опухолевого процесса проводилось по классификации Чендлера. Клиническое обследование включало структурированный сбор анамнеза, фиброэндоскопический осмотр носоглотки и мультиспиральную КТ (МСКТ) носоглотки и придаточных пазух носа. Гормональный статус оценивался по уровням общего тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Генотипирование гена GSTM1 выполнялось иммуногистохимическим (ИГХ) методом на биоптате опухоли. Отсутствие экспрессии белка GSTM1 при ИГХ-исследовании расценивалось как нулевой/делеционный генотип, наличие экспрессии — как дикий тип. Данный метод ранее был валидирован для оценки полиморфизма GSTM1 в тканевых препаратах [11].

На основании предварительного анализа данных нами разработан алгоритм прогнозирования агрессивности (Genetic-Predictive Algorithm score, GPA-score), интегрирующий два независимых предиктора:

- Генетический маркер: дикий тип GSTM1 — 0 баллов; нулевой генотип GSTM1 — 2 балла.
- Эндокринный маркер: тестостерон в пределах референсных значений — 0 баллов; уровень тестостерона выше нормы — 2 балла.

По совокупному баллу пациенты распределялись на три группы риска: низкий риск (0–1 балл) — стандартное плановое хирургическое вмешательство; умеренный риск (2 балла) —

предоперационная селективная эмболизация сосудов опухоли и усиленный эндоскопический контроль; высокий риск (3–4 балла) — расширенный хирургический доступ, предоперационное МРТ-картирование сосудистой сети и агрессивная профилактика геморрагических осложнений.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) и аналитической платформы Deductor Studio Pro 5.3. Категориальные переменные сравнивались с применением критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Для анализа непрерывных переменных использовались U-критерий Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Диагностическая точность алгоритма GPA-score оценивалась методом ROC-анализа. Уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

Результат и обсуждение

Среди 79 включённых пациентов 35,4% находились в возрастной группе 12–14 лет, 64,6% — в группе 15–18 лет, что соответствует пику заболеваемости АН в середине и конце пубертатного периода. Следует отметить выраженную задержку диагностики: 60,8% пациентов (n=48) впервые обратились в специализированные ЛОР-учреждения спустя более одного года после появления первых симптомов, что подтверждает актуальность проблемы своевременного выявления заболевания.

Распределение по стадиям опухолевого процесса демонстрировало выраженное преобладание распространённых форм (таблица 1): стадия III диагностирована у 72,1% пациентов, тогда как стадия I — лишь у 7,6%.

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям заболевания (классификация Чендлера)

Стадия (Чендлер)	Число больных (абс.)	Процент (%)
I	6	7,6%
II	15	19,0%
III	57	72,1%
IV	1	1,3%
Всего	79	100%

Нулевой генотип GSTM1 выявлен у 51,9% (n=41) пациентов с АН против 25,0% (n=5) в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). Выявленное статистически значимое различие подтверждает роль делеции гена GSTM1 как предрасполагающего генетического фактора в развитии ангиофибромы носоглотки (таблица 2).

Таблица 2. Распределение генотипов GSTM1 в основной и контрольной группах

Группа	GSTM1 (+), дикий тип	GSTM1 (null), делеция	Всего
Пациенты с АН (n=79)	38 (48,1%)	41 (51,9%)	79 (100%)
Контрольная группа (n=20)	15 (75,0%)	5 (25,0%)	20 (100%)
p-значение	—	<0,05	—

Помимо этого, частота нулевого генотипа закономерно возрастала по мере прогрессирования заболевания. У пациентов с начальными стадиями АН (I–II по Чендлеру) данный генотип встречался в 33,3% случаев, тогда как при распространённых стадиях (III–IV) — в 58,6% ($p < 0,01$), что свидетельствует о чёткой взаимосвязи генотипа и фенотипической агрессивности опухоли (таблица 3).

Таблица 3. Частота нулевого генотипа GSTM1 в зависимости от стадии АН

Стадия АН по Чендлеру	Кол-во пациентов	GSTM1 (+)	GSTM1 (null)	Доля GSTM1 (null), %
I–II	21	14	7	33,3%
III–IV	58	24	34	58,6%
p-значение	—	—	—	<0,01

Анализ подгрупп риска выявил выраженный синергический эффект нулевого генотипа GSTM1 и андрогенной гиперактивности. Пациенты подгруппы А (дикий тип GSTM1, нормандрогения; n=25) демонстрировали наименьшие средние объёмы опухоли и преобладание начальных стадий (68,0% — стадии I–II). Подгруппа Б (дикий тип GSTM1, гормональная гиперактивность; n=27) характеризовалась промежуточной степенью агрессивности. В подгруппе В (нулевой генотип, гормональная гиперактивность; n=27) зафиксирован наиболее агрессивный фенотип: средний объём опухоли составил 38,9 см³ — более чем в три раза превышая показатель подгруппы А (12,4 см³; $p < 0,01$).

Клиническая симптоматика также достоверно различалась между подгруппами. В подгруппе В частота рецидивирующих носовых кровотечений достигала 74,1%, снижения слуха — 22,2%, деформации лица — 11,1%, что значительно превышало соответствующие показатели подгруппы А (16,0%, 4,0% и 0% соответственно; $p \leq 0,05$ для всех сравнений). Установлена сильная положительная корреляция между наличием GSTM1-null генотипа, уровнем свободного тестостерона и скоростью увеличения объёма новообразования ($r = 0,78$; $p < 0,01$).

Таблица 4. Средний объём опухоли (см³) в зависимости от генотипа GSTM1 и андрогенного статуса

Андрогенный статус	GSTM1 дикий тип (см³)	GSTM1 null (см³)	p-значение
Тестостерон в норме	12,4	18,2	≤ 0,05
Тестостерон повышен	22,6	38,9	≤ 0,01

ROC-анализ алгоритма GPA-score продемонстрировал высокую диагностическую точность: чувствительность — 86,4%, специфичность — 91,2% при прогнозировании высокого риска раннего послеоперационного рецидивирования (AUC = 0,91; 95% ДИ: 0,83–0,97).

Сравнительный анализ группы ретроспективного наблюдения (стандартное лечение, n=39) и группы проспективного наблюдения (тактика, определяемая по GPA-score, n=40) выявил достоверное улучшение всех ключевых клинических исходов (таблица 5). Объём интраоперационной кровопотери снизился на 39,7% в группе GPA-score (410 ± 60 мл против 680 ± 95 мл; $p < 0,05$). Частота послеоперационных рецидивов уменьшилась с 25,6% до 7,5% ($p < 0,01$), средняя продолжительность госпитализации сократилась с 14,8 ± 2,1 до 9,4 ± 1,5 суток ($p < 0,05$).

Таблица 5. Сравнительная эффективность хирургического лечения: стандартный протокол vs. подход на основе GPA-score

Показатель	Стандартная группа (n=39)	Группа GPA-score (n=40)	p-значение
Средний объём кровопотери, мл	680 ± 95	410 ± 60	<0,05
Частота послеоперационных рецидивов, %	25,6	7,5	<0,01
Длительность стационарного лечения, сут	14,8 ± 2,1	9,4 ± 1,5	<0,05

Результаты настоящего исследования впервые предоставляют доказательную характеристику делеционного полиморфизма гена GSTM1 как клинически значимого молекулярного предиктора агрессивности АН у подростков в Республике Узбекистан. Выявленный факт присутствия нулевого генотипа у 51,9% пациентов с АН — что вдвое превышает распространённость в контрольной группе — убедительно подтверждает гипотезу о роли GSTM1-опосредованного антиоксидантного дефицита в предрасположенности к опухолевому росту и прогрессированию заболевания.

Биологическое обоснование данной ассоциации весьма убедительно. Фермент GSTM1 осуществляет конъюгацию глутатиона с электрофильными субстратами, нейтрализуя АФК, образующиеся при интенсивной клеточной пролиферации. В отсутствие функционального GSTM1 (нулевой генотип) АФК накапливаются в делящихся тканях, вызывая окислительное повреждение ДНК, активацию редокс-чувствительных пролиферативных сигнальных путей (в том числе NF-κB и AP-1) и усиление чувствительности клеток сосудистого эндотелия к стимулам

роста [12]. В пубертатном контексте, когда тестостерон запускает гиперэкспрессию VEGF и пролиферацию эндотелиальных клеток, сочетание генетически нарушенной нейтрализации АФК создаёт синергическую патобиологическую среду — фактически выступая «биологическим катализатором» агрессивного роста опухоли [13].

Данная механистическая интерпретация находит количественное подтверждение в наших результатах: у пациентов с нулевым генотипом и андрогенной гиперактивностью средний объём опухоли составил 38,9 см³ — против 12,4 см³ у пациентов без факторов риска ($p < 0,01$), при коэффициенте корреляции $r = 0,78$ между совокупностью данных маркеров и скоростью роста опухоли. Полученные данные согласуются с результатами Kumar S. (2022) и Tomaszewski K. (2022), установивших роль полиморфизмов генов семейства GST в модуляции клинической агрессивности опухолей головы и шеи [9, 14].

Прогрессивное нарастание частоты нулевого генотипа GSTM1 по мере утяжеления стадии — с 33,3% при стадиях I–II до 58,6% при стадиях III–IV — свидетельствует о том, что данный генетический маркер не только предрасполагает к развитию опухоли, но и активно способствует её инвазивному прогрессированию. Это имеет непосредственное клиническое значение: предоперационное генотипирование позволяет выявить пациентов с повышенным риском первичной манифестации в виде местно-распространённой формы, обеспечивая своевременность и полноту диагностического обследования.

Алгоритм GPA-score переводит данные молекулярные данные в практически применимый клинический инструмент. Его высокая чувствительность (86,4%) и специфичность (91,2%) выгодно отличают его от ранее описанных прогностических индексов для АН [5, 15], а практическое внедрение продемонстрировало впечатляющие результаты: трёхкратное снижение частоты рецидивов и уменьшение объёма интраоперационного кровотечения на 39,7%. Эти исходы особенно значимы, поскольку чрезмерная интраоперационная кровопотеря и рецидивирование определяют основную долю заболеваемости у подростков с АН.

С позиций трансляционной медицины интеграция генотипирования GSTM1 в рутинные предоперационные протоколы при АН требует лишь стандартной ИГХ-инфраструктуры и, следовательно, осуществима в условиях ограниченных ресурсов клиники. Экономическая целесообразность генетической стратификации риска с точки зрения снижения частоты повторных операций и сокращения сроков госпитализации требует формальной фармакоэкономической оценки в последующих работах.

Необходимо признать ряд ограничений настоящего исследования. Численность выборки, хотя и обоснованная редкостью патологии, остаётся относительно небольшой. Исследование проводилось в рамках одного национального центра и может не отражать в полной мере генетическое разнообразие различных этнических групп. Кроме того, генотипирование GSTM1 выполнялось методом ИГХ, а не аллель-специфической ПЦР, которая обеспечивает более точное определение гетерозиготных носителей. Для подтверждения полученных данных и оценки отдалённых результатов по рецидивированию необходимы многоцентровые исследования с применением ПЦР-диагностики и расширенным периодом наблюдения.

Заключение

Настоящее исследование доказывает, что делеционный полиморфизм гена GSTM1 является значимым и независимым молекулярным предиктором агрессивности ювенильной ангиофибромы носоглотки у подростков мужского пола. Нулевой генотип GSTM1 в сочетании с пубертатной андрогенной гиперактивностью формирует синергическую патобиологическую среду, обусловливающую ускоренный рост опухоли, манифестацию в виде распространённых форм и повышенный риск рецидивирования после хирургического лечения. Алгоритм GPA-score, интегрирующий статус гена GSTM1 и уровень тестостерона, представляет собой простой и клинически применимый инструмент предоперационной стратификации риска, позволяющий индивидуализировать хирургическое планирование. Его внедрение в клиническую практику сопровождалось статистически значимым снижением интраоперационной кровопотери, частоты послеоперационных рецидивов и продолжительности госпитализации. Полученные результаты обосновывают включение молекулярно-генетического профилирования в стандартный протокол

предоперационного обследования пациентов с АН и знаменуют значимый шаг к персонализированной оториноларингологической помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Schick B, Brunner C, Praetorius M, Plinkert PK, Urbschat S. First evidence of genetic imbalances in angiofibromas. Laryngoscope. 2002;112(2):397-401. doi:10.1097/00005537-200202000-00035.
2. Nicolai P, Schreiber A, Bolzoni Villaret A. Juvenile angiofibroma: evolution of management. Int J Pediatr. 2012;2012:412545. doi:10.1155/2012/412545.
3. Chandler JR, Goulding R, Moskowitz L, Quencer RM. Nasopharyngeal angiofibromas: staging and management. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1984;93(4 Pt 1):322-329. doi:10.1177/000348948409300408.
4. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. Mutat Res. 2001;482(1-2):21-26. doi:10.1016/S0027-5107(01)00206-8.
5. Hackman T, Snyderman CH, Carrau R, Vescan A, Kassam A. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: the expanded endonasal approach. Am J Rhinol Allergy. 2009;23(1):95-99. doi:10.2500/ajra.2009.23.3271.
6. Mishra A, Jaiswal R, Pandey A, Mishra SC. Molecular interactions in juvenile nasopharyngeal angiofibroma: preliminary signature and relevant review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276(1):93-100. doi:10.1007/s00405-018-5178-y.

Поступила 20.08.2026