

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01. РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУСАШАЙХОВА ШАХНОЗА МАМИРБЕКОВНА

**ЎТКИР МИЕЛОИДЛИ ЛЕЙКОЗ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИ
ТАШХИСЛАШ, КЛИНИК КЕЧИШИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ ВА
ДАВОЛАШ МОНИТОРИНГИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК
МАРКЕРЛАРИ**

14.00.29–Гематология ва трансфузиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Андижон – 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Мусашайхова Шахноза Мамирбековна

Ўткир миелоидли лейкоз билан оғриган беморларни ташхислаш,
клиник кечишини башорат қилиш ва даволаш мониторингининг
молекуляр-биологик маркерлари..... 3

Мусашайхова Шахноза Мамирбековна

Молекулярно-биологические маркеры диагностики, прогнозирования
клинического течения и мониторинга лечения больных с острыми
миелоидными лейкозами..... 33

Musashaykhova Shakhnoza Mamirbekovna

Molecular biological markers of diagnosis, prediction of clinical course and
monitoring of treatment of patients with acute myeloid leukemia..... 61

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 65

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01. РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУСАШАЙХОВА ШАХНОЗА МАМИРБЕКОВНА

**ЎТКИР МИЕЛОИДЛИ ЛЕЙКОЗ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИ
ТАШХИСЛАШ, КЛИНИК КЕЧИШИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ ВА
ДАВОЛАШ МОНИТОРИНГИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК
МАРКЕРЛАРИ**

14.00.29–Гематология ва трансфузиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Андижон – 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.4.DSc/Tib967 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Бабаджагова Шоира Агзамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Гильдиева Маргарита Сабирона
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Қозон федерал университети
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашининг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси 1-уй. Тел/факс: (+99874) 223-94-50, e-mail: info@adti.uz)

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси 1-уй. Тел/факс: (+99874) 223-94-50.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

М.М. Мадазимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

М.Ф. Нишанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Б.Р Абдуллажанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бутун дунёда ўткир миелоид лейкоз (ЎМЛ) онкогематологик касалликлар орасида етакчи ўринлардан бирини эгаллайди, у ҳозирги кунгача ўз долзарблигини йўқотмаган ва меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида юқори ўлим ва ногиронликнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Америка саратон реестри маълумотларига кўра, ЎМЛ билан касалланиш ўртача йилига 100 минг аҳолига 3-5 кишини ташкил қилади ва 100 минг аҳоли бошига 12-13 кишига кўпаймоқда. Сўнгги ўн йилликларда ЎМЛ диагностикаси ва даволашда эришилган сезиларли ютуқларга қарамай, беморларнинг тахминан 46% терминал босқичига етмасдан, касалликнинг асоратлари туфайли вафот этмоқда. Ушбу маълумотлар ташвишли бўлиб, улар ЎМЛ нинг ташхислаш ва клиник кечишини башорат қилишни етарлича эмас эканлигини кўрсатади. Шу сабабли, юзага келиши мумкин бўлган асоратларни эрта аниқлаш, олдини олиш ва самарали даволаш замонавий тиббиётнинг энг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳон амалиётида сўнгги йилларда ЎМЛ ни эрта ташхислаш, клиник кечишини башорат қилиш, ва кимётерапиясининг самарадорлигини оширишга бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. “...ўткир миелоид лейкозларга оид нашр этилган деярли барча илмий мақолаларда ушбу касалликлар гуруҳи қанчалик хилма-хил ва гетероген эканлиги, касалликнинг кечиши ва ҳар бир беморда ўтказиладиган кимётерапиянинг самарадорлигини олдиндан айтиш қанчалик мураккаблиги ҳақида маълумотлар мавжуд.”¹ Илмий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, даволаш самарадорлигига бир қатор прогностик омиллар сезиларли таъсир кўрсатади, улар орасида беморларнинг ёши, касалликнинг дастлабки босқичидаги лейкоцитлар сони, ЎМЛ нинг иммунологик варианты, цитогенетик ва молекуляр биологик бузилишлар айниқса муҳимдир. Қон ва суяк кўмиги кўрсаткичлари морфологик ўзгаришларини эрта аниқлаш, шунингдек, организмдаги генетик (t (8;21), inv (16;9), NPM1, PML–RARA ва TP53) бузилишлар ва хромосома аберацияларини ўрганиш, ЎМЛ билан оғриган беморларга ишончли ташхис қўйиш, асоратларини ўз вақтида башорат қилиш ва кимётерапиянинг самарадорлигини аниқлашда алоҳида аҳамият касб этади.

Республикамизда тиббиёт соҳасини ривожлантиришга, шунингдек, тиббиёт тизимининг жаҳон стандартлари талабларига мувофиқлигини таъминлашга, хусусан, онкогематологик патологиялар асоратларини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга катта эътибор қаратилмоқда. «...Мамлакатимизда тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва қулайлигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, патронаж хизматларини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш...»² каби

¹ 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

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» Фармони.

вазифаларни хал этиш касалликнинг асоратларидан ногиронлик ва ўлимни сезиларли даражада камайтириши, ЎМЛ ни эрта ва ишончли ташхислаш ва профилактикасида замонавий молекуляр - генетик тадқиқот усулларидан фойдаланиш самарадорлигини ошириш орқали аҳолининг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Ўткир миелоид лейкозларни эрта ташхислаш, клиник кечишини башорат қилиш ва даволаш усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, St. Jude Children's Research Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Medical College of Wisconsin, Medical Sciences Institute, Blood Center of Wisconsin, University of Florida, Harvard Medical School, University of Vermont, Burlington (SJCRH, DFCI, CCG, POG) (АҚШ), Charite University Hospital – Berlin, Institute of Child Health, London, UK, Rigshospitalet, Denmark (BFM, COALL, AIEOP, DCLSG, UKALL, NOPHO) (Европа), Дмитрий Рогачев номидаги болалар гематологияси, онкологияси ва иммунологияси Миллий тиббий тадқиқот маркази (Россия Федерацияси), Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган гематология илмий - амалий тиббиёт маркази, Тошкент тиббиёт академияси, Андижон давлат тиббиёт институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Ўткир миелоид лейкоз ва у билан боғлиқ асоратларнинг асосий патогенетик механизмларини, клиник хусусиятларини, даволаш ва профилактикасини аниқлашга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида бир қатор қуйидаги илмий натижалар олинган, жумладан: SJCRH (АҚШ) тадқиқотига кўра, эрта интенсивлаштиришнинг самарадорлиги исботланган, барча беморларда нурланишни четлаб ўтиш эҳтимоли кўрсатилган. POG (АҚШ) томонидан олиб борилган тадқиқотлар болалардаги барча терапиянинг асоси узок муддатли антиметаболит терапияси, узок

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.stjude.org; www.dana-farber.org; www.mcw.edu; www.ufl.edu; www.hms.harvard.edu; www.uvm.edu; www.charite.de; www.ucl.ac.uk; www.rigshospitalet.dk; www.fnkc.ru сайтлар асосида ишлаб чи.илган.

муддатли L–аспарагиназа терапиясининг қўшилиши ЎЛ билан оғриган беморларда касаллик оқибатини яхшилашга олиб келишини кўрсатган. Шу билан бирга CCG (Голландиялик болалар онкологияси гуруҳи) ҳамда UKALL (ЎЛ ни даволаш бўйича британиялик гуруҳ) нейрелейкемияда даволашдаги янги усулларни жорий этган.

Ҳозирги вақтда бутун дунё бўйлаб илмий тадқиқотларнинг устивор йўналишларидан бири ЎМЛ ни ишончли ташхислаш ва рецидив ривожланиш хавфини башорат қилиш, шунингдек, ушбу тоифадаги беморларда кимётерапияга резистентлик муаммоларини ҳал қилишдир. Терапевтик ва профилактика чораларини янада самарали амалга ошириш учун ЎМЛ ни ташхислаш ва клиник кечишини, шунингдек, кимётерапияга резистентлик ривожланишини башорат қилиш усуллари самарадорлигини янада ошириш бўйича ишлар олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунё миқёсида, ЎМЛ нинг узоқ йиллик тадқиқотига қарамай, айниқса ташхислаш нуқтаи назаридан кўплаб масалалар ҳали ҳам аниқ ўрганилмаган (Duployez N., 2016). Бугунги кунга келиб, ЎМЛ ривожланишида бир қатор генлар ва хромосома бузилишларининг патогенетик ролини чуқур ўрганишга бағишланган илмий ишлар пайдо бўла бошлади. Аммо, шунга қарамай, ЎМЛ нинг ташхислаш ва клиник кечишини башорат қилишнинг ишончли мезонлари ҳали ҳам тўлиқ аниқланмаган. Шу муносабат билан, беморларда ЎМЛ ни ташхислаш ва ривожланиш хавфини ўз вақтида аниқлашнинг ишончлилигини ошириш учун турли хил молекуляр-генетик ва хромосома бузилишларининг ролини ўрганиш мақсадида янада кенг қамровли тадқиқотлар олиб боришни талаб қилади.

МДХ мамлакатларида ЎМЛ ни эрта ташхислаш ва клиник кечишини башорат қилиш бўйича кўплаб тадқиқотлар ўтказилган, шунингдек даволаш ва олдини олиш бўйича янгиланган тавсиялар киритилган. Ўткир миелоид лейкозлар прогнозининг цитогенетик ва молекуляр-генетик омиллари ўрганилган (Мисюрин А. В., 2017). Цитогенетик текширув натижаларининг маълумотлилиқ даражаси бошқа кўрсаткичларга қараганда анча юқорилиги ва касалликнинг оқибати билан бевосита боғлиқлиги ўрганилган (Kiyoi H., 2015). Ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда минимал қолдиқ касаллик қийматига «7+3» vs «FLARIDA» консолидация курсларининг интенсивлиги таъсири баҳоланган (Лобанова Т.И., 2018). Болаларда ва катта ёшдагиларда ўткир лейкоз кечиш оғирлиги, ўтказилаётган кимётерапияга жавоби, ҳар хил асоратларнинг қўшилиши, клиник кўриниши, касалликни ремиссиясиз кечиши каби хусусиятлар айнан FLT-3 гени мутацияси ва хромосомалар абберрацияси даражасига боғлиқ эканлиги ўрганилган (Ю.С. Коркин, 2022).

Ўзбекистонда онкогематологик касалликларни ташхислаш, эрта аниқлаш, даволаш ва олдини олиш масалаларига катта эътибор қаратилмоқда. Мамлакатимизда сўнгги ўн йил ичида Ўзбекистонда ўткир лимфобластик лейкоз билан касалланишни ўрганган Ж.Д. Хужахметов (2009й) каби мутахассисларнинг ишлари мавжуд. Ўткир миелоид лейкозларда FLT–3 мутациясининг роли аниқланган (Раджабова А.М., 2019й ва Эгамова С.К., 2022й). Хромосома аномалияларини аниқлаш учун стандарт цитогенетик

тадқиқотлар ўтказилган (Алланазарова Б.Р., 2013). Ўзбекистонда қон тизими касалликлари диагностикасига молекуляр-биологик усуллар ҳам киритилган (Каримов Х. Я., 2013).

Шу билан бирга, адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, ушбу тадқиқотларда ЎМЛ ни эрта ташхиллаш, клиник кечишини башорат қилиш ва даволаш мониторингида баъзи бир генетик драйвер соматик мутацияларнинг таъсирини ва уларнинг эпигенетик регулятор TP53 онкосупрессори билан, шунингдек, хромосома аномалиялари билан боғлиқлигини батафсил ўрганилмаган. Шу муносабат билан Ўзбекистонда замонавий гематологиянинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланган ЎМЛ патогенезини ўрганишга қаратилган кенг қамровли клиник ва цитогенетик, шунингдек, молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш долзарб масала бўлиб ҳисобланади ва бу катта илмий ва амалий аҳамиятга эга.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №012000273 сонли «Ўзбекистоннинг турли ҳудудларида сурункали ноинфекцион касалликларни эрта ташхиллаш, даволаш ва профилактика қилишнинг илғор инновацион технологияларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида амалга оширилган (2020 – 2024 йй).

Тадқиқотнинг мақсади ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда драйвер соматик ген ҳамда хромосомада мутацион ўзгаришлари частотасини ўрганиш ва уларни эрта ташхис қўйишдаги ролини, клиник кечишини башоратлаш, шунингдек касалликни даволаш самарадорлигини назорат қилишни баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда клиник-морфологик текширувлар ўтказиш;

ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда хромосома абберацияларини ва унинг драйвер соматик мутациялари билан алоқасини ўрганиш;

t(8;21), inv(16;9), NPM1, PML–RARA драйвер–соматик мутацияларининг тарқалиш частотасини аниқлаш ҳамда уларнинг ўткир миелоид лейкозни эрта ташхиллаш, клиник кечишини башоратлашдаги, шунингдек, касалликни даволаш самарадорлигини назорат қилишдаги ролини баҳолаш;

ўткир миелоид лейкозни ривожланиши ва клиник кечишида ўсманинг усиши супрессори TP53 эпигенетик регуляторининг аҳамиятини баҳолаш;

ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда драйвер–соматик мутацияларнинг онкосупрессор TP53 эпигенетик регуляторининг мутациялари билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

ЎМЛ нинг ташхиллаш мезонларини такомиллаштириш ва ривожланиш хавфини, ҳамда клиник кечишини башорат қилиш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида 235 нафар шахслар олинган. Улардан 2 та кичик гуруҳ тузилган: асосий гуруҳни ташкил этган ЎМЛ билан хасталанган 145 нафар бемор, ҳамда, назорат гуруҳига киритилган, текшириш вақтида ва

анамнезида ЎМЛ нинг клиник кўринишисиз, ўзида ва яқин қариндошларида онкогематологик касалликлари бўлмаган 90 нафар «шартли-соғлом» шахслар олинган.

Тадқиқот предмети сифатида умумий клиник тадқиқотлар учун қон зардобси, шунингдек, генетик тадқиқотлар учун периферик қон ва суяк кўмиги пунктати олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда ЎМЛ нинг диагностика стандартлари, клиник-гематологик, цитогенетик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ЎМЛ М3 морфологик тури билан оғриган беморларда PML-RARA мутациясининг учраш частотаси t (8;21), inv (16;9) ва NPM1 генетик маркерлари мутациялари билан солиштирганда сезиларли даражада юқори эканлиги кўрсатилган;

NPM1 мутациясининг тарқалиш даражаси хромосома бузилишлари мавжуд бўлган беморларга нисбатан нормал кариотипли беморларда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланган;

PML-RARA мутацияси мавжуд бўлганда тўлиқ ремиссиянинг ривожланиши мутациясиз беморларга қараганда сезиларли даражада 12.4 баравар юқори бўлганлиги кўрсатилган;

TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг Arg/Arg ноқулай генотиби ўткир миелоид лейкоз ривожланиш хавфини ошириши ва асосий патологиянинг ноқулай кечишини кўрсатиши, рецидив ривожланишига, шунингдек, кимётерапияга резистентликка олиб келиши асосланган;

TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг ноқулай Arg/Arg генотиби ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда t (8;21) ва PML-RARA мутацияларини аниқлаш имкониятини баҳолаш учун мустақил маркер сифатида юқори прогностик самарадорликка эга эканлиги кўрсатилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг ва драйвер соматик мутациялар ўртасидаги богликлик t (8;21) ва PML-RARA мутацияларини эрта аниқлаш, шунингдек, ЎМЛ мавжуд беморларда дори воситаларини ўз вақтида коррекция қилиш ва танлаш имконини берган;

ЎМЛ ривожланишида муҳим роль ўйнайдиган хромосома бузилишлари пайдо бўлишида t (8;21) ва PML-RARA драйвер соматик мутацияларининг ахамияти асосланган;

ЎМЛ билан оғриган беморларда касалликни клиник кечишини эрта башорат қилиш ва узига хослигини, шунингдек, терапевтик муолажаларнинг самарадорлигини аниқлаш учун t (8;21) ва PML-RARA генетик маркерларини текшириш ва таҳлил қилиш зарурати исботланган;

Ишончли ташхис қўйиш ва ЎМЛ ни клиник кечишини эрта башорат қилиш ушбу патологияларни ва уларнинг асоратларини даволаш учун катта моддий харажатлардан қочиш, мақсадли терапевтик ва профилактика чораларини ўтказиш имконини бериши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги қўлланилган замонавий

назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, клиник материаллар ва кузатувлар сонининг етарлиги, тадқиқотда фойдаланилган замонавий, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, молекуляр-генетик ва статистик усуллар қўлланилгани, ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти драйвер соматик ген ва хромосома мутацион ўзгаришларининг ўткир миелоид лейкозни даволаш самарадорлигини кузатишга, шунингдек, эрта ташхис қўйиш, клиник кечишининг башоратлашдаги ролини баҳолашга салмоқли ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишончли ташхис қўйиш ва ЎМЛ ривожланишига ирсий мойилликни эрта аниқлаш, унинг клиник кечишини башорат қилиш, ҳамда терапевтик ва профилактика чораларини янада самарали амалга оширишдан иборат эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўткир миелоидли лейкоз билан оғриган беморларни ташхислаш, клиник кечишини башорат қилиш ва даволаш мониторингининг молекуляр-биологик маркерлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: ЎМЛ М3 морфологик тури билан оғриган беморларда, PML-RARA мутасиясининг учираш частотаси t (8;21), inv (16;9) ва NPM1 генетик маркерлари мутасиялари билан солиштирганда сезиларли даражада юқори эканлиги кўрсатилганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 29 февралда бi-12u-сон билан тасдиқланган «Ўткир миелоид лейкоз патогенезида хромосома абберацияларининг роли» номли услубий тавсиянома ҳамда 2024 йил 29 февралда бi-13u-сон билан тасдиқланган «Ўткир миелоид лейкоз ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омилларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси бўйича 2024-йил 4-мартдаги 33-сон, Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2024-йил 11-мартдаги 24-сон ҳамда Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 2024-йил 18-мартдаги 19-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 июндаги 01/21-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ўткир миелоид лейкоз М3 турини аниқлаш учун PML-RARA генетик маркерини ўрганиш ушбу турдаги беморларни диагностика сифатини яхшилайти, бу эса даволаш муолажаларини ўз вақтида мақсадли равишда амалга оширишга шунингдек, ушбу тоифадаги беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилаш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: Ўткир миелоид лейкоз морфологик турларини тўғри ташхислаш ва касалликни эрта аниқлаш учун қўшимча лаборатор-инструментал текширувлар талаб қилинмайди, қўшимча текширувлар учун вақт ва моддий харажатларни камайтириш орқали тежаш имконини беради;

иккинчи илмий янгилик: NPM1 мутасиясининг тарқалиш даражаси хромосома бузилишлари мавжуд беморларга нисбатан нормал кариотипли беморларда сезиларли даражада юқори эканлигини аниқланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 29 февралда 6i-12u-сон билан тасдиқланган «Ўткир миелоид лейкоз патогенезида хромосома абберрацияларининг роли» номли услубий тавсиянома хамда 2024 йил 29 февралда 6i-13u-сон билан тасдиқланган «Ўткир миелоид лейкоз ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омилларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси бўйича 2024-йил 4-мартдаги 33-сон, Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2024-йил 11-мартдаги 24-сон хамда Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 2024-йил 18-мартдаги 19-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 июндаги 01/21-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ўткир миелоид лейкоз учун хавф омилларини эрта аниқлаш, зарур профилактика чораларини кўриш ва даволанишни индивидуал тарзда тузиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: NPM1 мутацияси ва цитогенетик текширувлар ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш касалликни тўғри ташхислаш ва клиник кечишини башорат қилиш учун янада малакали, ишончли ёндашувни таъминлайди ва даволаш хамда профилактика чоралари самарадорлигини ошириш имконини беради;

учинчи илмий янгилик: PML–RARA мутасияси мавжуд бўлганда, тўлиқ ремиссиянинг ривожланиши мутасиясиз беморларга қараганда сезиларли даражада 12.4 баравар юқори бўлганлиги кўрсатилганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 29 февралда 6i-12u-сон билан тасдиқланган «Ўткир миелоид лейкоз патогенезида хромосома абберрацияларининг роли» номли услубий тавсиянома хамда 2024 йил 29 февралда 6i-13u-сон билан тасдиқланган «Ўткир миелоид лейкоз ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омилларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси бўйича 2024-йил 4-мартдаги 33-сон, Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2024-йил 11-мартдаги 24-сон хамда Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 2024-йил 18-мартдаги 19-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 июндаги 01/21-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ишлаб чиқилган усулнинг жорий этилиши ўткир миелоид лейкоз ва унинг салбий оқибатларини эрта башорат қилиш, ногиронликни камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: Ўткир миелоид лейкоз ҳасталиги бўлган беморларда PML–RARA мутасиясини ўрганиш ва касаллика ишончли ташхис қўйиш ва клиник кечишини эрта башорат қилиш орқали беморларнинг бир кунда шифохонада ётиши учун ўрин кунлар сонини 105000 сўмга иқтисод қилиш ва беморларнинг шифохонада бўлиш вақтини эса 2-3 кунга камайтириш имконини

беради;

тўртинчи илмий янгилик: TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг Arg/Arg ноқулай генотиби ўткир миелоид лейкоз ривожланиш хавфини ошириши ва асосий патологиянинг ноқулай кечишини кўрсатиши, рецидив ривожланишига, шунингдек, кимётерапияга резистентликка олиб келиши асосланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 29 февралда бi-12u-сон билан тасдиқланган «Ўткир миелоид лейкоз патогенезида хромосома абберрацияларининг роли» номли услубий тавсиянома ҳамда 2024 йил 29 февралда бi-13u-сон билан тасдиқланган «Ўткир миелоид лейкоз ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омилларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси бўйича 2024-йил 4-мартдаги 33-сон, Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2024-йил 11-мартдаги 24-сон ҳамда Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 2024-йил 18-мартдаги 19-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 июндаги 01/21-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ЎМЛ ривожланиш хавфини ва клиник кечишини эрта башорат қилиш ушбу патологияларни, шунингдек уларнинг асоратларини даволаш учун катта моддий харажатлардан қочиш, мақсадли терапевтик ва профилактика чораларини ўтказиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: молекуляр-генетик тадқиқотлардан фойдаланиш орқали ўткир миелоид лейкознинг ривожланиш хавфини ва клиник кечишини эрта башорат қилиш, ихтисослаштирилган муассасаларда ушбу касалликнинг диагностикаси, мониторинги ва даволашга сарфланадиган маблағларни сезиларли даражада камайтириш имконини беради;

бешинчи илмий янгилик: TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг ноқулай Arg/Arg генотиби ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда t (8;21) ва PML-RARA мутацияларини аниқлаш имкониятини баҳолаш учун мустақил маркер сифатида юқори прогностик самарадорликка эга эканлиги кўрсатилганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 29 февралда бi-12u-сон билан тасдиқланган «Ўткир миелоид лейкоз патогенезида хромосома абберрацияларининг роли» номли услубий тавсиянома ҳамда 2024 йил 29 февралда бi-13u-сон билан тасдиқланган «Ўткир миелоид лейкоз ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омилларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси бўйича 2024-йил 4-мартдаги 33-сон, Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2024-йил 11-мартдаги 24-сон ҳамда Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 2024-йил 18-мартдаги 19-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 июндаги 01/21-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг ва драйвер соматик мутациялар ўртасидаги боғлиқлик t (8;21) ва PML-RARA мутацияларини эрта аниқлаш, шунингдек ўткир миелоид

лейкоз мавжуд беморларга дори воситаларини ўз вақтида коррекция қилиш ва танлаш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда t (8;21) ва PML-RARA мутацияларини ривожланишидаги ролини исботлаш уларни ўз вақтида таҳлил қилиш ва аниқлаш учун оптимал тизимни ишлаб чиқишга имкон беради. Ушбу тизим ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларни даволаш билан боғлиқ харажатларни сезиларли даражада қисқартириш ва ногиронлик ҳолатларини камайтириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 177 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган бўлиб, унинг объекти ва предмети кўрсатилган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги асослаб берилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилинганлиги баён қилинган, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ўткир миелоид лейкоз ривожланиши ва диагностикасининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил шарҳлари келтирилган. Ўткир миелоид лейкознинг патогенези таҳлил қилинган, ўткир миелоид лейкоз ривожланишининг клиник-морфологик, цитогенетик ва молекуляр-генетик механизмлари тўғрисида замонавий қарашлар баён қилинган ҳамда ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки тушунтиришни талаб қиладиган жиҳатлари кўрсатиб берилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ушбу тадқиқотда фойдаланилган тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифи келтирилган. Тадқиқотга 235 нафар шахслар олинган. Улардан ушбу тадқиқотга қўшилиш ва қўшилмаслик мезонларига мувофиқ танланган 2 та кичик гуруҳ шакллантирилган: 1 гуруҳ – Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт марказига текшириш

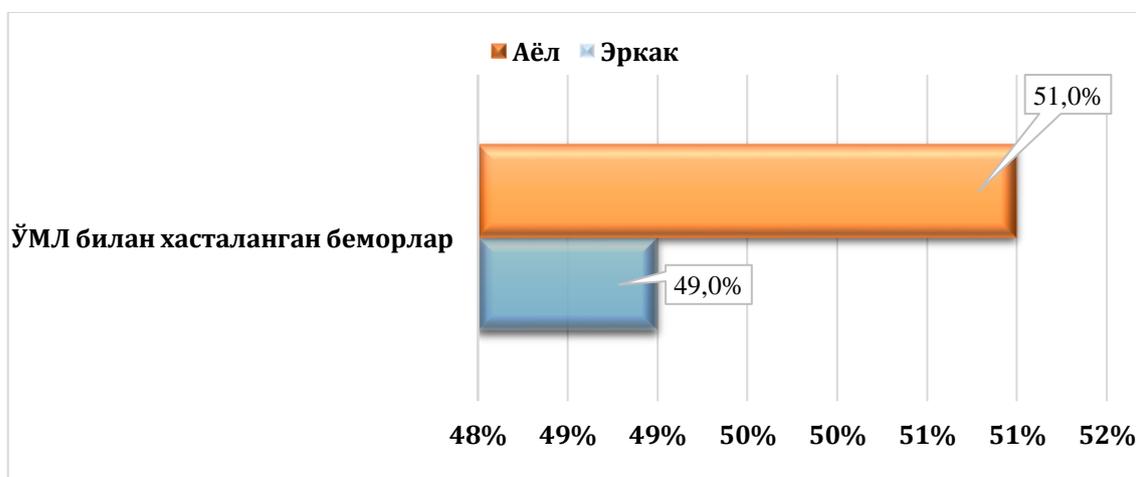
ва сўнгра даволаниш мақсадида мурожаат қилган 145 нафар бирламчи ташхисланган ЎМЛ билан хасталанган беморлар; 2-гуруҳ-таққослаш гуруҳини текширув вақтида ва анамнезида юқоридаги патологияларнинг клиник белгилари кузатилмаган, шунингдек, ўзида ва яқин қариндошларида гемобластозлар мавжуд бўлмаган 90 нафар «шартли равишда соғлом» шахсларни ўз ичига олган касалхона беморлари, жинси ва ёши бўйича асосий гуруҳ билан таққосланадиган кўнгиллилар ташкил этди. Назорат намунаси учун материал сифатида мустақил равишда ажратилган ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг ДНК банкида сақланадиган геномик ДНК препаратлари ишлатилган.

Асосий ва назорат гуруҳларидаги барча тадқиқотлар 18 ёшдан катта бўлган беморларда ва беморнинг тадқиқотга розилигини олган ҳолда амалга оширилди.

Асосий гуруҳдаги 145 нафар беморларнинг 71–49.0% ни эркеклар, 74–51.0% ни аёллар ташкил этди (1-расм).

ЎМЛ билан оғриган беморлар гуруҳининг нисбатан кўп қисми 18-44 ёшни ташкил қилган 145/78 (53.8%) беморлардан иборат булган.

Ўрта ёшдаги ЎМЛ билан оғриган беморлар асосий гуруҳда 26.9% ни (145/39) ва кекса ёшдаги беморлар 17.9% ни (145/26) ташкил этди. Энг кам касалланиш 70-90 ёшли гуруҳда бўлиб, бу 1.4% ни ташкил этди, бундан ташқари, узоқ умр кўрувчилар аниқланмаган.



1-расм. Беморларни жинсига кўра тақсимланиши.

Асосий гуруҳда беморларнинг ўртача ёши 44.6 ± 1.2 ёшни ташкил этди.

Хусусан, эркек жинсли беморларни ўртача ёши 47.2 ± 1.9 , аёл жинсли беморларда 42.2 ± 1.5 ёшни ташкил этди. Назорат гуруҳидаги соғлом шахсларнинг ўртача ёши 48.3 ± 1.7 бўлди. Ёши ва жинсий таркибга кўра ўрганилаётган ва назорат гуруҳлари бир-бирига яқин.

Тадқиқотнинг биринчи босқичида барча беморлар тўлиқ анамнез йиғиш ва умумий клиник текширувдан ўтдилар. Унда беморларни текшириш, касалликни клиник кечишини аниқлаш, клиник қон текшируви

маълумотларини тахлили, шунингдек миелограмма натижалари жамланган.

Тадқиқотимизнинг иккинчи босқичида драйвер-соматик мутацияларнинг роли баҳоланди ва тадқиқот мақсадларига мувофиқ ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда стандарт цитогенетик текширув (СЦТ) ёрдамида кариотип таҳлилини ўтказдик.

Ушбу ишнинг учинчи босқичида TP53 ўсма ўсиш супрессорининг эпигенетик регуляторининг полиморф маркерининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар ўрганилди ва ўрганилаётган детерминант геннинг прогностик самарадорлиги ҳисоблаб чиқилди.

Шу билан бирга, TP53 ўсма ўсиш онкосупрессорининг мутацион спектри беморларнинг ёшига қараб ўрганилди ва уларнинг ўсма клонини шакллантириш ва ЎМЛ ривожланишидаги аҳамияти баҳоланди.

Хулоса қилиб, ўтказилган тадқиқот натижалари умумлаштирилди ва талқин қилинди. Шунга асосланиб, энг муҳим клиник ва лаборатор маълумотлари аниқланди, ЎМЛ прогнозининг ишончлилиги ва касалликнинг кечишига таъсир қилувчи асосий статистик аҳамиятга эга генетик белгилар аниқланди.

Стандарт цитогенетик ва молекуляр-генетик текширувлар Ўзбекистон Республикаси ССВ РИГИАМ нинг молекуляр тиббиёт ва хужайравий технологиялар ҳамда тиббий генетика лабораторияси бўлимларида олиб борилди. Тадқиқ қилинаётган генларнинг мутациялари ва полиморфизмларининг учраш таксимоти таҳлили «case-control» (ҳолат-назорат, икки намунани таққослаш) шакли туридаги моделдан фойдаланиш орқали амалга оширилди. ПЗР (полимераз занжирли реакция) таҳлиллари Applied Biosystems 2720 (АҚШ) ва CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN, Германия) ва Rotor Gene Q (QUAGEN, Германия) термоциклерлари ёрдамида амплификация дастурларига мувофиқ амалга оширилди. Беморлардан қон олишда ЭДТА си бор Vacutainer Becton Dickinson International (АҚШ) стандарт вакуум-пробиркаларидан фойдаланилди.

Олинган тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш Stat Soft Statistica 10.0 (АҚШ) стандарт дастур тўплами ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг **«Ўткир миелоид лейкознинг клиник-лаборатор хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида шифохонага ётқизилган беморларда асосий клиник-лаборатор кўрсаткичларини ўрганиш натижаларига баҳо берилган.

Барча беморлар умумий клиник текширувдан ўтдилар, унга беморларни кўздан кечириш, касалликни клиник кўринишларини аниқлаш, клиник қон тахлили маълумотларини, шунингдек, миелограмма натижаларини тахлили кирган. Сунгра, беморларда касалликнинг хусусиятлари баҳоланди.

Беморларда ЎМЛ нинг клиник кўринишларини ўрганиш давомида анемия синдроми (145 бемордан 108 таси) 74.5% ҳолларда аниқланди, бу бошқа кўринишларга қараганда нисбатан кенг тарқалган. Анемия синдроми бош айланиши (69.0%), холсизлик (93,1%) ва хансираш (37,2%) билан намоён бўлди.

Бундан ташкари бўғимлар оғриғи (62.1%), лимфаденопатия (31%), гепатоспленомегалия (9.0%), кўнгил айнаши ва қайт қилиш (42.1%), иштаҳанинг пасайиши (47.6%), стоматит (2.8%) учраши ҳам хос булди. 145 бемордан 66 тасида тана ҳароратининг кўтарилиши кузатилди, бу ўМЛ билан текширилган беморларнинг умумий сонининг 45.5% ни ташкил этди. Тана ҳарорати 54.5% ҳолларда нормал қийматлардан ошмади. ўМЛ билан оғриган беморларда 6.2% ҳолларда ўсма интоксикацияси кузатилган.

Шу билан бирга, ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда асосий гематологик кўрсаткичларни кўриб чиқишда қуйидаги маълумотлар олинган: ўМЛ билан касалланган 145 беморнинг қонида гемоглобиннинг ўртача қиймати 71.2 ± 1.9 г/л, эритроцитлар сони $2.3 \pm 0.06 \times 10^{12}$ /л ва мос равишда лейкоцитлар – $73.6 \pm 8.4 \times 10^9$ /л бўлди. Лейкоцитлар диапазони анча кенг ва 1.32 дан 446×10^9 /л гача эди. Статистик маълумотлар шуни кўрсатдики, 60/145 (41.4%) беморларда гиперлейкоцитоз бор эди, бунда ўртача даражаси $148.3 \pm 14.5 \times 10^9$ /л орасида эди.

ўМЛ билан касалланган 145 беморда ўртача лимфоцитлар сони $25.3 \pm 1.8\%$, минимал қиймати 0.76% ва максимал қиймати 61.2% ни ташкил этди. Моноцитларнинг ўртача даражаси $15 \pm 1.5\%$ ни ташкил этди. Тромбоцитлар сони 3 дан 606×10^9 /л гача бўлган ва бу кўрсаткичнинг ўртача миқдори $46.1 \pm 6.9 \times 10^9$ /л ташкил этган.

ЭЧТ нинг ўртача қиймати 49.5 ± 1.7 мм/соатни ташкил этди, бу ерда минимал қиймат 4 мм/соат ва максимал 80 мм/соат бўлди.

Даволашнинг прогнози ва даволаш натижаларига таъсир қилувчи муҳим кўрсаткич периферик қон ва суяк кўмигидаги ўсма ҳужайралари сонидир. Бласт ҳужайралари сони қанча кўп бўлса, прогноз шунчалик ёмон бўлади.

109 бемордан 145 беморда периферик қонда ўсма ҳужайралари аниқланди. Унинг ўртача қиймати мос равишда $54.1 \pm 2.5\%$ ни ташкил этди.

Шу билан бирга, суяк кўмигидаги бласт ҳужайраларининг ўртача қиймати мос равишда $62.1 \pm 2.3\%$ ни ташкил этди.

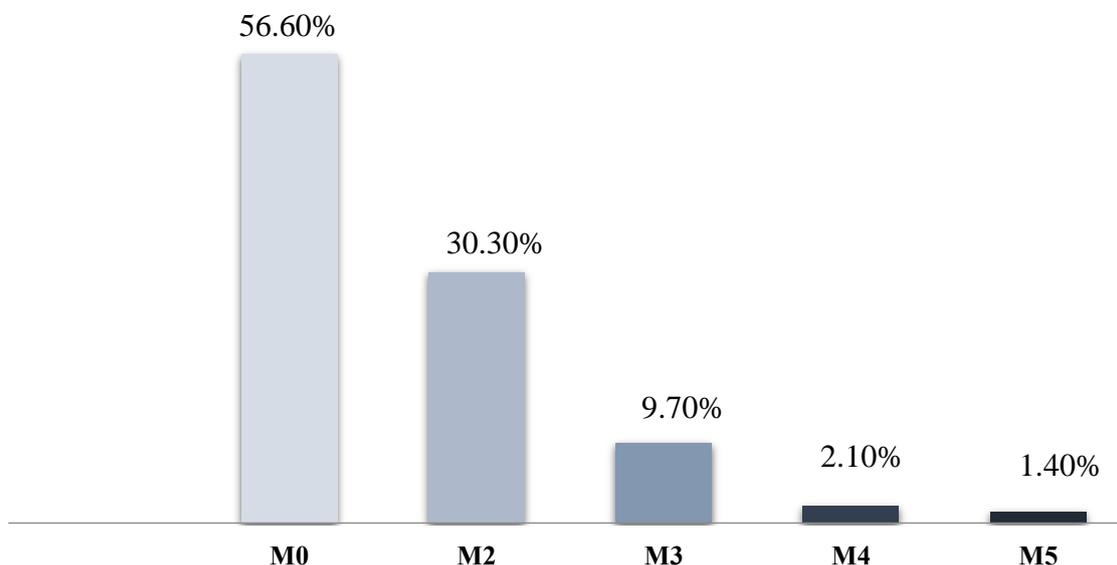
Периферик қондаги бласт ҳужайраларини баҳолаш натижалари кекса ва ёш беморлар ўртасида сезиларли фарқни кўрсатди ($p < 0.05$). Периферик қондаги бласт ҳужайраларининг ўртача кўрсаткичлари қуйидагича эди: 60 ёшдан катта беморларда - $64.2 \pm 4.9\%$, 60 ёшдан кичик беморлар гуруҳида эса бу кўрсаткичнинг ўртача даражаси $51.7 \pm 2.8\%$ бўлди.

Кекса беморларнинг кичик гуруҳида периферик қондаги бласт ҳужайралари кўрсаткичи ёш беморларга қараганда 1.2 баравар юқори ($p < 0.05$).

Шунга ўхшаш ҳолат суяк кўмигидаги бласт ҳужайраларини ўрганиш пайтида ҳам қайд этилган. 60 ёшдан ошган беморларда суяк кўмигидаги бласт ҳужайралари ёш беморларга нисбатан анча (1.3 мартта) юқори эди ($75.5 \pm 4.4\%$ қарши $60.5 \pm 2.6\%$) ($p < 0.05$).

Беморларни шифохонага ётқизишда умумий қон анализи ва миелограмманинг асосий кўрсаткичларини ўрганиш натижалари, жинсидан қатъий назар, бир-биридан сезиларли фарқ қилмаган ($p > 0.05$).

Морфологик вариантларга кўра (FAB таснифи, 2015), ўткир миелоид лейкоз куйидагича тақсимланди: ЎМЛ M2 44 (30.3%) ҳолларда, M3 14 (9.7%), M4 – 3 (2.1%), M5 2 (1.4%) ва 82 (56.6%) беморларда M0 ЎМЛ варианты аниқланмаган (2-расм).



2-расм. Морфологик вариантларга кўра ЎМЛ (FAB – таснифи, 2015).

ЎМЛ M5 вариантынинг барчасида NPM1 мутацияси аниқланди, шунингдек M4 варианты мавжуд беморларда, ушбу мутация мос равишда 66.7% ҳолларда аниқланди. ЎМЛ нинг M4 ва M5 вариантлари бўлган беморларда, бошқа ўрганилган драйвер мутациялари билан таққослаганда, NPM1 генетик маркерининг мутацияси сезиларли равишда кўп аниқланди ($p=0.05$).

Шу билан бирга, ЎМЛ M3 морфологик вариантлари бўлган беморларда t (8;21) (7.1%) генининг мутациясига нисбатан PML-RARA генетик маркерининг мутацияси (78.6%) сезиларли даражада кўп аниқланди ($p<0.001$).

ЎМЛ M0 ва M2 морфологик вариантлари бўлган беморларда юқорида айтиб ўтилган драйвер соматик мутацияларининг учраш частотасидаги фарқлар аҳамиятсиз эди ($p>0.05$).

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида мақсад ўткир миелоид лейкоз асоратларини ўрганишдан иборат бўлди.

Тадқиқот натижаларига кўра, 145 бемор орасидан 68 нафар беморда асоратлар аниқланган, бу 46.9% ни ташкил қилади ва шу билан бирга асоратларсиз касалликнинг кечиши мос равишда беморларнинг 53.1% да қайд этилган.

Ушбу тадқиқот давомида ЎМЛ билан оғриган 145 бемордан 100 нафарида (68.9%) тўлиқ ремиссияга эришилган: кекса гуруҳдаги 14 (50.0%) беморларда, 86 (73.5%) – ёш беморларда. Шунингдек, гендер хусусиятларига қараб, ремиссия эркакларда (53/71) 74.6% ҳолларда, аёлларда эса мос равишда (47/74) 63.5% ҳолларда қайд этилган.

Ўткир миелоид лейкознинг резистент кечиши 145 бемордан 21 нафарида (14.5%) аниқланди. 60 ёшгача бўлган беморларга нисбатан ЎМЛ нинг резистент шакллари кўпинча кекса беморларда қайд этилган ва 35.7% ҳолларда (10/28) аниқланган, ёш беморларда эса мос равишда (11/117) 9.4% ҳолларда КТ га резистентлик аниқланган. ЎМЛ билан хасталанган эркак беморларнинг 18.3% ва аёл беморларнинг 10.8% да кимётерапияга резистентлик қайд этилган.

Кейинчалик, беморларнинг 4.8% (7/145) касаллик ривожланишидан вафот этди.

Тадқиқот давомида 26 бемордан 145 нафарида ўрганилаётган патологиянинг рецидиви аниқланди. 26 ҳолатдан 17 тасида (65.4%) эрта рецидив ва беморларнинг 34.6% да кечки рецидив (9/26) қайд этилган. Рецидив эркак беморларнинг 18.3% да ва аёл беморларда 17.6% ҳолларда аниқланган.

Эркакларда ҳам, аёлларда ҳам эрта рецидив кечки рецидивга қараганда кўпроқ учраган. Ёш жиҳатидан рецидив ҳолатидаги фарқлар сезиларсиз эди ва мос равишда 14.3% (4/28) ва 18.8% (22/117) ҳолларда аниқланган. Кекса беморлар гуруҳида кам ҳолатларда (3,6% ҳолларда) эрта рецидив қайд этилган, 28 бемордан 3 нафарида (10.7% ҳолларда) кечки рецидив аниқланган.

Диссертациянинг «**Ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда драйвер-соматик мутацияларни молекуляр-генетик ва цитогенетик тадқиқот натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида стандарт цитогенетик текширув (СЦТ) ва драйвер–соматик мутациялар (t (8;21), inv (16;9), NPM1 ва PML–RARA) ва уларнинг ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларда ўзаро боғлиқлигини ўрганиш натижалари келтирилган.

Тадқиқот мақсадларига мувофиқ, ўрганилган 145 бемордан 83 нафар беморда хужайра кариотипланиши амалга оширилди.

Стандарт цитогенетик тадқиқот давомида 83 та бемордан 32 нафар (38.6%) беморда кариотип ўзгариши аниқланди, шу билан бирга, 51 нафар беморда (61.4%) хромосома абберрациялари аниқланмади (кариотип 46XX ёки 46XX).

39 нафар эркак беморлардан 19 тасида (48.7%) хромосома аномалиялари бор эди ва 20 нафар беморларда (51.3%) кариотип аномалиялари кузатилмади. Аёл беморлар гуруҳида хромосома абберрациялари 44 тадан 13 (29.5%) нафар беморларда аниқланган, шунингдек 31 нафар беморда (70.5%), кариотип ўзгаришлари аниқланмаган.

Хромосома абберрациялари эркаклар орасида аёл жинсига нисбатан кўпроқ қайд этилган. Ёш беморларда кариотип бузилиши 33.3% ҳолларда (66 тадан 22 тасида) аниқланган, 66.7% (66 тадан 44 тасида) беморларда нормал кариотип аниқланган. Кекса беморларда хромосома аномалиялари 17 бемордан 10 тасида (58.8%) қайд этилган, 17 бемордан 7 тасида (41.2%) нормал кариотип аниқланган.

Шундай қилиб, хромосома абберрациялари кўпинча эркаклар ва кекса беморларда қайд этилган, аммо шунга қарамай, ўртадаги фарқлар ишончсиз эди ($p > 0.05$).

ЎМЛ билан оғриган беморларда хромосома абберацияси турини стандарт цитогенетик ўрганишда кариотипдаги микдорий ўзгаришлар гиподиплоидия тури бўйича 18.7% (32 дан 6 да) ва 25.0% (32 дан 8 да) гипердиплоидия ҳолатларида кўпроқ учради. Дериват хромосомалар 12.5% (32 дан 4 да) ҳолатларда аниқланди ва транслокациялар 25.0% (32 дан 8 да) ҳолатларда; делеция 6.3% (32 дан 2 да); моносомия 9.4% (32 дан 3 да) ҳолатларда учради ва трисомия 3.1% ни ташкил этди (32 дан 1 да) (1жадвал).

1-жадвал

СЦТ усули билан аниқланган мутацион ўзгаришлар спектри.

№	Хромосома абберациялари	абс.	%	
1	Гиподиплоидия	45 X	3	50.0%
		43 XY	2	33.3%
		36-45 XY	1	16.7%
		Умумий	6	100%
2	Гипердиплоидия	47 XY-XX	2	25.0%
		48 XX-XY	2	25.0%
		50 XY	1	12.5%
		52-54 XY	3	37.5%
		Умумий	8	100%
3	Дериватлар	der16	2	50.0%
		der17	1	25.0%
		der13	1	25.0%
		Умумий	4	100%
4	Транслокациялар	t(15;17)(q24;q21)	5	62.5%
		t(8;21)(q22;q22)	3	37.5%
		Умумий	8	100%
5	Делеция	del5p	1	50.0%
		del7q	1	50.0%
		Умумий	2	100%
6	Моносомия	-8	1	33.3%
		-22	1	33.3%
		-7	1	33.3%
		Умумий	3	100%
7	Трисомия	+8	1	100%
	Умумий	1	100%	

Хромосома аномалиялари бўлган беморларнинг асосий гуруҳида нормал кариотипли беморлар гуруҳига нисбатан лейкоцитлар сони сезиларли

даражада (1.9 баробар) ошди ($55.5 \pm 12.9 \times 10^9/\text{л}$ қарши $107.7 \pm 16.6 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0.001$).

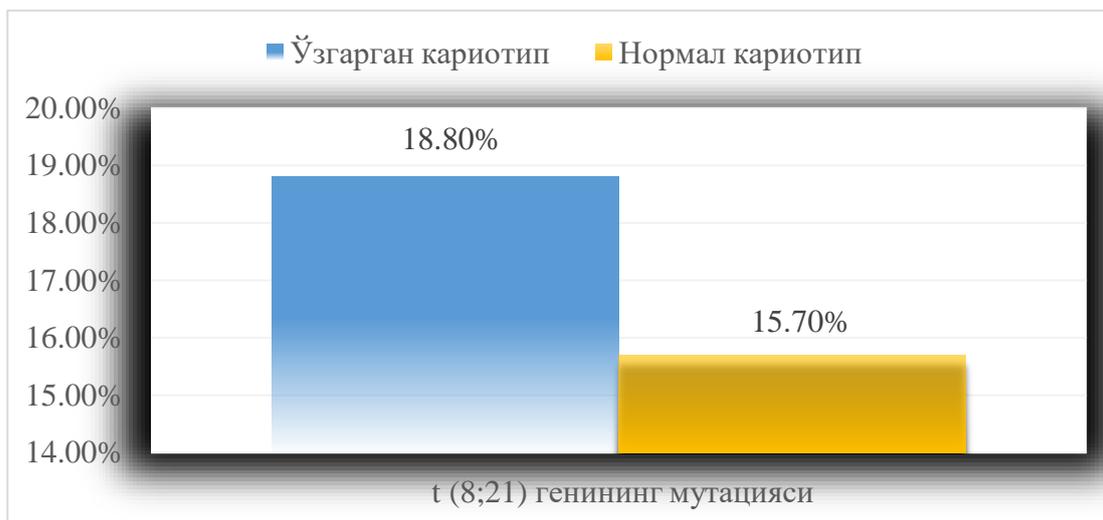
Хромосома аномалиялари бўлмаган ва хромосома аберрацияси бўлган гуруҳлар ўртасидаги тромбоцитлар сонининг фарқи сезиларли даражада эди. Хромосома аберрацияси бўлган беморларда ($24.9 \pm 4.6 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитларнинг ўртача даражаси хромосома аномалиялари бўлмаган беморларга нисбатан 2.4 баравар паст эканлиги кузатилди ($60.9 \pm 15.8 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0.001$).

Хромосома ўзгаришлари бўлган беморлар гуруҳида нормал кариотибли беморлар билан солиштирганда, ПҚ даги бласт хужайралари сонининг кўпайиши сезиларли қийматларга етди ($69.7 \pm 3.4\%$ қарши $46.4 \pm 4.1\%$) ($p < 0.001$).

Аммо шунга қарамай, СК даги бласт хужайралари сони нормал кариотип ва хромосома аберрацияси бўлган беморлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилмади ($61.8 \pm 4.0\%$ қарши $67.0 \pm 4.4\%$) ($p > 0.05$).

Бундан ташқари, драйвер–соматик мутацияларнинг тарқалиш частотаси ва уларнинг хромосома бузилишлари ҳамда ЎМЛ нинг клиник кечиши билан боғлиқлиги ўрганилди.

Тадқиқот давомида $t(8;21)$ мутациялар 9.7% (145 дан 14 да) беморларда аниқланди, аммо 90.3% ҳолларда бу геннинг мутацияси аниқланмади. Ушбу генетик маркер мутациялари статистик сезиларсиз даражада куп ҳолларда ўзгарган кариотибли билан беморларда ушбу ҳолатсиз беморларга нисбатан аниқланган –32 нафардан 6 та (18.8%) ($\chi^2=0.1$; OR=1.2; $p=0.7$; 95%CI:0.39–3.98). Нормал кариотибли беморлар гуруҳида $t(8;21)$ мутациялари фақат 15.7% беморларда аниқланган (3расм).



3-расм. Хромосома аномалиялари бўлган ва нормал кариотибли беморларда $t(8;21)$ мутациясининг тарқалиши.

Мутация учраган беморларнинг 78.6% да тўлиқ ремиссияга эришилди ва мутациясиз беморларнинг кичик гуруҳида мос равишда 67.9% ҳолларда

ремиссия кузатилди. Лекин, аҳамиятсиз фарқларга қарамай, t (8;21) мутацияси мавжуд беморларда ушбу мутация йўқ беморларга нисбатан тўлиқ ремиссия (ТР) (1.7 марта) ривожланиши учун бир оз тенденция борлиги кузатилди ($\chi^2=0.7$; OR=1.7; p=0.4; 95%CI:0.46–6.5).

Ушбу ген мутациясига эга беморларнинг 21.4% да КТ га резистентлик қайд этилган ва t (8;21) мутацияси йўқ беморларда бу ҳолат мос равишда фақат 13.7% ҳолларда аниқланган. Статистик таҳлиллар натижаларига кўра, юқоридаги гуруҳ беморларида t (8;21) генининг мутацияси ушбу генетик маркернинг мутациясига эга бўлмаган беморларга нисбатан биров юқори эди (21.4% қарши 13.7%; $\chi^2=0.6$; OR=1.7; p=0.4; 95%CI:0.44–6.7 да).

t (8;21) мутациялари мавжуд ва t (8;21) мутацияси бўлмаган беморларда ўрганилаётган патологиянинг рецидивини ривожланиши частотаси ўртасида статистик аҳамиятсиз фарқлар олинган (14.3% қарши 18.3%; $\chi^2=0.1$; OR=0.7; p=0.7; 95%CI:0.16–3.5 да).

Ушбу тадқиқот давомида t (8;21) гени мутациясига эга ЎМЛ мавжуд бўлган беморларининг ёш хусусиятларини ўрганаётганда, ўрганилаётган генининг энг кўп мутациялари 60 ёшдан ошган беморларда аниқланди. Ёш (7.7%) ЎМЛ билан оғриган беморларда, аҳамиятсиз фарқларга қарамай, кекса ёшдаги беморларга (17.9%) нисбатан t (8;21) генининг мутациялари учраш частотаси камайган (2 жадвал).

2-жадвал

Ёш ва кекса беморлар гуруҳларида t (8;21) мутациясини учраш частотасидаги фарқлар.

t (8;21) мутацияси	Текширилаётган беморлар сон				χ^2	p	OR	95%CI
	ОМЛ > 60		ОМЛ < 60					
	n	%	n	%				
бор	5	17.9	9	7.7	2.7	p < 0.2	2.6	0.83 – 8.23
йўқ	23	82.1	108	92.3	2.7	p < 0.2	0.4	0.12 – 1.21

Шундай қилиб, бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатадики, ушбу мутациянинг беморларнинг таққосланган гуруҳлари орасида тарқалиш частотасидаги сезиларсиз фарқга қарамай, кекса беморларда t (8;21) мутацияни аниқлаш имконияти ЎМЛ билан хасталанган ёш беморларнинг кичик гуруҳига нисбатан 2.6 барабар юқори бўлди ($\chi^2=2.7$; OR=2.6; p=0.2; 95%CI:0.83–8.23).

inv (16;9) генидаги мутациялар ЎМЛ билан касалланган 145 бемордан 4 (2.8%) нафарида топилган. Ушбу мутация 145 тадан 141 нафар беморда (97.2%) аниқланмаган.

Беморларни кариотипига қараб ўрганаётганда, inv (16;9) генидаги мутацияларнинг энг кўп аниқланиши нормал кариотипли беморлар гуруҳида – 51 тадан 3 нафар (5.9%) беморда аниқланган. Хромосома абберрациялари бўлган беморлар гуруҳида ўрганилган ген мутациясининг пайдо бўлиши 32 нафар бемордан 1 тасида (3.1%) топилган. Шунга қарамай, нормал кариотипли ва ўзгарган кариотипли беморларда inv (16;9) гени

мутациясининг частотасидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эди ($\chi^2=0.3$; OR=0.5; $p=0.6$; 95%CI:0.05–5).

Тадқиқот давомида *inv* (16;9) гени мутациясига эга бўлган барча беморлар (4 дан 4та) TP га эришдилар, бу ген мутациясига эга бўлмаган беморларда тулиқ ремиссия мос равишда 68.1% ҳолларда аниқланган.

inv (16;9) гени мутациялари бўлган беморларда касалликнинг рецидиви қайд этилмаган ва мутациясиз беморларда 18.4% ҳолларда ЎМЛ рецидиви ривожланган. Худди шу ҳолат КТ га резистентлик мавжуд беморлар гуруҳида ҳам кузатилган.

Статистик таҳлиллар натижаларига кўра, *inv* (16;9) генидаги мутациялар ёш беморларда жуда кам (фақат 2.6%) бўлганлиги аниқланди. Шунга ўхшаш ҳолат 60 ёшдан катта беморларда ҳам кузатилди, ўз навбатида *inv* (16;9) мутациялари беморларнинг 3.6% да аниқланди ($\chi^2=0.1$; OR=1.4; $p=0.8$; 95%CI:0.14–13.92).

inv (16;9) мутациясининг учраш частотасидаги фарқлар, беморларнинг ёшига кўра, ишончли қийматларга етиб бормади ($p < 0.05$).

Тадқиқотда NPM1 генидаги мутациялар беморларнинг 17.2% да аниқланган ва 82.8% ҳолларда бу мутация қайд этилмаган.

Тадқиқот давомида нормал кариотибли беморларда NPM1 мутациясининг хромосома аномалиялари бўлган беморларга нисбатан тақсимланишининг сезиларли юқори частотасини кўрсатди (35.3% қарши 9.4%; $\chi^2=7.0$; OR=0.2; $p=0.01$; 95%CI:0.06–0.65 да) (3 жадвал).

3-жадвал

Нормал ва ўзгарган кариотибли беморлар гуруҳларида NPM1 ген мутацион омилининг частотасидаги фарқлар.

NPM1 мутацияси	Текширилганлар сони				χ^2	p	OR	95%CI
	Ўзгарган кариотип		Нормал кариотип					
	n	%	n	%				
Бор	3	9.4	18	35.3	7.0	$p < 0.01$	0.2	0.06 – 0.65
Йўқ	29	90.6	33	64.7	7.0	$p < 0.01$	5.3	1.54 – 18.09

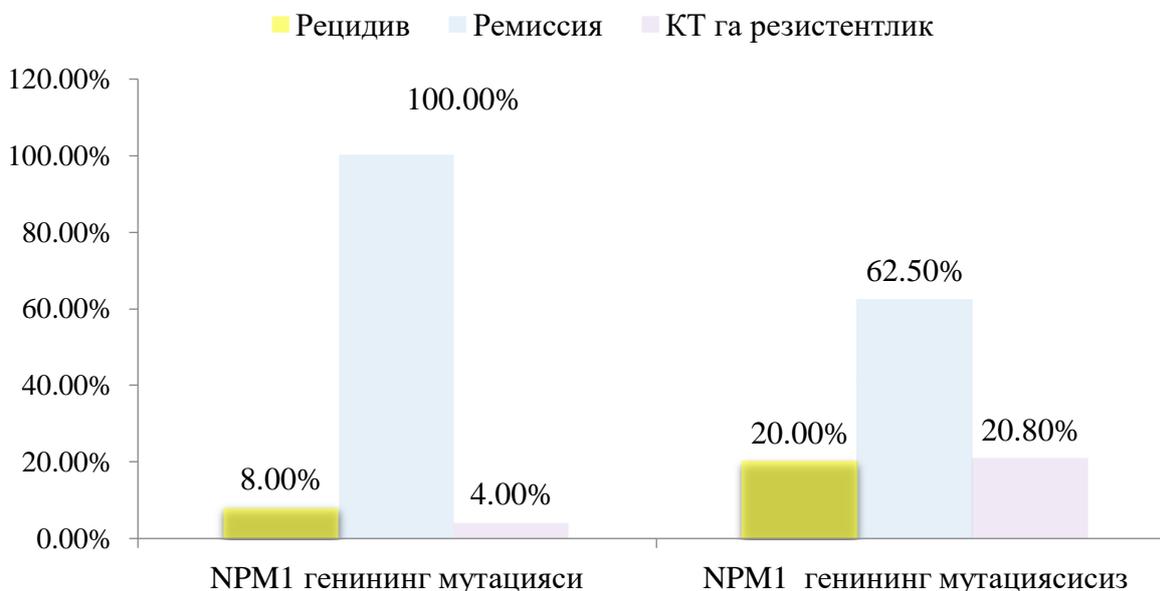
Бундан ташқари, ЎМЛ мавжуд беморларда рецидив ривожланишига нисбатан беморларнинг ушбу гуруҳларида статистик сезиларли фарқлар топилмаган (8.0% қарши 20.0%; $\chi^2=2.0$; OR=0.3; $p=0.2$; 95%CI:0.08–1.49 да) (4 расм).

Шуни ҳам такидлаш лозимки, NPM1 гени мутацияси мавжуд беморларга нисбатан, бу генетик маркер мутацияси бўлмаган беморларда КТ га резистентлик сезиларли даражада кўпроқ кузатилди (4.0% қарши 20.8%; $\chi^2=4.0$; OR=0.2; $p=0.05$; 95%CI:0.03–0.97) (4-расмга қаранг).

Шунингдек, барча ҳолатларда NPM1 гени мутациялари бўлган беморларда ремиссия аниқланди – 100.0%. Ушбу ген мутацияси бўлмаган беморлар гуруҳида ремиссияга фақат 62.5% ҳолларда эришилди.

Ёшга қараб NPM1 генетик маркерини аниқлаш тўғрисидаги маълумотлар шуни кўрсатдики, кекса беморларда NPM1 генининг мутациясини аниқлаш имконияти ёш беморларга нисбатан $OR=1.8$ $\chi^2=1.5$ ва $p=0.3$ да эди.

PML–RARA мутациялари ўМЛ билан касалланган 145 нафар беморнинг 23 тасида (15.9%) топилган. Ушбу мутация мос равишда 84.1% ҳолларда аниқланмаган.



4-расм. Клиник кечишига қараб беморларда NPM1 гени мутациясининг тарқалиши.

PML–RARA генетик маркерининг мутацион ҳолатига қараб беморларни гуруҳларга ажратишда ушбу ген мутациясига эга бўлган беморлар ушбу ген мутациясига эга бўлмаган беморларга қараганда КТ га нисбатан ёмонроқ натижа кўрсатмаганлиги аниқланди. PML–RARA мутациясининг тарқалиш частотасидаги фарқлар ўрганилаётган беморлар ўртасида аҳамиятсиз эди (13.0% қарши 14.8%; $\chi^2=0.05$; $p=0.8$; $OR=0.9$; 95% CI:0.23–3.22 да).

Шу билан бирга, PML–RARA мутациялари аниқланган беморлар юқоридаги ген мутацияси учрамаган беморлардан TP га эришишда сезиларли даражада фарқ қилар эди (95.7% қарши 63.9% мос равишда $\chi^2=9.1$; $p=0.01$ да). PML–RARA мутацияси мавжуд бўлганда, тўлиқ ремиссиянинг ривожланиши мутациясиз беморларга қараганда сезиларли даражада (12.4 баравар) юқори эди ($OR=12.4$; 95% CI:1.62–95.24).

Кариотип вариантыга қараб PML–RARA генидаги мутацион тарқалиш частотасининг қиёсий таҳлилида биз уларнинг ассоциациясини 23.0% ҳолларда нормал кариотибли беморларда қайд этдик. Хамда PML–RARA генидаги мутациялар хромосома бузилишлари бўлган беморларнинг 30.4% да аниқланган. Статистик натижаларга кўра, бу ҳолат статистик жиҳатдан ишончсиз эди ($\chi^2=0.6$; $p=0.4$; $OR=1.5$; 95% CI:0.55–3.93).

Бундан ташқари, биз ёшга қараб, PML–RARA генетик маркерининг мутацияларини ўргандик.

Бизнинг статистик маълумотларга кўра, PML–RARA t (15, 17) (bcr1&bcr2) мутацияси 60 ёшдан ошган беморларнинг 28.6% да ва ёш беморларнинг 12.8% аниқланган, таққосланган гуруҳлар ўртасидаги фарқлар эса сезиларли эди ($p < 0.05$).

Бундан келиб чиқадики, кекса беморларда PML–RARA t (15, 17) (bcr1&bcr2) генининг соматик мутациясининг клоналлик частотасидаги фарқлар ёш беморларга нисбатан 2.7 барабар юқори (28.6% қарши 12.8% мос равишда $\chi^2 = 4.2$; $p = 0.05$; OR = 2.7; 95%CI:1.04–7.08 да) (4 жадвал).

4-жадвал

Нормал ва ўзгарган кариотибли беморлар гуруҳларида PML–RARA гени мутацион омилининг частотасидаги фарқлар.

PML–RARA мутацияси	Текширилганлар сони				χ^2	p	OR	95% CI
	Ўзгарган кариотип		Нормал кариотип					
	n	%	n	%				
бор	7	30.4	28	23.0	0.6	p=0.4	1.5	0.55 – 3.93
йўқ	16	69.6	94	77.0	0.6	p=0.4	0.7	0.26 – 1.82

Шундай қилиб, юқорида айтилганларга асосланиб, ЎМЛ ни клиник кечишини динамикасини ва даволанишни коррекциялаш имкониятини кўрсатиши мумкин бўлган драйвер соматик мутацияларининг молекуляр-генетик аномалияларини ҳамда хромосома бузилишларини аниқлаш амалий жиҳатдан муҳимлигини ҳисобга олиш керак.

Диссертациянинг «Ўткир миелоид лейкоз мавжуд беморларда TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг молекуляр генетик тадқиқотлари натижалари» деб номланган бешинчи бобида асосий ва назорат гуруҳида TP53 ўсма ўсиш супрессори эпигенетик регуляторининг полиморф маркерининг аллел ва генотипик вариантларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Нazorat гуруҳи ва беморларнинг ўрганилаётган гуруҳлари намуналари генотипларнинг ассоциатив таҳлили "case-control" дизайни ёрдамида амалга оширилди. Ўрганилган генотип частоталари Харди–Вайнберг мувозанатига мос келадиган бўлса, асосий гуруҳ беморлари ёки соғлом одамлар учун репрезентатив ҳисобланган.

ЎМЛ билан оғриган беморларда ва назорат намунасида TP53 генидаги ўсма ўсиш супрессори эпигенетик регуляторининг Pro72Arg полиморфизмининг мажор Pro аллелининг частотаси тақсмотини таҳлил қилиш улар орасидаги статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни аниқлади. Шундай қилиб, TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг мажор

типидаги Pro аллелининг OR қиймати 0.4 ни ташкил этди (61.0% қарши 77.8%, $\chi^2=14.2$, $p=0.01$, 95%CI:0.29–0.68 да).

Тадқиқот давомида ЎМЛ билан хасталанган беморларда ёввойи Arg аллелининг тарқалиши 39.0% ни ташкил этгани аниқланди ва таққослаш гуруҳида юқоридаги аллел мос равишда 22.2% ҳолларда аниқланди. Беморлар ва таққослаш гуруҳининг намунасида Arg типидаги минор аллелнинг тарқалиши частотасидаги фарқлар юқори қийматларга эга ва статистик жиҳатдан ишончли даражага эга бўлди ($\chi^2=14.2$, $p=0.01$, 95%CI:1.47–3.4, OR=2.2 да мос равишда) (5 жадвал).

5-жадвал

ЎМЛ билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳида TP53 генида Pro72Arg (rs1042522) полиморфизмининг аллелик ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар

Аллель ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи					
	n	%	n	%				
Pro	177	61.0	140	77.8	14.2	0.01	0.4	0.29 – 0.68
Arg	113	39.0	40	22.2	14.2	0.01	2.2	1.47 – 3.4
Pro/Pro	57	39.3	57	63.3	12.8	0.01	0.4	0.22 – 0.64
Pro/Arg	63	43.4	26	28.9	5.0	0.05	1.9	1.08 – 3.31
Arg/Arg	25	17.2	7	7.8	4.2	0.05	2.5	1.04 – 5.85

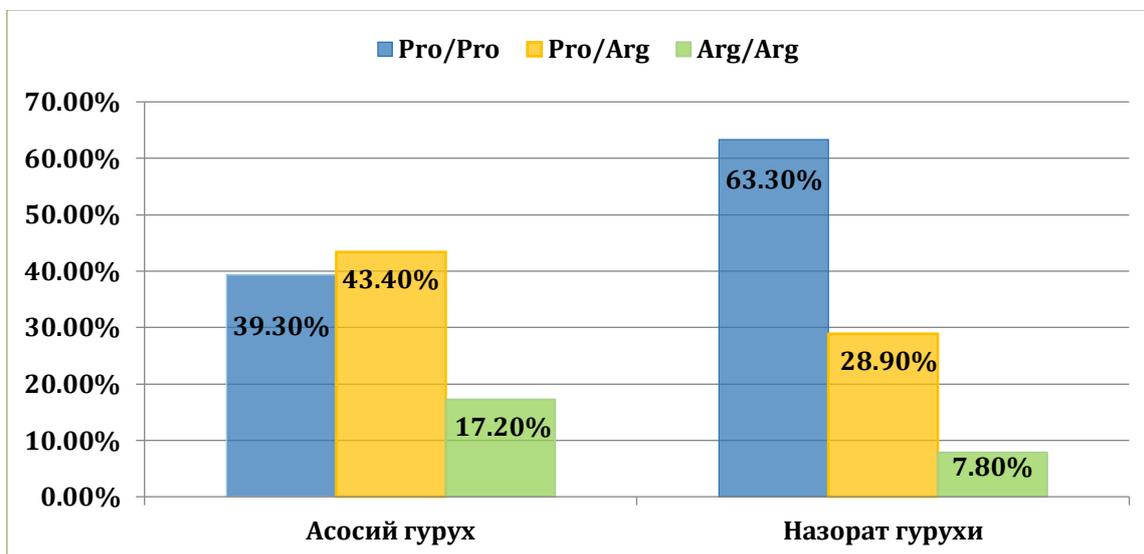
Шунга асосланиб, назорат гуруҳи билан солиштирганда TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг минор Arg аллели хавфли деб тавсифланиши мумкин ва бу аллелнинг мавжудлиги ЎМЛ ривожланиш хавфини 2.2 баравар оширади, мажор Pro аллелини эса ЎМЛ ривожланишига нисбатан химоя маркери сифатида таҳлил қилиш мумкин.

Беморларнинг асосий гуруҳида қулай Pro/Pro генотипи фақат 39.3% беморларда топилган, бу назорат намунасида қараганда сезиларли даражада паст, бу беморларда ушбу генотип мос равишда 63.3% ҳолларда ($\chi^2=12.8$, $p=0.01$, 95%CI:0.22–0.64, OR=0.4) аниқланган.

Асосий гуруҳдаги TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг гетерозиготли Pro/Arg генотипининг частотаси 43.4% ҳолларда қайд этилган, бу назорат намунасидаги респондентларга қараганда анча юқори (28.9%) - $\chi^2=5$, $P=0.05$, 95%CI:1.08–3.31, OR=1.9 да мос равишда.

TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг мутант Arg/Arg генотипи назорат намунасидаги резидентларда жуда хам кам (фақат 7.8% да) бўлганлигини кўрсатди. Шу билан бирга, бу мутант генотип ЎМЛ билан оғриган беморларда 2.5 баробар кўпроқ аниқланган (17.2%). Гуруҳлар ўртасида ноқулай Arg/Arg генотипининг учраш частотасидаги фарқлар аҳамиятли қийматларга эга эди ($\chi^2=4.2$, $P=0.05$, 95%CI:1.04–4.85, OR=2.5).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, ёввойи Pro/Pro генотиби эса референс билан солиштирганда ЎМЛ ривожланишига химоя қилиш хиссасини қўшган вақтида, гетерозиготли Pro/Arg генотиби ва ноқулай Arg/Arg генотиби ривожлантиришга мойил қийматга эга (1.9 ва 2.5 марта).



5-расм. Беморларнинг асосий (n=145) ва назорат гуруҳида (n=90) TP53 генида Pro72Arg полиморфизми генотипларининг тарқалиши.

Шундай қилиб, ЎМЛ хавфини оширишда ўрганилаётган генетик детерминантнинг патогенетик роли муҳим деган хулосага келиш мумкин ва маълумотлар ўрганилаётган генда ушбу полиморфизмнинг юқори прогностик таъсирини кўрсатиши мумкин.

Ушбу тадқиқотнинг кейинги босқичида ёш ва кекса беморлар гуруҳлари ўртасида TP53 ўсма ўсиш супрессори эпигенетик регуляторининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси таҳлил қилинди ва уларнинг натижалари назорат намунаси билан таққосланди (5 расм).

Ўрганилган кекса беморларнинг 1-кичик гуруҳида қулай Pro/Pro генотипининг тарқалиш частотаси 35.7% ни, ёш беморларда эса 40.2% ни ташкил этди, фарқлар статистик ишончлилик даражасига етмади ($\chi^2=0.2$, $p=0.7$, 95% CI:0.35–1.95, OR=0.8 да).

Касаллик содир бўлганда, ўрганилаётган TP53 генининг гетерозигот генотиби ва беморларнинг ёши ўртасида сезиларли боғлиқлик топилмади (42.9% қарши 43.6%; $\chi^2=0.0$, $p=0.9$, 95% CI:0.42–2.23, OR=1.0 да).

Фарқлар нисбати кўрсаткичлари TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг мутант Arg/Arg генотиби мавжудлиги ёши кекса беморларда ёш беморларга нисбатан касалликнинг ривожланишига мойиллик кўрсатган бўлса-да, улар орасидаги боғлиқлик статистик ахамиятсиз эди (21.4% қарши 16.2%; $\chi^2=0.4$, $p=0.6$, 95% CI:0.51–3.92, OR=1.4 да).

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларимиз TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизми ва ЎМЛ ўртасида статистик жиҳатдан муҳим боғлиқлик

мавжудлигини ва бу муносабатлар ёш ва кекса беморлар ўртасида аллеллар ва генотипларнинг тақсимланишида статистик жиҳатдан сезиларли боғлиқлик бўлмаса-да, кекса беморларда янада аниқроқ эканлигини тасдиқлади.

Бундан ташқари, тадқиқот давомида драйвер соматик мутациялари бўлган беморларда, ўсма ўсиши эпигенетик регулятори TP53 мутацион спектрининг тарқалиш частотаси ўрганилди.

TP53 генидаги Pro72Arg полиморф маркерининг ноқулай гомозигот Arg/Arg генотиби t (8;21) генетик маркери мутациясига эга бўлган беморлар гуруҳида мутациясиз 2 – гуруҳдаги беморларга нисбатан устунлик қилиш тенденцияси мавжуд эди -35.7% қарши 15.3% мос равишда ($\chi^2=3.7$; $p=0.1$; OR=3.1; 95% CI:0.98–9.7), яъни бу генотипнинг мавжудлиги t (8;21) генининг мутациясини аниқлаш имкониятини ушбу генотипсиз беморларга қараганда 3.1 барабар кўп оширади.

Шундай қилиб, мутант Arg аллели ва TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг ноқулай Arg/Arg генотиби миқдорининг ошиши ЎМЛ билан оғриган беморларда t (8;21) гени мутациясини аниқлаш имкониятининг ошиши билан боғлиқ.

inv(16;9) генининг мутацияси бўлган ва бўлмаган беморларни ўрганилган гуруҳлари ичида TP53 генидаги Pro72Arg генетик локусининг аллелик ва генотипик вариантлари деярли бир хилда тақсимланди ва бу сезиларли фарқларга эга эмас эди ($p > 0.05$).

Бироқ, TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизми ва ЎМЛ билан оғриган беморларда NPM1 генининг мутациясини аниқлаш имконияти ўртасида аниқ боғлиқлик йўқ эди ($p > 0.05$) (6 жадвал).

6-жадвал

NPM1ген мутациясига эга ва бўлмаган беморлар гуруҳларида TP53 генидаги Pro72Arg (rs1042522) полиморфизмининг аллелик ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар

Аллель ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	OR	95% CI
	NPM1 мутацияси билан 1- кичик гуруҳ		NPM1 мутациясиз 2-кичик гуруҳ					
	n	%	n	%				
Pro	34	68.0	143	59.6	1.2	0.30	1.4	0.76 - 2.75
Arg	16	32.0	97	40.4	1.2	0.30	0.7	0.36 - 1.32
Pro/Pro	13	52.0	44	36.7	2.0	0.20	1.9	0.79 - 4.42
Pro/Arg	8	32.0	55	45.8	1.6	0.30	0.6	0.22 - 1.38
Arg /Arg	4	16.0	21	17.5	0.0	0.90	0.9	0.28 - 2.89

Шунингдек, PML-RARA гени мутациясига эга бўлган беморлар гуруҳида ушбу генетик маркер мутациясиз беморларга нисбатан нокулай минор Arg аллелининг, шунингдек, мутант Arg/Arg генотипининг учраши сезиларли даражада ошди (58.7% қарши 35.2% ва 39.1 қарши 13.1%).

Коэффициентлар нисбатига кўра, функционал жихатдан нокулай минор турдаги Arg аллели, шунингдек мутант Arg/Arg генотипи ўрганилаётган PML-RARA генининг мутацияларини аниқлаш имконини 2.6 ва 4.3 мартагача сезиларли даражада ошириши мумкин ($\chi^2=8.9$; $p=0.01$; OR=2.6; 95%CI:1.39–4.9 ва $\chi^2=9.2$; $p=0.01$; OR=4.3; 95%CI:1.67 – 10.87).

Шундай қилиб, TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг мутант Arg аллели ва у билан боғлиқ бўлган нокулай Arg/Arg генотипи микдорининг ошиши ЎМЛ билан оғриган беморларда PML-RARA генининг мутациясини аниқлаш имкониятининг ошиши билан боғлиқ.

Кейинги босқичда биз TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг ЎМЛ клиник кечиши билан ассоциатив алоқасини таҳлил қилдик.

Рецидив мавжудлигига кўра ёввойи Pro/Pro генотипининг тарқалиш частотасини баҳолаш шуни кўрсатдики, рецидивсиз беморлар гуруҳида (44.5%) ушбу генотипнинг пайдо бўлиш частотасидаги фарқлар рецидив кузатилган (15.4%) беморларга нисбатан сезиларли характерга эга бўлди. Ушбу генотип ЎМЛ билан оғриган беморларда рецидив ривожланишига қарши химоя таъсирини кўрсатади ($\chi^2=7.6$; $p=0.01$; 95%CI:0.08–0.65, OR=0.2).

TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмини мутант Arg/Arg генотипининг мавжудлиги рецидив хавфини 7.0 баробарга оширади (46.2% қарши 10.9%; $\chi^2=18.6$; $p=0.01$; 95%CI:2.89–16.93, OR=7.0 да). Тадқиқот давомида мутант Arg/Arg генотипи ва ЎМЛ мавжуд беморларда рецидив ривожланиши ўртасидаги аниқ боғлиқлик борлиги аниқланди.

КТ га резистентлик бўлган беморларда ўтказилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, 1-кичик гуруҳдаги беморларда мутант Arg/Arg генотипининг учраши сезиларли даражада юқори бўлган ва 57.1% ҳолларда аниқланган, КТ га резистентлик кузатилмаган 2-гуруҳ беморларида эса ушбу генотип мос равишда 10.5% ни ташкил этди. Яъни, TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмини нокулай Arg/Arg генотипи мавжуд бўлганда 1-гуруҳ беморларида КТ га резистентликка учраши 2-гуруҳ беморларига нисбатан (КТ га резистентлик йук) 11.4 марта юқори эди (57.1% қарши 10.5%; $\chi^2=27.4$, $p=0.01$ 95%CI:4.58–28.3, OR=11.4 да). Ушбу полиморфизмни кулай Pro/Pro генотип эса намуна билан солиштирганда КТ га резистентлик ривожланишига нисбатан аҳамиятсиз ва/ёки химоя (4.8% қарши 45.2%; $\chi^2=12.3$, $p=0.01$ 95%CI:0.01–0.29, OR=0.1 да) маркери сифатида қаралиши мумкин.

Олинган натижалар ремиссия кузатилган беморларда TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг аллел ва генотипларининг учраш частотаси ремиссия бўлмаган беморларнинг таққосланган гуруҳидан бироз фарқ қилганлигини кўрсатади ($\chi^2<3.84$, $p>0.05$).

Ўтказган тадқиқотларимиз натижаларини ва адабиётларда келтирилган маълумотларни таҳлил қилгандан сўнг ЎМЛ билан оғриган беморларни текшириш ва даволаш протоколларини айрим жиҳатларини мувофиқлаштиришга, ушбу хасталикни ривожланиш хавф омилларини аниқлаш ва оқибатларини башорат қилиш мақсадида ўрганиш зарур бўлган минимал даражадаги маркерлар тўпланими шакллантириш лозимлиги ва бу муҳим аҳамиятга эга эканлигига ишонч ҳосил қилдик ва буни олдимизга мақсад қилиб қўйдик. Шу муносабат билан, тадқиқотларимиз натижаларига кўра, биз ЎМЛни ташхислаш, ривожланиш хавфини башорат қилиш ва клиник кечишини баҳолаш алгоритминини таклиф қилдик (6 расм).

Бизнинг мақсадимиз лаборатор текширувлар доирасини конкретлаштириш, молекуляр-генетик ва цитогенетик текширувлар кўламини ва вақтини аниқ белгилаш, шунингдек, ремиссиядан кейин турли текширувлар ўтказиш заруриятини асослаш ва даволашнинг дастлабки босқичларида суяк илиги аллоген трансплантациясини утказиш учун потенциал номзодларни аниқлашдир. Ишончимиз комилки, бу таклиф этилаётган ўзгаришлар ЎМЛ билан оғриган беморларни даволаш самарадорлигини оширишга ва узоқ муддат касалликни қайталанишисиз умр куриш ҳолатларини кўпайтиришга имкон беради.

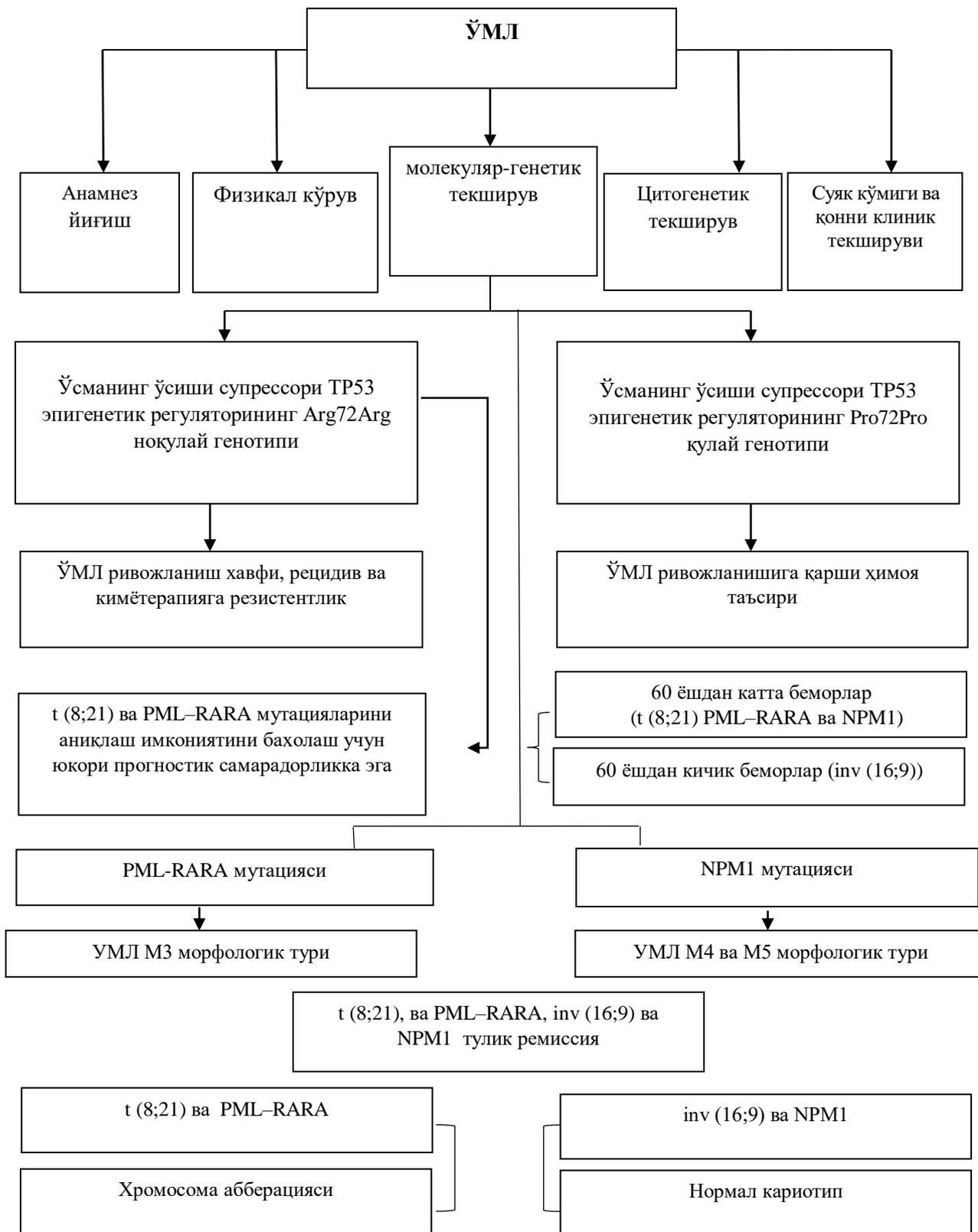
ЎМЛ билан оғриган беморларни самарали даволаш учун индивидуал терапия дастурларини шакллантиришда мутацион таҳлил маълумотларини ҳисобга олиш керак. Лейкемик хужайралардаги асосий молекуляр бузилишларга қаратилган мақсадли биологик препаратларни қўллашга асосланган ёндашув даволашни режалаштиришнинг муҳим элементиدير. Бундан ташқари, таҳлил натижалари беморларга суяк илиги трансплантациясини утказиш канчалик мақсадга мувофиқлигини ҳал қилишда ишлатилиши мумкин.

Хужайралардаги мутациялар ва тегишли мақсадли дориларни қўллаш ҳақидаги маълумотлар ЎМЛни даволаш самарадорлигини оширишга имкон беради. Агар молекуляр-генетик таҳлил пайтида маълум бир гендаги ўзгаришлар аниқланса, бу ушбу "мулжалга"га қаратилган мақсадли терапияни қўллашга имконият яратади.

Онкогематологик касалликларга чалинган кекса ёшдаги беморларда яшаб қолиш даражаси пастлигини ҳисобга олиб, даволаш тактикасини қайта кўриб чиқиш, паллиатив терапия ва паст интенсивликдаги кимётерапияга кўпроқ эътибор қаратиш керак. Ушбу ёш гуруҳи беморлари учун даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш ва амалга ошириш даволаш натижаларини яхшилашга ва 60 ёшдан ошган беморларда кариотипнинг прогностик салоҳиятини баҳолашга ёрдам беради.

Хулоса қилиб шуни таъкидлаш керакки, ЎМЛ-бу шундай патологияки, унинг ривожланишига кўплаб ўзаро таъсир қилувчи омиллар ва цитогенетик ҳамда генетик мутациялар (t (8;21), PML-RARA ва NPM1, inv (16;9), TP53), уларнинг ҳар бири ушбу касалликнинг ривожланишига ҳисса қўшади. Ушбу муаммони чуқурроқ тушуниш учун бундай оғирлаштирувчи омиллар ва

генларни, уларнинг вариантлари ва онкологик жараёнларга таъсир қилиш механизмларини ўрганиш муҳимдир.



6-расм. ЎМЛ ни ташхислаш ва ривожланиш хавфини, шунингдек клиник кечишини башорат қилиш алгоритми.

ХУЛОСАЛАР

1. ЎМЛ билан оғриган беморларнинг 41.4% да гиперлейкоцитоз аниқланди, уларнинг ўртача кўрсаткичи $148.3 \pm 14.5 \times 10^9/\text{л}$ га тўғри келди. Ёши 60 дан ошган беморларда лейкоцитлар сони ($95.6 \pm 24.4 \times 10^9/\text{л}$) ёш беморларга нисбатан ($68.4 \pm 8.7 \times 10^9/\text{л}$) анча юқори бўлди, бу ЎМЛ башоратининг ноқулай белгиси бўлиб, бу хасталиқдан яшаб қолиш имкониятини камайтиради ва касалликнинг қайталаниш даражасини оширади. Кекса беморларнинг 60.7% да ва ёш беморларнинг 43.6% да касалликнинг агрессив кечиши кузатилди, шу билан бирга касалликни асорат билан кечиши кўпроқ эркак беморларда кузатилди.

2. Тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатдики, беморларда ЎМЛ нинг М3 морфологик вариантларида PML-RARA генетик маркерининг аниқланиши (78.6%) t (8;21) генининг мутациясига караганда (7.1%) кўпроқ учраши маълум бўлди ($p < 0.001$). Шунингдек, ЎМЛнинг М4 ва М5 вариантлари бўлган беморларда, бошқа ўрганилган драйвер мутациялари билан солиштирганда, NPM1 генетик маркерининг мутацияси кўпроқ учраши аниқланди ($p = 0,05$). Шу билан бирга, ЎМЛ нинг М0 ва М2 вариантлари бўлган беморларда драйвер соматик мутацияларининг аниқланиш даражасидаги фарқлар ишончли қийматларга етиб бормади.

3. Стандарт цитогенетик текширувлар давомида беморларнинг 38.6% да кариотипда ўзгаришлар борлиги аниқланди, 61.4% ҳолларда эса хромосома абберрациялари топилмади. Хромосома абберрациялари кўпроқ эркаклар ва кекса ёшдаги беморларда қайд этилди. Нормал кариотипли беморларда inv (16;9) ва NPM1 генларида инсерциялар кўпроқ аниқланиб, бу хасталикнинг қулай прогнозини кўрсатувчи белги ва касалликнинг авж олишисиз узоқ муддатли яшашни тавсифловчи омиллар бўлди. t (8;21) ва PML-RARA генларидаги мутацияларни аниқланиши ЎМЛ билан оғриган беморларда юқори специфик диагностик маркер бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги ва улар кўпроқ кекса ёшдаги беморларда ва кариотипи ўзгарган ҳолда учраши исботланди.

4. t (8;21) генидаги мутациялар беморларнинг 9.7% да аниқланган, шу билан бирга 35.7% ҳолларда фақат битта мутациялар аниқланган. ЎМЛ билан оғриган беморларнинг 64.3 фоизида мутациялар қўшма характерга эга бўлди. Ушбу касалликда тўлиқ ремиссиянинг ривожланиши ўрганилаётган геннинг мутациялари бўлган беморларда мутацияси бўлмаган беморларга нисбатан кўпроқ (1.7 марта) учраши тенденцияси мавжуд бўлди (78.6% га қарши 67.9%, OR=1.7; 95%CI:0.46–6.5). Кекса беморларда бундай мутацияни аниқланиш даражаси ЎМЛ билан касалланган ёш беморлар гуруҳига нисбатан 2.6 баравар кўпроқ учради ($\chi^2 = 2.7$; OR=2.6; $p = 0.2$; 95%CI:0.83–8.23).

5. PML–RARA генидаги мутациялар ЎМЛ билан оғриган беморларнинг 15.9 фоизида топилди. Ўрганилган PML–RARA генетик маркери мутациялари кўпинча касалликнинг рецидиви кузатилган беморларда топилган-34.9% холларда. Гибрид шаклидаги PML/RAR α оксидидаги бундай нуқтали мутациялар даволаш натижаларига сезиларли таъсир қилиши мумкин деб топилди ва бу мутация мавжудлигида тўлиқ ремиссия ривожланиши улардан ҳоли бўлган беморларга нисбатан 12.4 баравар юқори бўлди ($\chi^2=9.1$; OR=12.4; $p=0.01$; 95%CI:1.62–95.24). ЎМЛ билан оғриган беморларда PML–RARA мутациясининг мавжудлигини аниқлаш нафақат тўғри таъхис қўйиш, балки касалликнинг стандарт кимётерапиясидан сўнг тўлиқ ремиссия эҳтимолини аниқлаш ва натижада касалликнинг кечиши ва оқибатларини башорат қилиш учун жуда муҳимдир.

6. TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг Arg/Arg ноқулай генотиби ЎМЛ ривожланиши учун (2.5 марта) мойил бўлган муҳим фактор бўлиб, бу кекса беморларда янада кўпроқ намоён булиши ва касалликда рецидив ривожланиши ҳамда кимётерапияга резистентлик бўлиши билан кечишини кўрсатадиган ноқулай кўрсаткич ҳисобланади. Шу билан бирга, референс билан солиштириганда, ёввойи Pro/Pro генотиби ЎМЛ ривожланишига қаршилик курсатувчи маркер бўлиб хизмат қилди ($\chi^2=12.8$, $p=0.01$, 95%CI:0.22–064, OR=0.4)

7. TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизмининг Arg/Arg ноқулай генотипини генетик ўрганиш жараёнида олинган натижалар ўткир миелоидли лейкоз билан оғриган беморларда t (8;21) ва PML–RARA мутацияларини юқори самарадорлик билан аниқлашни баҳолаш учун муҳим прогностик имкониятини аниқлашга ёрдам беради ($\chi^2=3.7$; 95%CI:0.98–9.7 ва $\chi^2=9.2$, 95%CI:1.67–10.87).

8. ЎМЛ билан оғриган беморларни скрининг қилиш ва касалликни кечиши ва унинг оқибатларини башорат қилиш алгоритми драйвер соматик мутацияларнинг молекуляр-генетик аномалияларини ва хромосома бузилишларини аниқлаш қанчалик муҳим эканлигини ҳисобга олган ҳолда такомиллаштирилди. Бу эса касалликнинг клиник кечиши динамикасини таҳлил қилиш ва келгусида даволаш тактикасини мувофиқлаштириш бўйича таклифлар киритиш имконини беради.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ АНДИЖАНСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

МУСАШАЙХОВА ШАХНОЗА МАМИРБЕКОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО–БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И
МОНИТОРИНГА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ
МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ**

14.00.29 – Гематология и трансфузиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Андижан -2024

Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2023.4.DSc/Tib967.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна
доктор медицинских наук, профессор

Бабаджанова Шоира Агзамовна
доктор медицинских наук, профессор

Гильдиева Маргарита Сабировна
доктор биологических наук

Ведущая организация:

**Казанский федеральный университет
(Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Разового Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01 по присуждению учёных степеней при Андижанском государственном медицинском институте (Адрес: 170100, г.Андижан, ул. Ю.Атабекова, дом 1. Тел./Факс: (+99874) 223-94-50, e-mail: info@adti.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 170100, г.Андижан, ул. Ю.Атабекова, 1. Тел./Факс: (+99874) 223-94-50.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2024 год.

(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2024 года)

М.М. Мадазимов

Председатель разового научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

М.Ф. Нишанов

Учёный секретарь разового научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Б.Р. Абдуллажанов

Председатель научного семинара при разовом научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всём мире острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) занимает одно из ведущих мест среди онкогематологических заболеваний, который до настоящего времени не потерял свою актуальность и продолжает оставаться одним из основных причин высокой смертности и инвалидности среди трудоспособного населения. По данным Американского ракового регистра, заболеваемость ОМЛ в среднем составляет 3-5 человек на 100 тыс. населения в год и возрастает до 12-13 человек на 100 тыс. ежегодно. Несмотря на значительные успехи, которые были достигнуты в последние десятилетия в области диагностики и лечения ОМЛ, примерно 46% пациентов не доживают до терминальной стадии и у них наступает летальный исход из-за осложнений заболевания. Эти данные настораживают, так как они свидетельствуют о недостаточной эффективности диагностики и прогнозирования клинического течения ОМЛ. В связи с этим раннее обнаружение, эффективное лечение и предотвращение возможных осложнений продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

В последние годы в мировой практике проводится ряд научных исследований по совершенствованию методов ранней диагностики, прогнозирования клинического течения, а также эффективности химиотерапии ОМЛ. «...Практически все опубликованные научные статьи, посвящённые острому миелоидному лейкозу, содержат информацию о том, насколько разнообразна и неоднородна эта группа заболеваний, насколько сложно прогнозировать течение болезни и эффективность химиотерапии для каждого больного...»¹. Научные исследования показали, что ряд прогностических факторов оказывает существенное влияние на эффективность лечения, среди которых особенно значимыми являются возраст пациентов, количество лейкоцитов в начальной стадии заболевания, иммунологический вариант ОМЛ, цитогенетические и молекулярно-биологические нарушения. Ранее выявление морфологических изменений показателей крови и костного мозга, а также изучение генетических (t (8;21), inv (16;9), NPM1, PML-RARA и TP53) нарушений и хромосомных aberrаций в организме, имеют важное значение для достоверной диагностики, своевременного прогнозирования развития осложнений и эффективности химиотерапии у пациентов с ОМЛ.

В нашей стране большое внимание направлено на развитие медицинской сферы, а также на соответствие системы медицины требованиям мировых стандартов, в частности, на раннее диагностирование, лечение и предотвращение осложнений онкогематологических патологий. Решение таких задач, как «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи в нашей стране, а также, внедрение

¹Gupta 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

высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажных служб, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»² позволят значительно снизить инвалидность и смертность от осложнений заболеваний, улучшить качество жизни населения за счёт повышения эффективности использования современных молекулярно-генетических методов исследований в диагностике и профилактике ОМЛ.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения», № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых актах, соответствующих данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование проведено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики, раздел VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.³

Научному поиску методов диагностики, прогнозированию клинического течения и терапии острого миелоидного лейкоза посвящены исследования ведущих научно-исследовательских и учебных заведений в мире, в частности, St. Jude Children's Research Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Medical College of Wisconsin, Medical Sciences Institute, Blood Center of Wisconsin, University of Florida, Harvard Medical School, University of Vermont, Burlington (SJCRH, DFCI, CCG, POG) (США), Charite University Hospital – Berlin, Institute of Child Health, London, UK, Rigshospitalet, Denmark (BFM, COALL, AIEOP, DCLSG, UKALL, NOPHO) (Европа), Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (Российская Федерация), Республиканского специализированного научно – практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ) МЗ РУз, Ташкентской медицинской академии, Андижанского государственного медицинского института (Узбекистан).

Получены ряд результатов по основам патогенеза, механизмов развития, особенностей клинического течения, профилактике и лечению острого миелоидного лейкоза и связанных с ним осложнений, в том числе: по данным исследования SJCRH (США) доказана эффективность ранней

²Указ Президента Республики Узбекистан № УП - 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации на основе следующих сайтов: www.stjude.org; www.dana-farber.org; www.mcw.edu; www.ufl.edu; www.hms.harvard.edu; www.uvm.edu; www.charite.de; www.ucl.ac.uk; www.rigshospitalet.dk; www.fnkc.ru

интенсификации, показана возможность отмены лучевой терапии для некоторых групп больных. Исследовательские работы педиатрической онкологической группы (POG, США) выявили, что базисной терапией острого лейкоза (ОЛ) у детей остаётся длительная терапия меркаптопурином, а добавление длительной терапии L-аспарагиназой приводит к улучшению исхода заболевания у пациентов с ОЛ. В то же время, CCG (Голландская группа детской онкологии) и UKALL (Британская группа по лечению ОЛ) представили новые методы лечения нейрорлейкемии.

В настоящее время во всём мире одним из приоритетных направлений в проведении научных исследований является решение проблем достоверной диагностики ОМЛ и прогнозирования риска развития рецидива, а также резистентности к химиотерапии у больных данной категории. Ведутся работы по дальнейшему совершенствованию эффективности методов диагностики и прогнозирования клинического течения а также резистентности к химиотерапии ОМЛ для более эффективного осуществления лечебно-профилактических мероприятий.

Степень изученности проблемы. Во всём мире, несмотря на давность изучения ОМЛ, многие вопросы до сих пор окончательно не изучены, особенно в диагностическом плане (Duployez N., 2016). На сегодняшний день стали появляются научные работы, посвящённые глубокому изучению патогенетической роли ряда генов и хромосомных нарушений в развитии ОМЛ. Но несмотря на это, достоверные критерии диагностики и прогнозирования клинического течения ОМЛ всё ещё остаются не до конца установленными. В связи с этим, это требует дальнейших всесторонних исследований роли различных молекулярно-генетических, а также хромосомных нарушений для повышения надёжности диагностики и своевременного выявления у пациентов риска развития ОМЛ.

В странах СНГ проведены многочисленные исследования по ранней диагностике и прогнозированию клинического течения ОМЛ, вместе с тем, внедрены обновлённые рекомендации по лечению и профилактике. Изучены цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза острых миелоидных лейкозов (Мисюрин А.В., 2017). Изучено, что уровень информативности результатов цитогенетического исследования намного выше других показателей и напрямую связан с исходом заболевания (Kiyoi H., 2015). Оценено влияние интенсивности курсов консолидации «7+3» vs «FLARIDA» на значение минимальной остаточной болезни у больных с острыми миелоидными лейкозами (Лобанова Т.И., 2018). Изучено, что уровень мутации генов и хромосомных aberrаций влияет на многие такие характеристики, как тяжесть течения острого лейкоза у детей и взрослых, ответ на проводимую химиотерапию, присоединение различных осложнений и клинические проявления лейкоза, протекающие без ремиссии (Коркин Ю.С., 2022).

В Узбекистане большое внимание уделяется вопросам диагностики, раннего выявления, лечения и профилактики онкогематологических заболеваний. В нашей стране за последние годы имеются работы таких

учёных, как Ж.Д.Хужахмедов (2009г.), который изучил уровень заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в Узбекистане. Была установлена роль мутации FLT-3 при острых миелоидных лейкозах (Раджабова А.М., 2019г и Эгамова С.К., 2022г). Модифицировано стандартное цитогенетическое исследование для выявления хромосомных нарушений (Алланазарова Б.Р., 2013г). А также внедрены молекулярно-биологические методы в диагностику заболеваний системы крови в Узбекистане (Каримов Х.Я., 2013г).

Однако, проведённый анализ литературных данных свидетельствует о том, что в этих исследованиях не были детально изучены влияния некоторых генетических драйверных соматических мутаций и их взаимосвязь с эпигенетическим регулятором онкосупрессора TP53, а также с хромосомными нарушениями в ранней диагностике, прогнозировании течения, а также, мониторинге лечения ОМЛ. В связи с выше изложенным, весьма актуальной задачей современной онкогематологии в Узбекистане является проведение комплексных клинических и цитогенетических, а также молекулярно-генетических исследований, направленных на изучение патогенеза ОМЛ, что представляет большой научный и практический интерес.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института по теме «Разработка передовых инновационных технологий ранней диагностики, лечения и профилактики хронических неинфекционных заболеваний в различных регионах Узбекистана» (2020–2024 гг). Номер госрегистрации: 012000273.

Целью исследования является изучение частоты драйверных соматических генных, хромосомных мутационных изменений у больных с острым миелоидным лейкозом и оценка их роли в ранней диагностике, прогнозировании течения, а также, контроле эффективности лечения заболевания.

Задачи исследования:

провести клиничко – морфологические исследования пациентов с острым миелоидным лейкозом;

изучить хромосомные аберрации у больных с острым миелоидным лейкозом и его взаимосвязи с драйверными соматическими мутациями;

определить частоты встречаемости драйверных-соматических мутаций t (8;21), inv (16;9), NPM1, PML-RARA и оценить их роль в ранней диагностике, прогнозировании течения, а также, контроле эффективности лечения острого миелоидного лейкоза;

оценить значение эпигенетического регулятора супрессора опухолевого роста TP53 в развитии и клиническом течении острого миелоидного лейкоза;

оценить взаимосвязь драйверных–соматических мутаций с мутаций эпигенетического регулятора онкосупрессора TP53 у больных с острым миелоидным лейкозом;

усовершенствовать диагностические критерии и разработать алгоритм прогнозирования риска развития, а также клинического течения ОМЛ.

Объектом исследования явились 235 лиц. Из них были сформированы 2 подгруппы: 145 пациентов с ОМЛ, которые составили основную группу. В группу сравнения вошли 90 «условно–здоровых» лиц без клинических проявлений ОМЛ на момент обследования и в анамнезе, не имеющими у себя и близких родственников онкогематологических заболеваний.

Предметом исследования была использована сыворотка крови для проведения общеклинических исследований, периферическая кровь и пунктат костного мозга для генетических исследований.

Методы исследования. В исследовании использованы стандарты диагностики ОМЛ, клинико–гематологические, цитогенетические, молекулярно–генетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

показано, что у больных с морфологическим вариантом ОМЛ М3 частота встречаемости мутации PML–RARA достоверно выше по сравнению с мутациями генетических маркеров t (8;21), inv (16;9) и NPM1;

установлена значительно более высокая частота распределения мутации NPM1 у больных с нормальным кариотипом по отношению с пациентами с хромосомными нарушениями;

показано, что при наличии мутации PML–RARA развитие полной ремиссии достоверно в 12.4 раза выше, чем у пациентов без мутации;

обосновано, что неблагоприятный генотип Arg/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 повышает риск формирования острого миелоидного лейкоза и свидетельствует о неблагоприятном течении основной патологии, приводит к развитию рецидива, а также резистентности к химиотерапии;

показано, что неблагоприятный генотип Arg/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 имеет высокую прогностическую эффективность в качестве самостоятельного маркера для оценки шанса обнаружения мутации t (8;21) и PML–RARA у больных с острым миелоидным лейкозом.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявленная взаимосвязь между полиморфизмом Pro72Arg в гене TP53 и драйверными соматическими мутациями позволил раннему выявлению мутации t (8;21) и PML–RARA, а также своевременному подбору и коррекции препаратов у больных с ОМЛ;

обоснована роль драйверных соматических мутаций t (8;21) и PML–RARA в возникновении хромосомных нарушений, которые играют важную роль в развитии ОМЛ;

доказана необходимость выявления и анализа генетических маркеров t (8;21) и PML–RARA у больных с ОМЛ для раннего прогнозирования и определения особенностей клинического течения, а также эффективности лечебных мероприятий;

установлено, что достоверная диагностика и раннее прогнозирование клинического течения ОМЛ позволит избежать больших материальных затрат на дорогостоящее лечение этой патологии и её осложнений, проведения целенаправленных лечебных и профилактических мероприятий.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением теоретических подходов и методов, методологической правильностью проведённых исследований, достаточностью клинического материала и количества наблюдений, современными взаимодополняющими клиническими, лабораторными, молекулярно–генетическими и статистическими методами исследований, а также сопоставлением проведённых исследований с международными данными и с отечественным опытом, достоверностью полученных результатов, заключением компетентных структур.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в оценке роли драйверных соматических генных, хромосомных мутационных изменений в ранней диагностике, прогнозировании течения, а также контроле эффективности лечения острого миелоидного лейкоза.

Практическая значимость результатов исследования заключается в совершенствовании подходов к достоверной диагностике и раннему выявлению наследственной предрасположенности к развитию ОМЛ, прогнозированию характера его течения и более эффективного осуществления лечебно–профилактических мероприятий.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по молекулярно–биологическим маркерам диагностики, прогнозирования клинического течения и мониторинга лечения больных с острыми миелоидными лейкозами:

разработаны методические рекомендации по теме «Роль хромосомных aberrаций в патогенезе острых миелоидных лейкозов» (справка Андижанского государственного медицинского института № 61-12и от 29 февраля 2024 года). В результате, это дало возможность достоверной диагностики и раннего выявления факторов риска развития осложнений ОМЛ.

разработаны методические рекомендации по теме «Оценка молекулярно–генетических факторов риска развития острого миелоидного лейкоза» (справка Андижанского государственного медицинского института № 61-13и от 29 февраля 2024 года). В результате, это дало возможность ранней диагностике, прогнозированию клинического течения, а также контролю эффективности лечения заболевания, повысило эффективность профилактических мероприятий, прогнозировало развитие острого миелоидного лейкоза и его осложнений.

Полученные результаты исследований, основанных на разработке алгоритма диагностики и прогнозирования риска развития, а также клинического течения ОМЛ, внедрены в практическое здравоохранение, включая, клинику Андижанского государственного медицинского института

на основании приказа №33 от 14.03.2024г., многопрофильную клинику Ферганского медицинского института общественного здоровья на основании приказа № 24 от 11.03.2023г. и Хорезмский областной многопрофильный медицинский центр на основании приказа № 19 от 18.03.2024г. (справка научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 25 июня 2024 года № 01/21). В результате, это позволило провести достоверную диагностику, раннее прогнозирование риска развития острого миелоидного лейкоза, предупредить развитие осложнений, раннюю инвалидизацию и прогрессирование заболевания, продлить период трудоспособности, сэкономить бюджетные средства, затрачиваемые на дорогостоящее лечение, обследование и диагностику, а также улучшить качество жизни больных с острым миелоидным лейкозом.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации обсуждены на 7 научно–практических конференциях, в том числе, на 3 международных и 4 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 10 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертации, из них 9 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объём диссертации составляет 177 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи исследования, обозначается его объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике. Изложены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных статьях и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современная интерпретация развития и диагностики острого миелоидного лейкоза**» приведены подробный обзор зарубежной и отечественной литературы. Анализируется патогенез острого миелоидного лейкоза, раскрыты современные взгляды на клинико–морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические механизмы развития острого миелоидного лейкоза, а также определены нерешённые или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследований**» приведены описание материала и методов исследования, которые были использованы в данной работе. В выборку исследования вошли 235 пациентов. Из них были сформированы 2 подгруппы, отобранные в соответствии с критериями включения и исключения в данное исследование:

1 группа – 145 больных с первично-диагностированным ОМЛ, обратившихся на обследование и дальнейшее лечение в Республиканский специализированный научно–практический медицинский центр гематологии министерства здравоохранения Республики Узбекистан (РСНПМЦГ МЗ РУз); 2 группу – группу сравнения составили 90 «условно– здоровых» лиц без клинических проявлений выше указанной патологии в момент обследования и в анамнезе, которые были представлены пациентами стационара, а также волонтерами, сопоставимых по полу и возрасту с больными основной группы без гемобластозов. В качестве материала для контрольной выборки использованы препараты геномной ДНК, как выделенные самостоятельно, так и хранящиеся в банке ДНК Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз.

Все исследования в основной и контрольной группах проводились у больных в возрасте старше 18 лет и с согласия пациентов на исследование.

Диагностика ОМЛ производилась согласно принятым в настоящее время клиническим рекомендациям, на основании результатов клинико–лабораторных исследований, включая данные анамнеза, жалобы больных, результатов осмотра, данных планового лабораторного обследования (общий анализ крови, миелограмма), а также данных лабораторных исследований, проведённых высокотехнологичными методами (стандартное цитогенетическое исследование, молекулярно–генетическое исследование с выявлением маркеров острого миелоидного лейкоза).

Из 145 больных основной группы мужчин было 71 – 49.0%, женщин 74 – 51.0% (рис. 1).

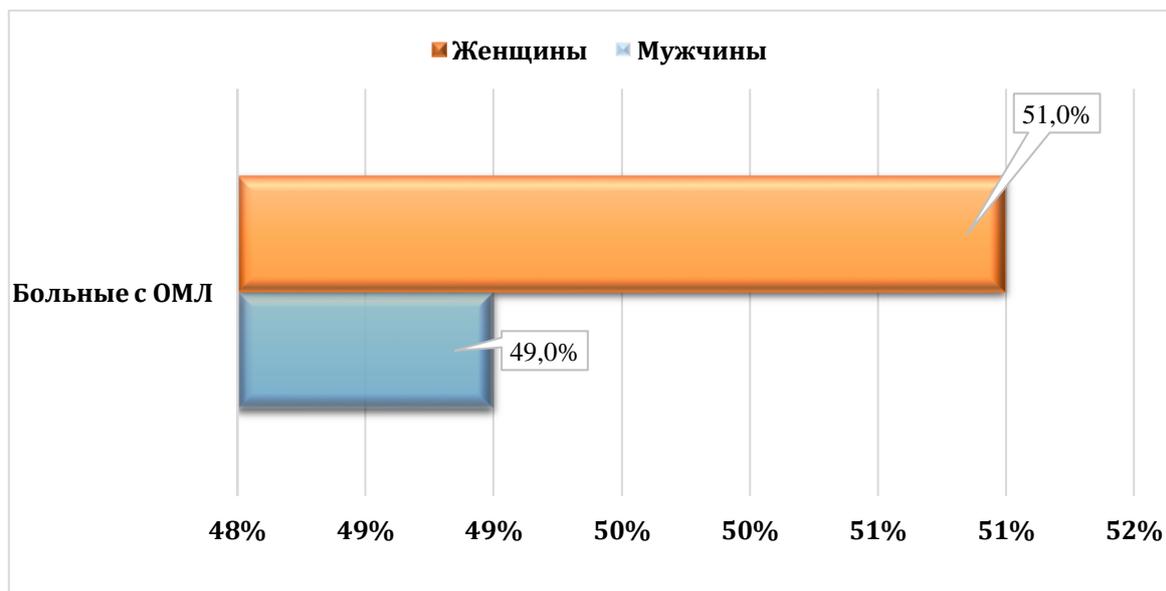


Рис. 1. Распределение больных по полу.

Наиболее поражаемый возраст среди пациентов с ОМЛ – 18–44 года, которые составили 145/78 (53.8%) больных.

В основной группе больных с ОМЛ среднего и пожилого возраста было всего 145/39 (26.9%) и 145/26 (17.9%) пациентов. Самая низкая выявляемость заболеваемости приходилась на возрастную группу 75–90 лет, что составило 1.4%. Помимо этого, долгожителей не было выявлено.

В основной исследуемой группе больных медиана возраста составила 44.6 ± 1.2 года. В том числе, у пациентов мужского пола средний возраст составил 47.2 ± 1.9 лет, у больных женского пола медиана возраста составила 42.2 ± 1.5 года. Средний возраст здоровых лиц в контрольной группе составил 48.3 ± 1.7 лет. По возрастному и половому составу исследуемая и контрольная группы были сопоставимы.

На первом этапе исследования всем пациентам проводился тщательный сбор анамнеза, общеклиническое обследование, которое включало в себя осмотр пациентов, выявление клинических проявлений, изучение данных клинического анализа крови, а также результатов миелограммы.

На втором этапе нашего исследования была оценена роль драйверных–соматических мутаций, а также в соответствии с задачами исследования нами был проведён анализ кариотипа методом стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) у больных с острым миелоидным лейкозом.

На третьем этапе данной работы были изучены различия по частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфного маркера эпигенетического регулятора супрессора опухолевого роста TP53, рассчитаны прогностическая эффективность исследуемого гена–детерминанта.

Вместе с тем, был изучен мутационный спектр онкосупрессора опухолевого роста TP53 в зависимости от возраста больных и оценена его значимость в формировании опухолевого клона и развитии ОМЛ.

В заключении провели обобщение и интерпретацию результатов проведённых исследований. На основании этого были выделены наиболее важные клиничко-лабораторные данные, установлены основные статистически значимые генетические маркеры, оказывающие влияние на достоверность диагностики, прогнозирования ОМЛ и на течение заболевания.

Стандартные цитогенетические и молекулярно–генетические исследования мутаций проводились в отделении молекулярной медицины и клеточных технологий и лаборатории медицинской генетики РСНПМЦ гематологии МЗ РУз. Анализ частоты распределения полиморфизмов исследуемых генов был проведён с использованием модели по типу «case-control» (случай-контроль, сравнения двух выборок). ПЦР (полимеразная цепная реакция) анализ проводили при помощи термоциклеров Applied Biosystems 2720 (США) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN, Германия) и Rotor Gene Q (QUAGEN, Германия) в соответствии с программами амплификации. При заборе крови пациентов были использованы стандартные вакуумные пробирки Vacutainer Becton Dickinson International (США) с ЭДТА.

Статистическая обработка полученных результатов исследования выполнена с помощью стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0 (США).

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторные особенности острого миелоидного лейкоза»** дана оценка результатам исследований основных клинико-лабораторных показателей при поступлении больных в стационар.

Всем пациентам проводился тщательный сбор анамнеза, общеклиническое обследование, которое включало в себя осмотр пациентов, выявление клинических проявлений, изучение данных клинического анализа крови, а также результатов миелограммы. Затем, у больных была оценена характеристика течения заболевания.

В ходе изучения клинических проявлений ОМЛ у больных установлено, что анемический синдром обнаруживался в (108 из 145 больных) 74.5% случаях, что относительно чаще других проявлений. Анемический синдром проявлялся головокружением (69,0%), слабостью (93.1%) и одышкой (37.2%).

Характерными были также боли в костях (62.1%), лимфаденопатия (31%), гепатоспленомегалия (9,0%), тошнота и рвота (42.1%), снижение аппетита (47.6%), стоматит (2.8%). Повышение температуры тела наблюдалось у 66 пациентов из 145, что составило 45.5% от общего числа обследованных больных с ОМЛ. Температура тела в 54.5% случаях не превышала нормальных значений. У пациентов с ОМЛ в 6.2% случаях наблюдалась опухолевая интоксикация.

Далее, при рассмотрении основных гематологических параметров у пациентов с острым миелоидным лейкозом были получены следующие данные: среднее значение гемоглобина в крови у 145 пациентов с ОМЛ было равно 71.2 ± 1.9 г/л, эритроцитов $2.3 \pm 0.06 \times 10^{12}$ /л, а лейкоцитов – $73.6 \pm 8.4 \times 10^9$ /л соответственно. Размах лейкоцитов был довольно широким и колебался от 1.32 до 446×10^9 /л. Статистические данные показали, что у 60/145 (41.4%) пациентов был обнаружен гиперлейкоцитоз, у которых средний уровень лейкоцитов был в пределах $148.3 \pm 14.5 \times 10^9$ /л.

Среднее содержание количества лимфоцитов у 145 больных с ОМЛ было равно $25.3 \pm 1.8\%$ с минимальным показателем 0.76% и максимальным значением 61.2%. Средний уровень моноцитов равнялся $15 \pm 1.5\%$. Количество тромбоцитов колебалось от 3 до 606×10^9 /л, а среднее содержание этого показателя составило $46.1 \pm 6.9 \times 10^9$ /л.

Среднее значение СОЭ было равно 49.5 ± 1.7 мм/час, где минимальное значение было равно 4 мм/час, а максимальное до 80 мм/час.

Важным показателем, влияющим на прогноз и стратификацию лечения является количество опухолевых клеток в периферической крови и костном мозге. Чем больше количество бластных клеток, тем прогноз хуже.

У 109 больных из 145 были выявлены опухолевые клетки в периферической крови. Среднее значение которого составило $54.1 \pm 2.5\%$ соответственно.

Вместе с тем, среднее значение бластных клеток в костном мозге составило $62.1 \pm 2.3\%$ соответственно.

Результаты оценки бластных клеток в периферической крови показало достоверное различие между пациентами пожилого и молодого возраста ($p < 0.05$). Средние значения бластных клеток в периферической крови были следующими: у пациентов старше 60 лет – $64.2 \pm 4.9\%$, а в группе больных младше 60 лет средний уровень этого показателя был равен $51.7 \pm 2.8\%$.

В подгруппе больных пожилого возраста показатель бластных клеток в периферической крови был в 1.2 раза ($p < 0.05$) выше по сравнению с пациентами молодого возраста.

Аналогичная ситуация так же была зарегистрирована в ходе изучения бластных клеток в костном мозге. Бластные клетки в костном мозге у больных в возрасте старше 60 лет была достоверно выше (в 1.3 раза) по сравнению с молодыми пациентами ($75.5 \pm 4.4\%$ против $60.5 \pm 2.6\%$ соответственно) ($p < 0.05$).

Результаты исследований основных показателей общего анализа крови и миелограммы при поступлении больных в стационар вне зависимости от пола, были сопоставимы и достоверно не различались между собой ($p > 0.05$).

По морфологическим вариантам (FAB– классификация, 2015 г.) острый миелоидный лейкоз распределился следующим образом: ОМЛ М2 встречался в 44 (30.3%) наблюдениях, М3 в 14 (9,7%), М4– в 3 (2.1%), М5 в 2 (1.4%) случаях и у 82 (56.6%) больных вариант ОМЛ М0 не был дифференцирован (рис. 2).

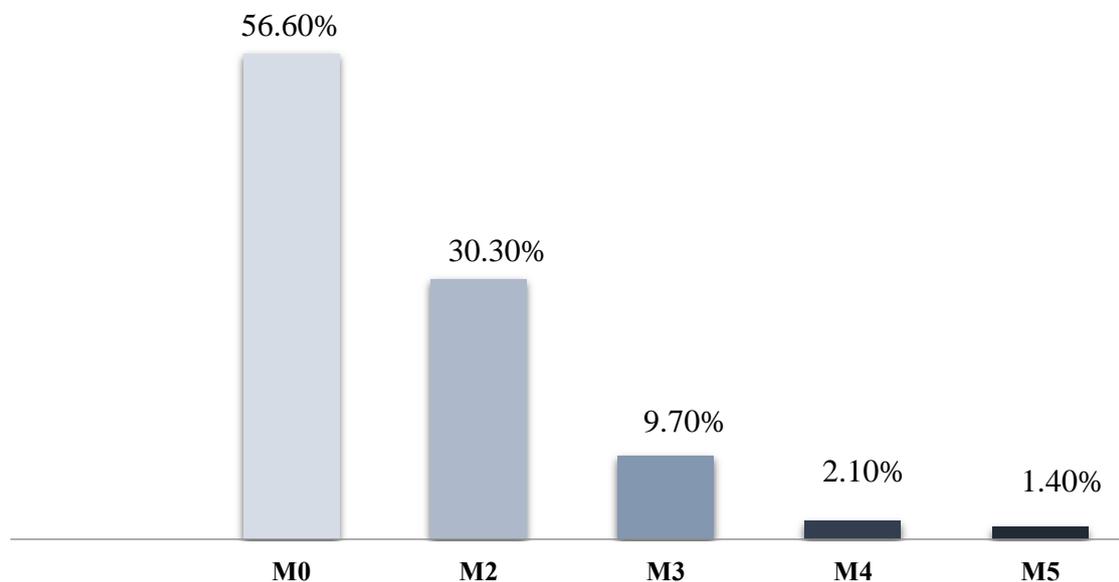


Рис. 2. ОМЛ по морфологическим вариантам (FAB– классификация, 2015 г.)

У всех больных с М5 вариантом ОМЛ зарегистрирована мутация NPM1, а также у пациентов с М4 вариантом данная мутация была обнаружена в 66.7% случаях соответственно. У больных с М4 и М5 вариантами ОМЛ по

сравнению с другими изучаемыми драйверными мутациями наиболее чаще выявлена мутация генетического маркера NPM1 ($p=0.05$).

Вместе с тем, у пациентов с морфологическим вариантом ОМЛ М3 достоверно чаще обнаружена мутация генетического маркера PML-RARA (78.6%) по сравнению с мутациями гена t (8;21) (7.1%) ($p<0.001$). У пациентов с морфологическими вариантами ОМЛ М0 и М2 различия по частоте встречаемости выше указанных драйверных соматических мутаций были незначительными ($p>0.05$).

В следующем этапе нашего исследования целью явилось изучение частоты встречаемости осложнений острого миелоидного лейкоза.

Согласно результатам исследования, осложнения среди 145 больных были обнаружены у 68 пациентов, что составляет 46.9%, а в месте с этим без осложнения течение заболевания было зарегистрировано у 53.1% пациентов соответственно.

В ходе данного исследования полная ремиссия достигнута у 100 из 145 (68.9%) пациентов с ОМЛ: у 14 (50.0%) больных из группы пожилых, у 86 (73.5%) – молодых больных. А также, в зависимости от гендерных особенностей ремиссия была зарегистрирована у мужчин (53/71) в 74.6% случаях, а у лиц женского пола – у (47/74) 63.5% пациентов соответственно.

Резистентное течение острого миелоидного лейкоза было констатировано у 21 пациента (14.5%) из 145 больных. По сравнению с больными младше 60 лет резистентные формы ОМЛ наиболее часто регистрировались у больных пожилого возраста и были выявлены в 35.7% случаях (10/28), а у молодых пациентов рефрактерность к ХТ обнаружена в (11/117) 9.4% случаях соответственно. Вместе с тем, 18.3% больных с ОМЛ мужского пола и 10.8% пациентов женского пола оказались рефрактерными к химиотерапии.

В дальнейшем 4.8% (7/145) больных погибли от прогрессирования заболевания.

В ходе исследования у 26 пациентов из 145 был зарегистрирован рецидив изучаемой патологии. Из 26 случаев в 17 (65.4%) был обнаружен ранний рецидив и у 34.6% больных был выявлен поздний рецидив (9/26). Рецидив был выявлен у 18.3% пациентов мужского пола и в 17.6% случаях у лиц женского пола. Как у мужчин, так и у женщин ранний рецидив был констатирован наиболее часто, чем поздний. Различия в показателях встречаемости рецидива по возрастному аспекту были не выраженными – 14.3% (4/28) против 18.8% (22/117) соответственно. В группе пожилых больных ранний рецидив был зарегистрирован в единичных случаях (в 3.6% случаях), поздний рецидив был обнаружен у 3 больных из 28 (в 10.7% случаях).

В четвертой главе диссертации «Результаты цитогенетических и молекулярно-генетических исследований драйверных-соматических мутаций у больных с острым миелоидным лейкозом» представлены результаты стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) и

драйверных–соматических мутаций (t (8;21), inv (16;9), NPM1 и PML–RARA), а также их взаимосвязь у больных с острым миелоидным лейкозом.

В соответствии с задачами исследования у 83 пациентов из 145 исследованных больных выполнено кариотипирование клеток.

В ходе стандартного цитогенетического исследования изменения кариотипа обнаружены у 32 пациентов из 83 (38.6%) больных, тогда как у 51 пациента (61.4%) хромосомные аберрации не выявлены (кариотип 46XX или 46XY).

У больных мужского пола у 19 из 39 (48.7%) пациентов встречались хромосомные нарушения, а у 20 больных (51.3%) нарушений кариотипа не было обнаружено. А в группе пациентов женского пола хромосомные аберрации выявлены у 13 из 44 (29.5%) больных, а также у 31 пациента (70.5%) изменений кариотипа не было выявлено.

Хромосомные аберрации были зарегистрированы наиболее часто среди мужчин по сравнению с женским полом. У пациентов молодого возраста была обнаружена нарушение кариотипа в 33.3% случаях (22 из 66), нормальный кариотип был обнаружен у 66.7% (44 из 66) пациентов соответственно. У больных пожилого возраста хромосомные нарушения были зарегистрированы у 10 пациентов из 17 (58.8%), нормальный кариотип был выявлен у 7 больных из 17 (41.2%).

Таким образом, хромосомные аберрации были зарегистрированы наиболее часто среди мужчин и у пожилых пациентов, но несмотря на это различия были недостоверными ($p>0.05$).

Таблица 1

Спектр мутационных изменений, выявленных методом СЦИ.

№	Хромосомные аберрации	абс.	%	
1	Гиподиплоидии	45 X	3	50.0%
		43 XY	2	33.3%
		36–45 XY	1	16.7%
		Всего	6	100%
2	Гипердиплоидии	47 XY–XX	2	25.0%
		48 XX–XY	2	25.0%
		50 XY	1	12.5%
		52–54 XY	3	37.5%
	Всего	8	100%	
3	Дериватные	der16	2	50.0%
		der17	1	25.0%
		der13	1	25.0%
		Всего	4	100%
4	Транслокации	t(15;17)(q24;q21)	5	62.5%
		t(8;21)(q22;q22)	3	37.5%
		Всего	8	100%
5	Делеции	del5p	1	50.0%
		del7q	1	50.0%
		Всего	2	100%
6	Моносомии	–8	1	33.3%

		-22	1	33.3%
		-7	1	33.3%
	Всего		3	100%
7	Трисомии	+8	1	100%
	Всего		1	100%

При стандартно–цитогенетическом исследовании по типу хромосомных aberrаций у больных с ОМЛ чаще встречались количественные изменения кариотипа по типу гиподиплоидии в 18.7% (6 из 32) случаях и в 25.0% (8 из 32) случаев гипердиплоидии. Дериватные хромосомы выявлены в 12.5% (4 из 32) и транслокации в 25.0% (8 из 32) случаях; делеции составили 6.3% (2 из 32); моносомии 9.4% (3 из 32) и трисомии составили 3.1% (1 из 32) (таб. 1).

В основной группе больных с хромосомными нарушениями отмечалось достоверное повышение количества лейкоцитов (в 1.9 раза) по сравнению с группой пациентов с нормальным кариотипом ($55.5 \pm 12.9 \times 10^9/\text{л}$ против $107.7 \pm 16.6 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0.001$).

Различия количества тромбоцитов между группами без хромосомных нарушений и с хромосомными aberrациями было существенным. У больных с хромосомными aberrациями средний уровень тромбоцитов был в 2.4 раза ниже ($24.9 \pm 4.6 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с пациентами без хромосомных нарушений ($60.9 \pm 15.8 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0.001$).

В группе больных с хромосомными изменениями в сравнении с пациентами, имеющими нормальный кариотип, увеличение количества бластных клеток в ПК достигало достоверных значений ($69.7 \pm 3.4\%$ против $46.4 \pm 4.1\%$) ($p < 0.001$).

Но, несмотря на это, между больными с нормальным кариотипом и хромосомными aberrациями количество бластных клеток в КМ достоверно не различались ($61.8 \pm 4.0\%$ против $67.0 \pm 4.4\%$) ($p > 0.05$).

Далее была изучена частота распределения драйверных–соматических мутаций и их взаимосвязь с хромосомными нарушениями, а также с клиническим течением ОМЛ.

В ходе исследования мутации t (8;21) были обнаружены у 9.7% (14 из 145) больных, вместе с тем, мутация данного гена не была выявлена в 90.3% случаях соответственно. Статистически незначимо чаще мутации этого генетического маркера определялись у пациентов с изменённым кариотипом – у 6 (18.8%) из 32 обследованных больных по отношению с больными без таковых ($\chi^2=0.1$; OR=1.2; $p=0.7$; 95%CI:0.39–3.98). В группе пациентов с благоприятным кариотипом мутации t (8;21) были обнаружены только у 15.7% больных (рис. 3).

Полная ремиссия была достигнута у 78.6% больных с мутацией, а в подгруппе больных без мутации ремиссия наблюдалась в 67.9% случаях соответственно. Но, несмотря на незначимое различие, при наличии мутации t(8;21) есть слабая тенденция к развитию полной ремиссии (ПР) (в 1.7 раза) по отношению с пациентами, которые не имеют данную мутацию ($\chi^2=0.7$; OR=1.7; $p=0.4$; 95%CI:0.46–6.5).

У 21.4% больных с мутациями данного гена зарегистрирована резистентность к химиотерапии (ХТ), а у больных без мутации t (8;21) такое состояние было обнаружено лишь в 13.7% случаях соответственно. Исходя из результатов статистических анализов можно сделать вывод, что в выше указанной группе пациентов частота встречаемости мутации гена t (8;21) незначительно выше по сравнению с пациентами, не имеющими мутации данного генетического маркера (21.4% против 13.7% при $\chi^2=0.6$; OR=1.7; p=0.4; 95%CI:0.44–6.7).

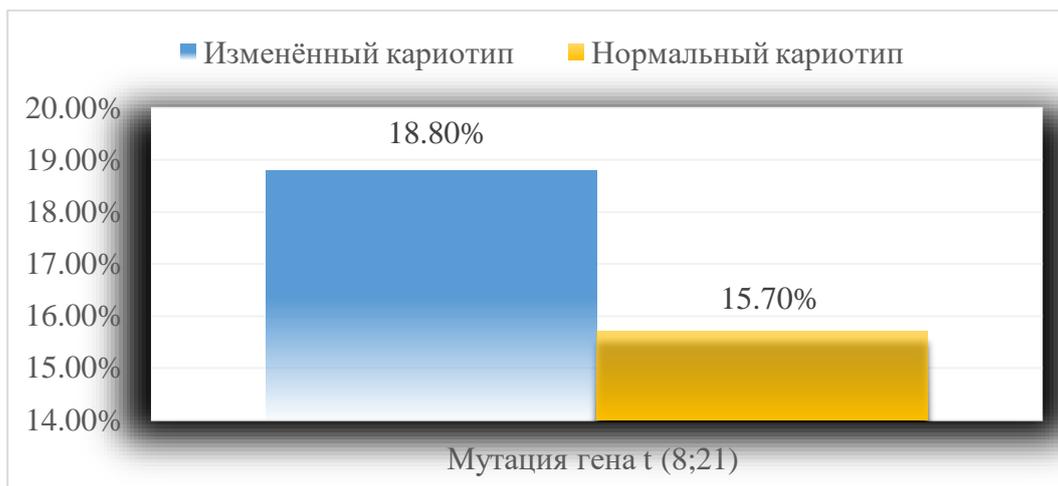


Рис. 3. Распределение мутации t (8;21) у пациентов с хромосомными нарушениями и с нормальным кариотипом.

У пациентов с мутациями t (8;21) и у больных без мутации t (8;21) получены статистически незначительные различия по частоте встречаемости рецидива изучаемой патологии (14.3% против 18.3% при $\chi^2=0.1$; OR=0.7; p=0.7; 95%CI:0.16–3.5).

В ходе данного исследования при изучении возрастных особенностей больных ОМЛ с мутациями гена t (8;21) установлено, что наибольшее количество мутаций изучаемого гена выявлено у пациентов в возрасте старше 60 лет. У больных с ОМЛ молодого возраста, несмотря на незначимые различия, обнаружено уменьшение доли встречаемости мутаций гена t (8;21) (7.7%) по сравнению с пациентами пожилого возраста (17.9%) (таб. 2).

Таблица 2

Различия по частоте выявления мутации t (8;21) в группах пациентов молодого и пожилого возраста

мутации t (8;21)	Количество обследованных				χ^2	p	OR	95%CI
	ОМЛ > 60		ОМЛ < 60					
	n	%	n	%				
есть	5	17.9	9	7.7	2.7	p < 0.2	2.6	0.83 – 8.23
нет	23	82.1	108	92.3	2.7	p < 0.2	0.4	0.12 – 1.21

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что несмотря на незначительную степень различия по частоте распределения данной мутации среди сравниваемых групп пациентов, шанс обнаружения мутации t (8;21) у пожилых пациентов в 2.6 раза выше по сравнению с подгруппой молодых больных с ОМЛ ($\chi^2=2.7$; OR=2.6; p=0.2; 95%CI:0.83–8.23).

Мутации в гене inv (16;9) были обнаружены у 4 (2.8%) из 145 больных с ОМЛ. Данная мутация у 141 (97.2%) из 145 пациентов не была выявлена.

При изучении пациентов в зависимости от кариотипа было обнаружено, что наибольшее обнаружение мутаций в гене inv (16, 9) детектировали в группе пациентов с нормальным кариотипом – у 3 (5.9%) из 51 больных. В группе больных с хромосомными aberrациями встречаемость мутации изучаемого гена была констатирована у 1 из 32 пациентов (3.1%). Несмотря на это, различия по частоте встречаемости мутации гена inv (16, 9) у больных с нормальным кариотипом и с изменённым кариотипом были статистически не достоверными ($\chi^2=0.3$; OR=0.5; p=0.6; 95%CI:0.05–5).

В ходе исследования все пациенты с мутацией гена inv (16, 9) (4 из 4) достигли ПР. А у больных без мутации данного гена ремиссия была констатирована только в 68.1% случаях соответственно.

Рецидив заболевания не был зарегистрирован у больных, имеющих мутации гена inv (16,9), а у пациентов без мутации в 18.4% случаях развивался рецидив ОМЛ. Такую же закономерность наблюдали в группе пациентов, имеющих резистентность к ХТ.

По результатам статистических анализов установлено, что мутации в гене inv (16;9) крайне редко (лишь у 2,6%) обнаруживались у пациентов молодого возраста. А также, схожую картину наблюдали у больных старше 60 лет, мутации inv (16;9) были выявлены у 3.6% пациентов соответственно ($\chi^2=0.1$; OR=1.4; p=0.8; 95%CI:0.14–13.92).

Различия по частоте встречаемости мутации inv (16;9) в зависимости от возраста больных не достигли достоверных величин (p < 0.05).

В проведённом исследовании мутации в гене NPM1 были обнаружены у 17.2% больных, а в 82.8% случаях данная мутация не была зарегистрирована.

В ходе исследования была продемонстрирована значительно высокая частота распределения мутации NPM1 у больных с нормальным кариотипом по отношению с пациентами с хромосомными нарушениями (35.3% против 9.4% при $\chi^2=7.0$; OR=0.2; p=0.01; 95%CI:0.06–0.65) (таб. 3).

Таблица 3

Различия в частоте фактора мутация гена NPM1 в группах пациентов с нормальным и изменённым кариотипом.

Мутация NPM1	Количество обследованных				χ^2	p	OR	95%CI
	Изменённый кариотип		Нормальный кариотип					
	n	%	n	%				
есть	3	9.4	18	35.3	7.0	p < 0.01	0.2	0.06 – 0.65
нет	29	90.6	33	64.7	7.0	p < 0.01	5.3	1.54 – 18.09

Далее, не найдены статистически существенные различия в этих группах больных в отношении развития рецидива ОМЛ (8.0% против 20.0% при $\chi^2=2.0$; OR=0.3; p=0.2; 95%CI:0.08–1.49).

Следует отметить, что по отношению с больными, имеющими мутации гена NPM1 статистически достоверно чаще резистентными к ХТ оказались больные без мутации данного генетического маркера (4.0% против 20.8% $\chi^2=4.0$; OR=0.2; p=0.05; 95%CI:0.03–0.97) (рис. 4).

Также было детектировано, что во всех случаях у пациентов с мутациями гена NPM1 выявлена ремиссия – 100.0%. Из группы больных без мутации данного гена ремиссия была достигнута только в 62.5% случаях.

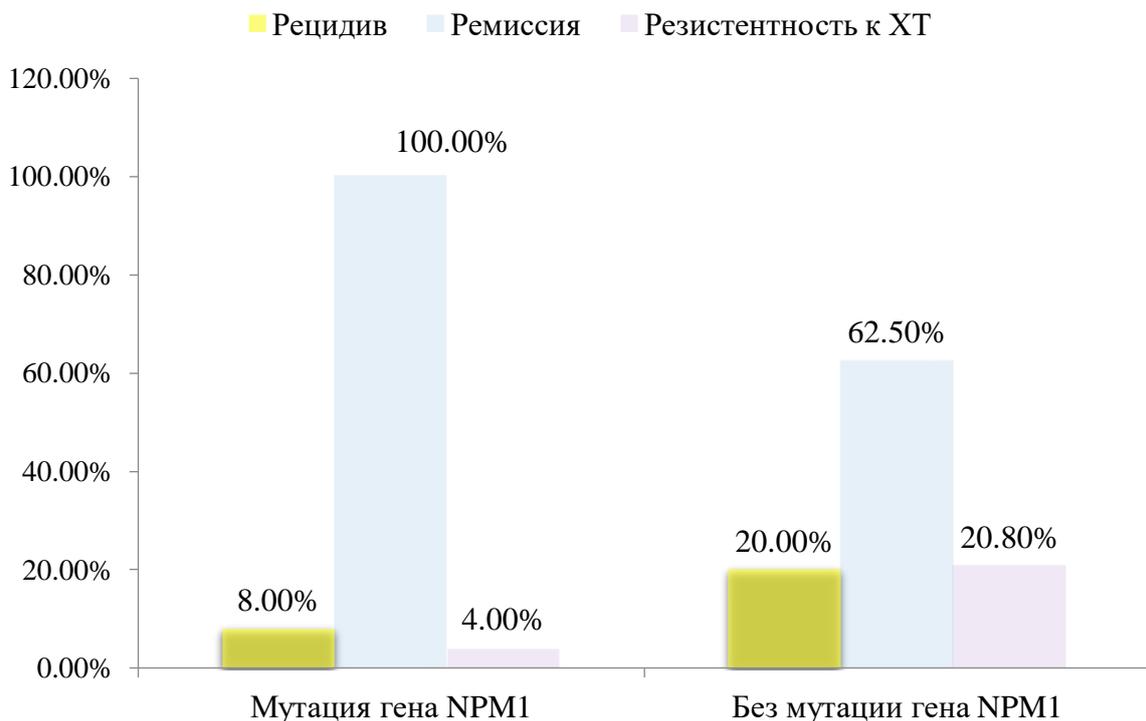


Рис. 4. Распределение мутации гена NPM1 у пациентов в зависимости от клинического течения.

Данные детекции генетического маркера NPM1 в зависимости от возраста показали, что у больных пожилого возраста шанс обнаружения мутации гена NPM1 составил OR=1.8 при $\chi^2=1.5$ и p=0.3 по сравнению с данной мутацией у пациентов молодого возраста.

Мутации в гене PML–RARA были обнаружены у 23 из 145 больных (15.9%) ОМЛ. Данная мутация не была обнаружена в 84.1% случаях соответственно.

При разделении больных на группы в зависимости от мутационного статуса генетического маркера PML–RARA установлено, что больные с мутациями данного гена не показывали худший результат к ХТ по сравнению с пациентами без мутации данного гена. Различия в частоте распределения мутации PML–RARA были не существенными между исследованными пациентами (13.0% против 14.8% при $\chi^2=0.05$; p=0.8; OR=0.9; 95%CI:0.23–3.22).

В то же время пациенты, у которых детектировались мутации PML-RARA, достоверно различались по достижению ПР от больных без мутаций выше указанного гена (95.7% против 63.9% соответственно при $\chi^2=9.1$; $p=0.01$). При наличии мутации PML-RARA развитие полной ремиссии в 12.4 раза достоверно выше, чем у пациентов без мутации (OR=12.4; 95% CI:1.62–95.24).

При сравнительном анализе частоты распределений мутаций в гене PML-RARA в зависимости от варианта кариотипа мы зарегистрировали их ассоциацию у больных с нормальным кариотипом – в 23.0% случаях. Также, мутации в гене PML-RARA были найдены у 30.4% пациентов, у которых детектировали хромосомные поломки. По статистическим результатам, данная закономерность была статистически недостоверной ($\chi^2=0.6$; $p=0.4$; OR=1.5; 95% CI:0.55–3.93) (таб. 4).

Таблица 4

Различия по частоте фактора мутация гена PML-RARA в группах пациентов с нормальным и изменённым кариотипом.

Мутация PML-RARA	Количество обследованных				χ^2	p	OR	95% CI
	Изменённый кариотип		Нормальный кариотип					
	n	%	n	%				
есть	7	30.4	28	23.0	0.6	p=0.4	1.5	0.55 – 3.93
нет	16	69.6	94	77.0	0.6	p=0.4	0.7	0.26 – 1.82

Далее в зависимости от возраста мы изучали мутации генетического маркера PML-RARA.

По нашим данным статистических обработок, мутация гена PML-RARA t (15, 17) (bcr1&bcr2) выявлена у 28.6% больных старше 60 лет и у 12.8% молодых пациентов, при этом различия между сравниваемыми группами были достоверными ($p < 0.05$).

Из этого следует, что различия в частоте клональности соматической мутации гена PML-RARA t (15, 17) (bcr1&bcr2) у больных пожилого возраста в 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).

Таким образом, исходя из выше изложенного необходимо учитывать важность выявления молекулярно-генетических аномалий драйверных соматических мутаций, а также хромосомных нарушений, которые могут подсказать динамику клинического течения и возможности дальнейшей коррекции проводимого лечения пациентов с ОМЛ.

В пятой главе диссертации «Результаты молекулярно-генетических исследований полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 у

больных с острым миелоидным лейкозом» представлены результаты исследования аллельных и генотипических вариантов полиморфного маркера эпигенетического регулятора супрессора опухолевого роста TP53 в основной группе больных и в группе контроля.

Ассоциативный анализ генотипов в группе контроля и выборках исследованных групп пациентов проведён при помощи дизайна «case-control». Изученные частоты генотипов считали репрезентативными для группы пациентов или здоровых людей, если они были совместимы с равновесием Харди–Вайнберга.

Анализ распределения частоты мажорного аллеля Pro полиморфизма эпигенетического регулятора супрессора опухолевого роста Pro72Arg в гене TP53 у пациентов с ОМЛ и в контрольной выборке выявил между ними статистически достоверные различия. Так, значение OR аллеля Pro мажорного типа полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 составил 0.4 (61.0% против 77.8%, что выявлено при $\chi^2=14.2$, $p=0.01$, 95%CI:0.29–0.68).

В ходе исследования установлено, что распределение дикого аллеля Arg у больных с ОМЛ составило 39.0%, а в группе сравнения выше указанный аллель был обнаружен в 22.2% случаях соответственно. В основной выборке больных и у резидентов группы сравнения различия по частоте встречаемости минорного аллеля типа Arg имеют высокие значения и достигли уровня статистической значимости при $\chi^2=14.2$, $p=0.01$, 95%CI:1.47–3.4, OR=2.2 соответственно (таб. 5).

Таблица 5

Различия по частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Pro72Arg (rs1042522) в гене TP53 в группах пациентов с ОМЛ и в группе сравнения

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	Основная группа		Группа сравнения					
	n	%	n	%				
Pro	177	61.0	140	77.8	14.2	0.01	0.4	0.29 – 0.68
Arg	113	39.0	40	22.2	14.2	0.01	2.2	1.47 – 3.4
Pro/Pro	57	39.3	57	63.3	12.8	0.01	0.4	0.22 – 0.64
Pro/Arg	63	43.4	26	28.9	5.0	0.05	1.9	1.08 – 3.31
Arg/Arg	25	17.2	7	7.8	4.2	0.05	2.5	1.04 – 5.85

Исходя из этого, минорный аллель Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 можно характеризовать как рисковый и наличие данного аллеля повышает риск развития ОМЛ в 2.2 раза, в то время как мажорный аллель Pro можно рассматривать как протективный маркер по отношению развития ОМЛ по сравнению с референсом.

В основной группе пациентов благоприятный генотип Pro/Pro обнаруживался лишь у 39.3% больных, что существенно ниже, чем в контрольной выборке, где данный генотип выявлен в 63.3% случаях при $\chi^2=12.8$, $p=0.01$, 95%CI:0.22–064, OR=0.4 соответственно.

Частота гетерозиготного генотипа Pro/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 в основной группе фиксировался в 43.4% случаях, что достоверно чаще, чем у респондентов в контрольной выборке (28.9%) при $\chi^2=5$, $P=0.05$, 95%CI:1.08–3.31, OR=1.9 соответственно.

Показано, что мутантный генотип Arg/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 крайне редко (лишь у 7.8%) обнаруживался у резидентов в контрольной выборке. Вместе с этим данный мутантный генотип в 2.5 раза чаще выявлялся у больных с ОМЛ (17.2%). Различия по частоте встречаемости неблагоприятного генотипа Arg/Arg между группами имело достоверные значения ($\chi^2=4.2$, $P=0.05$, 95%CI:1.04–4.85, OR=2.5) (рис. 5).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что наличие гетерозиготного генотипа Pro/Arg и неблагоприятного генотипа Arg/Arg имеет предрасполагающее значение (в 1.9 и 2.5 раза), тогда как дикий генотип Pro/Pro явился маркером резистентности ОМЛ по сравнению с референсом.

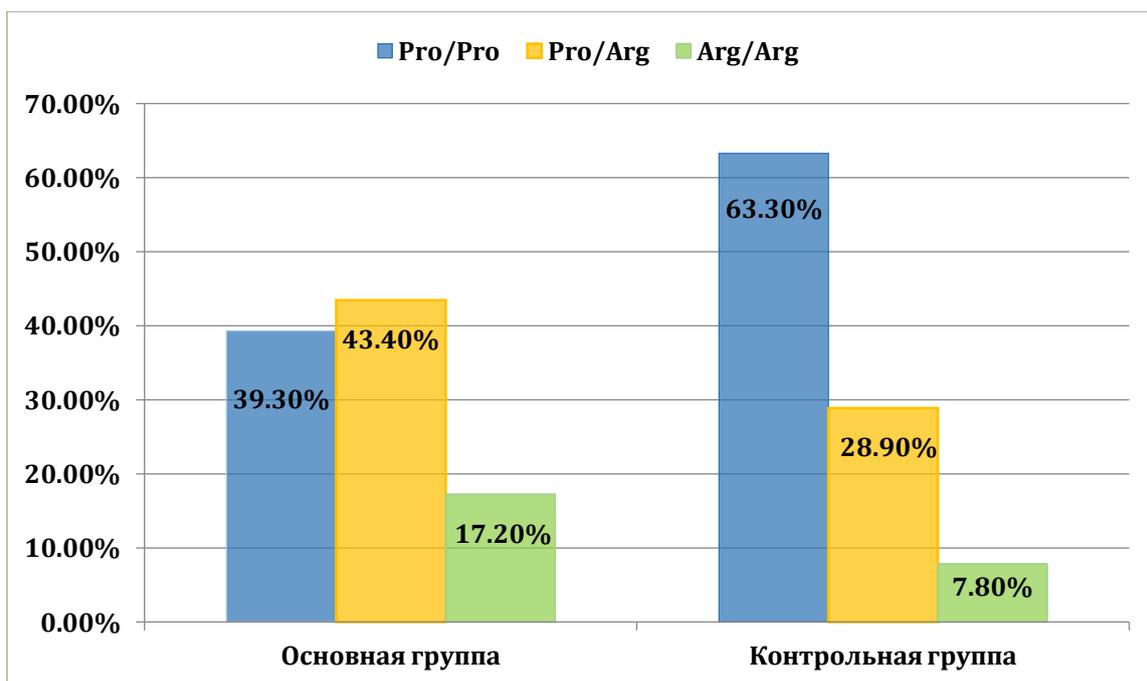


Рис. 5. Распределение генотипов полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 в основной выборке пациентов (n=145) и в группе контроля (n=90).

Таким образом, можно сделать вывод что, патогенетическая роль исследуемого генетического детерминанта в увеличении риска развития ОМЛ значительная, а данные могут свидетельствовать о высоком прогностическом эффекте данного полиморфизма исследованного гена.

На следующем этапе данного исследования была проанализирована частота распределения аллеля и генотипов генетического регулятора супрессора опухолевого роста TP53 между группами молодых и пожилых пациентов, а также сравнивали их результаты с контрольной выборкой.

В 1-й подгруппе исследуемых больных пожилого возраста частота распределения благоприятного генотипа Pro/Pro составила 35.7%, а у пациентов молодого возраста - 40.2%, различия не достигали уровня статистической достоверности (при $\chi^2=0.2$, $p=0.7$, 95% CI:0.35–1.95, OR=0.8).

При возникновении заболевания между гетерозиготным генотипом исследуемого гена TP53 и возрастом пациентов достоверной корреляции не обнаружено (42.9% против 43.6% при $\chi^2=0.0$, $p=0.9$, 95% CI:0.42–2.23, OR=1.0).

Хотя показатели отношения шансов указывали на то, что мутантный генотип Arg/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 оказывает иницирующее действие на развитие болезни у пожилых пациентов по сравнению с молодыми, корреляция между ними не была статистически значимой (21.4% против 16.2% при $\chi^2=0.4$, $p=0.6$, 95% CI:0.51–3.92, OR=1.4).

Таким образом, нашими исследованиями было подтверждено, что имеется статистически достоверная связь между полиморфизмом Pro72Arg в гене TP53 и ОМЛ и что эта связь оказалась более выраженной у больных пожилого возраста. Хотя между молодыми и пожилыми пациентами в распределении аллелей и генотипов статистически значимой корреляции не выявлено.

Далее, в процессе исследования была изучена частота встречаемости мутационного спектра эпигенетического регулятора супрессора опухолевого роста TP53 у больных с драйверными соматическими мутациями.

Была отмечена тенденция к преобладанию неблагоприятного гомозиготного генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Pro72Arg в гене TP53 в группе больных с мутацией генетического маркера t (8;21) по сравнению с пациентами 2-группы без мутации – 35.7% против 15.3% соответственно ($\chi^2=3.7$; $p=0.1$; OR=3.1; 95% CI:0.98–9.7), то есть наличие данного генотипа повышает шанс обнаружения мутации гена t (8;21) в 3.1 раза больше, чем у больных без носительства этого генотипа.

Таким образом, нарастание количества мутантного аллеля Arg и связанного с ним неблагоприятного генотипа Arg/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 связано исключительно с увеличением шанса обнаружения мутации гена t (8;21) у больных с ОМЛ.

Аллельные и генотипические варианты генетического локуса Pro72Arg в гене TP53 в пределах исследованных групп больных с мутацией гена inv (16;9) и без таковых распространены практически равномерно, что не имело существенных различий ($p > 0.05$).

Вместе с тем, не было выявлено четкой зависимости между полиморфизмом Pro72Arg в гене TP53 и шансом обнаружения мутации гена NPM1 у больных с ОМЛ ($p > 0.05$) (таб. 6).

Согласно коэффициенту соотношения шансов, функционально неблагоприятный аллель Arg минорного типа, а также мутантный генотип Arg/Arg могут достоверно увеличить шанс обнаружения мутации изучаемого гена PML-RARA до 2.6 и 4.3 раза ($\chi^2=8.9$; $p=0.01$; OR=2.6; 95%CI:1.39–4.9 и $\chi^2=9.2$; $p=0.01$; OR=4.3; 95%CI:1.67 – 10.87).

Таблица 6

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Pro72Arg (rs1042522) в гене TP53 в группах пациентов с мутацией гена NPM1 и без мутации

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	1-подгруппа с мутацией гена NPM1		2-подгруппа без мутации гена NPM1					
	n	%	n	%				
Pro	34	68.0	143	59.6	1.2	0.30	1.4	0.76 - 2.75
Arg	16	32.0	97	40.4	1.2	0.30	0.7	0.36 - 1.32
Pro/Pro	13	52.0	44	36.7	2.0	0.20	1.9	0.79 - 4.42
Pro/Arg	8	32.0	55	45.8	1.6	0.30	0.6	0.22 - 1.38
Arg /Arg	4	16.0	21	17.5	0.0	0.90	0.9	0.28 - 2.89

Таким образом, нарастание количества мутантного аллеля Arg и связанного с ним неблагоприятного генотипа Arg/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 связано исключительно с увеличением шанса обнаружения мутации гена PML-RARA у больных с ОМЛ.

В следующем этапе, мы изучали анализ ассоциативной связи полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 с клиническим течением ОМЛ.

Оценка частоты распределения дикого генотипа Pro/Pro в зависимости от рецидива показала, что различия по частоте встречаемости данного генотипа в группе пациентов без рецидива (44.5%) носят более значимый характер по отношению больных с рецидивом (15.4%). Данный генотип показывает защитный эффект против развития рецидива у больных с ОМЛ ($\chi^2=7.6$; $p=0.01$; 95%CI:0.08–0.65, OR=0.2).

Наличие мутантного генотипа Arg/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 повышает риск развития рецидива в 7.0 раза (46.2% против 10.9% при $\chi^2=18.6$; $p=0.01$; 95%CI:2.89–16.93, OR=7.0). В ходе исследования была выявлена чёткая зависимость между мутантным генотипом Arg/Arg и развитием рецидива у пациентов с ОМЛ.

Результаты проведённого исследования у пациентов с резистентным течением к ХТ показали, что у больных в 1-й подгруппе встречаемость мутантного генотипа Arg/Arg была значительно выше и выявлена в 57.1% случаях, у больных 2-й группы без резистентного течения к ХТ эти показатели данного генотипа были 10.5% соответственно. То есть,

встречаемость резистентности к ХТ при наличии неблагоприятного генотипа Arg/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 увеличилась в 11.4 раза у пациентов 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы (без резистентного течения к ХТ) (57.1% против 10.5% при $\chi^2=27.4$, $p=0.01$ 95%CI:4.58–28.3, OR=11.4), в то время как благоприятный генотип Pro/Pro (4.8% против 45.2% при $\chi^2=12.3$, $p=0.01$ 95%CI:0.01–0.29, OR=0.1) данного полиморфизма можно рассматривать как незначимый и/или протективный маркер в развитии резистентности к ХТ по сравнению с сравниваемой выборкой.

Полученные результаты указывают, что показатели частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 у пациентов с ремиссией отличались незначительно от сравниваемой группы больных без ремиссии ($\chi^2<3.84$, $p>0.05$).

После анализа собственных результатов и данных литературы было принято решение корректировать определённые аспекты протокола обследования и лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом, выделить минимальный набор маркеров, которые целесообразно исследовать для оценки факторов риска развития и прогноза у больных с ОМЛ. В связи с этим, основываясь на результатах проведённых исследований нами предложен алгоритм диагностики, прогнозирования риска развития и оценки клинического течения ОМЛ (рис. 6).

Наша цель – конкретизировать спектр лабораторных исследований, определить оптимальные сроки проведения необходимых молекулярно-генетических и цитогенетических обследований, а также точнее определить показания к различным методам исследования после ремиссии и выявить потенциальных кандидатов для аллогенной трансплантации костного мозга на ранних стадиях лечения. Эти изменения, мы уверены, помогут повысить эффективность терапии пациентов с ОМЛ и увеличат количество случаев длительного безрецидивного выживания.

Для эффективного лечения у пациентов с ОМЛ необходимо учитывать данные мутационного анализа при формировании индивидуальных программ терапии. Подход, основанный на применении целевых биологических препаратов, направленных на ключевые молекулярные нарушения в лейкемических клетках, является важным элементом планирования лечения. Кроме того, результаты анализа могут быть использованы при принятии решения о целесообразности пересадки костного мозга.

Сочетание информации о мутациях в клетках и применение соответствующих таргетных лекарственных препаратов может повысить эффективность лечения ОМЛ. Если в ходе молекулярно-генетического анализа будут обнаружены изменения в конкретном гене, это откроет возможность применения целевой терапии к этой «мишени».

Учитывая низкую выживаемость у пожилых пациентов с онкогематологическими заболеваниями, необходимо пересмотреть тактику лечения, сделав акцент на паллиативную терапию и химиотерапию низкой интенсивности. Разработка и внедрение алгоритма лечения для этой

возрастной группы помогут улучшить результаты терапии и оценить прогностический потенциал кариотипа у пациентов старше 60 лет.

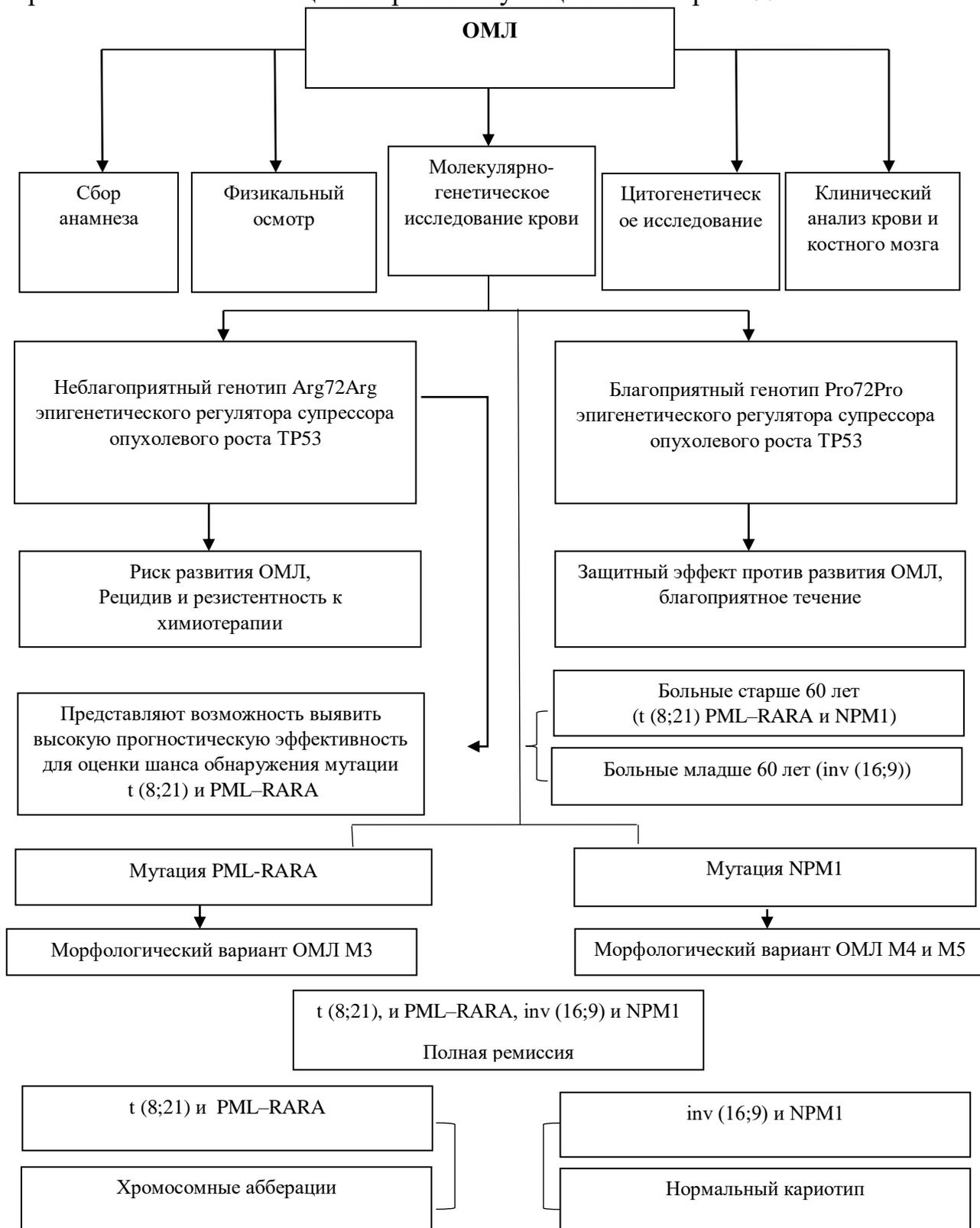


Рис. 6. Алгоритм диагностики и прогнозирования риска развития, а также клинического течения ОМЛ.

В заключении следует отметить, что ОМЛ является патологией, в развитие которого вовлечено множество взаимодействующих факторов и

цитогенетических, а также генетических мутаций (t (8;21), PML-RARA, NPM1 и inv (16;9)), каждый из которых вносит свой определённый вклад в развитие данной болезни.

ВЫВОДЫ

1. У 41.4% пациентов с ОМЛ был обнаружен гиперлейкоцитоз, средний показатель которого равнялся $148.3 \pm 14.5 \times 10^9/\text{л}$. Количество лейкоцитов у больных в возрасте выше 60 лет было самым высоким ($95.6 \pm 24.4 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с пациентами молодого возраста ($68.4 \pm 8.7 \times 10^9/\text{л}$), что являлось неблагоприятным маркером прогноза ОМЛ, снижающим выживаемость и увеличивающим частоту рецидивов заболевания. С агрессивным течением заболевания страдали 60.7% больных пожилого и 43.6% пациентов молодого возраста, причём осложнённое течение наиболее часто встречалось у пациентов мужского пола.

2. Данные нашего исследования показывают, что у пациентов с морфологическим вариантом ОМЛ М3 достоверно чаще обнаруживалась мутация генетического маркера PML-RARA (в 78.6%) по сравнению с мутациями гена t (8;21) (в 7.1%) ($p < 0.001$). У больных с М4 и М5 морфологическими вариантами ОМЛ по сравнению с другими изучаемыми драйверными мутациями наиболее часто выявлена мутация генетического маркера NPM1 ($p = 0.05$). Вместе с тем, у пациентов с М0 и М2 вариантами ОМЛ различия по частоте встречаемости драйверных соматических мутаций не достигли достоверных значений.

3. В ходе стандартного цитогенетического исследования изменения кариотипа обнаружены у 38.6% больных, тогда как в 61.4% случаях хромосомные aberrации не были выявлены. Хромосомные aberrации были зарегистрированы наиболее часто среди мужчин и у пожилых пациентов. У пациентов с нормальным кариотипом чаще обнаруживались инсерции в генах inv (16;9) и NPM1, которые, определяя благоприятный прогноз заболевания, являлись факторами, характеризующими длительную выживаемость без прогрессирования заболевания. Установлено что, мутации в генах t (8;21) и PML-RARA могут быть высокоспецифичными диагностическими маркерами у пациентов с ОМЛ и они чаще встречались у пациентов пожилого возраста и с изменённым кариотипом.

4. Мутации в гене t (8;21) были обнаружены у 9.7% больных, причём в 35.7% случаях были обнаружены только одиночные мутации. У 64.3% больных с ОМЛ данные мутации носили сочетанный характер. Имелась тенденция к повышению развития полной ремиссии этого заболевания (в 1.7 раза) у пациентов с мутацией гена t (8;21) по сравнению с пациентами без мутации данного генетического маркера (78.6% против 67.9% при $OR = 1.7$; 95%CI:0.46–6.5). У пожилых пациентов выявляемость такой мутации была в 2.6 раза чаще по сравнению с подгруппой больных с ОМЛ молодого возраста ($\chi^2 = 2.7$; $OR = 2.6$; $p = 0.2$; 95%CI:0.83–8.23).

5. Мутации в гене PML-RARA были обнаружены у 15.9% пациентов с ОМЛ. Чаще всего мутации изучаемого генетического маркера PML-RARA

встречались у больных, имеющих рецидив заболевания – у 34.9%. Установлено, что точечные мутации в гибридном белке PML/RAR α могут значительно повлиять на исходы лечения и при наличии данной мутации развитие полной ремиссии в 12.4 раза выше, чем у пациентов без таковых генетических нарушений ($\chi^2=9.1$; OR=12.4; p=0.01; 95%CI:1.62–95.24). Выявление наличия мутации PML–RARA у пациентов с ОМЛ является важным не только для установления правильного диагноза, но и для прогнозирования возможности полной ремиссии после стандартной химиотерапии ОМЛ и, следовательно, для прогнозирования течения и исхода заболевания.

6. Неблагоприятный генотип Arg/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 имеет предрасполагающее значение (в 2.5 раза) к развитию ОМЛ ($\chi^2=4.2$, P=0.05, 95%CI:1.04–4.85, OR=2.5), которая оказалась более выраженной у больных пожилого возраста, и явился неблагоприятным фактором, коррелирующим с развитием рецидива, а также резистентностью к химиотерапии, тогда как дикий генотип Pro/Pro ($\chi^2=12.8$, p=0.01, 95%CI:0.22–064, OR=0.4) явился маркером резистентности к развитию ОМЛ по сравнению с референсом.

7. Полученные результаты генетического исследования неблагоприятного генотипа Arg/Arg полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 представляют возможность выявить высокую прогностическую эффективность для оценки шанса обнаружения мутации t (8;21) и PML–RARA у больных с острым миелоидным лейкозом ($\chi^2=3.7$; 95%CI:0.98–9.7 и $\chi^2=9.2$, 95%CI:1.67–10.87).

8. Усовершенствован алгоритм скрининга пациентов и критерии прогнозирования клинического течения и исхода лечения ОМЛ с учётом важности выявления молекулярно–генетических аномалий драйверных соматических мутаций, а также хромосомных нарушений, которые могут подсказать динамику клинического течения и возможности дальнейшей коррекции целенаправленности проводимого лечения больных с ОМЛ.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.95.01. AT
THE ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

MUSASHAYKHOVA SHAKHNOZA MAMIRBEKOVNA

**MOLECULAR-BIOLOGICAL MARKERS OF DIAGNOSIS, PREDICTION
OF CLINICAL COURSE AND MONITORING OF TREATMENT OF
PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA**

14.00.29 – Hematology and transfusiology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF
SCIENCES (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

Andijan – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of science (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under B2023.4.DSc/Tib967.

The dissertation was prepared at the Andijan state medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:

Boboev Kodirjon Tuxtabayevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Ubaidullayeva Zukhra Ibragimovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Babajanova Shoira Agzamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Gildieva Margarita Sabirovna
Doctor of Biological Sciences

Leading organization:

Kazan Federal University
(Russian Federation)

The dissertation will be defended on «_____» _____ 2024, at _____ p.m. hours at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01 at the Andijan State Medical Institute (Address: 170100, Andijan city, Yu. Otabekov street 1. Phone/fax: (+998) 74-223-94-50, e-mail:info@adti.uz).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Andijan State Medical Institute, (registered No.____), (Address: 170100, Andijan city, Yu. Otabekov street 1. Phone/fax: (+998) 74-223-94-50, e-mail:info@adti.uz).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2024 year.

(mailing report №. _____ on «_____» _____ 2024 year).

M.M. Madazimov

Chairman of the one-time scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

M.F. Nishanov

Scientific secretary of the one-time scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

B.R. Abdullajanov

Chairman of the scientific seminar under the one-time scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the study is to study the frequency of driver somatic gene and chromosomal mutational changes in patients with acute myeloid leukemia and to assess their role in early diagnosis, prognosis of the course, as well as control of the effectiveness of treatment of the disease.

The object of the study was 235 persons. Of these, 2 subgroups were formed: 145 patients with AML, who made up the main group. The comparison group included 90 "conditionally healthy" individuals without clinical manifestations of AML at the time of examination and in the anamnesis, who do not have oncogematological diseases in themselves and close relatives.

The scientific novelty of the study is as follows:

It was shown that in patients with the morphological variant of AML M3, the frequency of occurrence of the PML-RARA mutation is significantly higher compared to mutations of the genetic markers t (8;21), inv (16;9) and NPM1;

a significantly higher frequency of distribution of the NPM1 mutation was established in patients with a normal karyotype compared to patients with chromosomal abnormalities;

it was shown that in the presence of the PML-RARA mutation, the development of complete remission is significantly 12.4 times higher than in patients without the mutation;

it has been substantiated that the unfavorable genotype Arg/Arg of the Pro72Arg polymorphism in the TP53 gene increases the risk of developing acute myeloid leukemia and indicates an unfavorable course of the underlying pathology, leading to the development of relapse, as well as resistance to chemotherapy;

it has been shown that the unfavorable genotype Arg/Arg of the Pro72Arg polymorphism in the TR53 gene has high prognostic efficiency as an independent marker for assessing the chance of detecting the t (8;21) and PML-RARA mutations in patients with acute myeloid leukemia.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on molecular biological markers of diagnosis, prediction of clinical course and monitoring of treatment of patients with acute myeloid leukemia:

methodological recommendations on the topic "The role of chromosomal aberrations in the pathogenesis of acute myeloid leukemia" have been developed (certificate of the Andijan State Medical Institute No. 6i-12u dated February 29, 2024). As a result, this made it possible to reliably diagnose and early identify risk factors for AML complications.

Methodological recommendations have been developed on the topic "Assessment of molecular genetic risk factors for the development of acute myeloid leukemia" (certificate of the Andijan State Medical Institute No. 6i-13u dated February 29, 2024). As a result, this made it possible for early diagnosis, prediction of the clinical course, as well as control of the effectiveness of treatment of the disease, increased the effectiveness of preventive measures, predicted the development of acute myeloid leukemia and its complications.

The obtained research results based on the development of an algorithm for diagnosing and predicting the risk of development, as well as the clinical course of

AML, have been implemented in preventive healthcare, including the Andijan State Medical Institute on the basis of Order No. 33 dated 03/14/2024, the multidisciplinary clinic of the Ferghana Medical Institute of Public Health on the basis of Order No. 24 dated 03/11/2023 and the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center the center on the basis of Order No. 19 dated 03/18/2024. (certificate of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated June 25, 2024 No. 01/21). As a result, this allowed for reliable diagnosis, early prediction of the risk of acute myeloid leukemia, to prevent the development of complications, early disability and disease progression, to extend the period of working capacity, save budget funds spent on expensive treatment, examination and diagnosis, as well as improve the quality of life of patients with acute myeloid leukemia.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 177 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т., Мусашайхов У.Х., Саттаров О.Х. Характеристика клинического течения больных с острым миелоидным лейкозом //Новый день в медицине. - 2024. - №3, (65). – С.286-289. (14.00.00; №22).

2. Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М., Мусашайхов Х.Т., Саттаров О.Х. Полиморфный локус (rs1042522) TP53 как ранний прогностический маркер острого миелоидного лейкоза у больных молодого возраста //Новый день в медицине. - 2024. - №3, (65). – С.290-293. (14.00.00; №22).

3. Махсудов О.М., Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т., Мусашайхов Х.Т. Значимость мутации гена PML-RARA в диагностике острого миелоидного лейкоза //Новый день в медицине. - 2024. - №3, (65). – С.294-296. (14.00.00; №22).

4. Бобоев К.Т., Каримов Х.Я., Мусашайхова Ш.М., Мусашайхов Х.Т. Клинические и молекулярно-генетические особенности формирования острого миелоидного лейкоза // Журнал гуманитарных и естественных наук. - 2024. - №8, (03). – С.237-239. (14.00.00. ОАК нинг 01-07/710/1 сонли 2023 йил 8 майдаги қарори).

5. Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М., Джумабаева С.Э. Клинические и лабораторные показатели при остром миелоидном лейкозе // Вестник Ташкентской медицинской академии, 2024 – №5. – С.73-75 (14.00.00; №13).

6. Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т., Мусашайхов Х.Т. Молекулярно-генетические механизмы развития острого миелоидного лейкоза // Вестник Ташкентской медицинской академии, 2024 – №5. – С.110-113 (14.00.00; №13).

7. Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М., Махсудов О.М., Мусашайхов У.Х. Изучение частоты встречаемости драйверных соматических мутаций в развитии острого миелоидного лейкоза // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2024. - №2. – стр.27-30. (14.00.00; №15).

8. Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т., Мусашайхов У.Х., Хамидов Д.А. Роль генетического маркера Pro72Arg в гене TP53 в патогенезе острого миелоидного лейкоза // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2024. - №2. – стр.69-73. (14.00.00; №15).

9. Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т., Мусашайхов У.Х. Возможности молекулярно-генетических методов при прогностической детекции онкосупрессора опухолевого роста у больных острым миелоидным лейкозом // Медицинский журнал Узбекистана. - 2024. - №2. – стр.82-85. (14.00.00; №8).

10. Boboev K.T., Musashaykhova Sh.M., Musashaykhov Kh. T., Xamidov D.A. The Role of Somatic Mutation Inv (16) in the Diagnosis and Clinical Course of Acute Myeloid Leukemia// American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2024. - Volume-14, No 4. - P.1141-1143. (14.00.00; №2).

II бўлим (III часть; II part)

11. Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т., Махсудов О.М. Оценка молекулярно-генетических факторов риска развития острого миелоидного лейкоза // Методические рекомендации. – Андижан – 2024. - 18с.

12. Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т., Махсудов О.М. Роль хромосомных аббераций в патогенезе острых миелоидных лейкозов // Методические рекомендации. – Андижан – 2024. - 18с.

13. Мусашайхов У.Х., Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т. Оценка основных гематологических параметров острого миелоидного лейкоза в зависимости от возраста // Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции молодых учёных «Инновационный подход к актуальным проблемам медицины», г. Андижан. - 2024.- С. 407-408.

14. Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т., Мусашайхов Х.Т., Усманова У.И. Характеристика течения острого миелоидного лейкоза // Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции молодых учёных «Инновационный подход к актуальным проблемам медицины», г. Андижан. - 2024.- С. 408-409.

15. Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М., Махсудов О.М., Мусашайхов У.Х. Некоторые молекулярно-генетические критерии прогнозирования развития острого миелоидного лейкоза // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», г. Андижан. - 2024.- С. 215-216.

16. Мусашайхова Ш.М., Бобоев К.Т., Мусашайхов Х.Т., Хамидов Д.А. Современные аспекты диагностики острого миелоидного лейкоза // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», г. Андижан. - 2024. - С. 396-397.

17. Мусашайхова Ш.М. Изучить частоты встречаемости драйверных соматических мутаций у больных с разными морфологическими вариантами острого миелоидного лейкоза // Международная научно-практическая конференция Современные научные решения актуальных проблем. Сборник тезисов научно-практической конференции г. Ростов-на-Дону 2024 г. С. 69-71.

18. Мусашайхова Ш.М. Изучить частоты встречаемости хромосомных аббераций у больных с острым миелоидным лейкозом // Международная научно-практическая конференция Инновационное развитие науки и образования. Сборник тезисов научно-практической конференции Павлодар, Казахстан 2024 г. С. 68-69.

19. Musashayxova Sh.M. The role of standard cytogenetic testing in the diagnosis of acute myeloid leukemia. // Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences international scientific-online conference, Great Britain, p-5-7.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 4. Адади 100 дона. Буюртма № 41/24.

Гувоҳнома № 851684.

«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.