https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

Махмудова Мухлиса Мариф кизи
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз
muhlisa.maxmudova0799@gmail.com

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА TP53 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Актуальность. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — это миелопролиферативное заболевание, возникающее вследствие транслокации t(9;22), формирующей филадельфийскую хромосому, которая кодирует химерный белок BCR-ABL [1,8,10]. В ходе прогрессирования ХМЛ часто выявляются мутации гена TP53, особенно на стадии бластного криза, что указывает на важную роль этого гена в прогнозировании заболевания и чувствительности к терапии. В связи с этим, изучение функционального состояния белка p53 и выявление мутаций гена TP53 имеет важное научно-практическое значение [2].

Ключевые слова: ген TP53, CML, полиморфизм rs1042522 (Pro72Arg), Pro47Ser (rs1800371), Ph-позитивный, Ph-негативный.

Dolzarblgi. Surunkali miyeloid leykoz (SML) — t(9;22) translokatsiyasi natijasida yuzaga keladigan miyeloproliferativ kasallik bo‘lib, u BCR-ABL ximerik oqsilini kodlovchi Filadelfiya xromosomasining shakllanishiga olib keladi [1,8,10]. SML rivojlanishi davomida, ayniqsa blast kriz bosqichida, TP53 geni mutatsiyalari ko‘p hollarda aniqlanadi, bu esa ushbu genning kasallik prognozi va terapiyaga sezuvchanlikni baholashdagi muhim rolini ko‘rsatadi. Shu sababli, p53 oqsilining funksional holatini o‘rganish va TP53 geni mutatsiyalarini aniqlash muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega [2].

Kalit so’zlar: TP53 geni, SML, rs1042522 (Pro72Arg) polimorfizmi, rs1800371 (Pro47Ser), Ph pozitiv, Ph negativ.

https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

Relevance. Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disease that arises as a result of the t(9;22) translocation, which leads to the formation of the Philadelphia chromosome encoding the chimeric BCR-ABL protein [1,8,10]. During the progression of CML, mutations in the TP53 gene are frequently detected, especially at the blast crisis stage, indicating the important role of this gene in disease prognosis and sensitivity to therapy. Therefore, studying the functional status of the p53 protein and identifying TP53 gene mutations is of significant scientific and practical importance [2].

Key words: TP53 gene, CML, rs1042522 (Pro72Arg) polymorphism, rs1800371 (Pro47Ser), Ph positive, Ph negative.

Актуальность. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — это миелопролиферативное заболевание, возникающее вследствие транслокации t(9;22), формирующей филадельфийскую хромосому, которая кодирует химерный белок BCR-ABL [1,8,10]. В ходе прогрессирования ХМЛ часто выявляются мутации гена TP53, особенно на стадии бластного криза, что указывает на важную роль этого гена в прогнозировании заболевания и чувствительности к терапии. В связи с этим, изучение функционального состояния белка p53 и выявление мутаций гена TP53 имеет важное научно-практическое значение [2]. Белок p53 является одним из ключевых факторов, регулирующих жизнедеятельность клетки: он играет важную роль в восстановлении поврежденной ДНК, запуске апоптоза (запрограммированной клеточной смерти) и предотвращении опухолевого роста. Ген TP53 – один из наиболее часто мутирующих генов при различных типах опухолей у человека. Климатические, экологические и биологические особенности различных регионов оказывают прямое влияние на экспрессию гена TP53 и распространенность его функциональных полиморфизмов, в частности варианта Pro72Arg, а также на силу их воздействия. Это, в свою очередь, обусловливает региональные различия в иммунном статусе организма, росте, развитии и склонности к опухолевым заболеваниям [3,4,11].

https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

Ограниченные исследования в Узбекистане показали, что полное понимание патогенеза лейкоза требует поэтапной диагностики, завершающей стадией которой должны быть молекулярно-генетические анализы [12]. Исследования также указывают, что восстановление нормальной формы p53 способной эффективно останавливать рост раковых клеток. В связи с этим активно изучаются методы генной терапии и применение малых молекул для восстановления функции p53 [5–7]. Предполагается, что стабилизация p53 может быть перспективной стратегией против клеток ХМЛ [9].

Последние годы в мировой литературе опубликован ряд работ, в которых изучали роль гена TP53 в развитии риска развития колониальных опухолевых клеток. Учитывая значимую роль полиморфизма этих генов в развитие опухолевых клеток, нами был проведен анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов Pro47Ser и Pro72Arg гена TP53 в когорте пациентов с ХМЛ.

Цель. Изучение и оценка роли полиморфизмов Pro47Ser и Pro72Arg гена TP53 в развитии

Материалы и методы. В исследование были включены 142 больных с клинически, цитогенетически и молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом ХМЛ. В качестве контроля использовали образцы геномной ДНК 105 условно здоровых доноров. В основной группе из 142 пациентов женщины составили 68 человек (47,9%), а мужчины — 74 человека (52,1%). ПЦР анализ полиморфизмов Pro47Ser Pro72Arg гена TP53 проводили с применением коммерческих наборов ООО НПФ Литех (Россия) и Синтол (Москва). Выделение геномной ДНК из лейкоцитов венозной крови выполняли с использованием набора DiaRex® Plant Genomic DNA Extraction Kit (DIAGEN, Турция). Амплификацию проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборах Rotor-GeneQ (Quagen) и CFX96 C10000 Touch (BioRad). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного пакета OpenEpi V9.2, и

https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

приложения «SNPStats». Для проверки соответствия генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга (РХВ), а также для сопоставления групп больных и контроля использовался критерий χ^2.

Результаты. Результаты изучения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 представлены в таблице 2. Вначале был проведён сравнительный анализ распределения аллельных вариантов локуса онкосупрессорного гена TP53 (rs1042522). В основной и контрольной группах аллели Pro и Arg встречались соответственно с частотой 39,1% и 30,0% (χ^2=4,4; P=0,05; OR=1,5; 95% CI 1,03–2,19) и 60,9% и 70,0% (χ^2=4,4; P=0,05; OR=0,7; 95% CI 0,46–0,98). В основной группе аллель Pro встречался статистически чаще, чем в контрольной, в то время как Arg — реже. Генотип Pro/Pro составил 16,9% против 10,5% (P=0,2), Pro/Arg — 44,4% против 39,0% (P=0,5), а Arg/Arg — 38,7% против 50,5% (P=0,1), что указывает на тенденцию к снижению. Эти данные позволяют предположить, что более высокая частота аллеля Pro и более низкая частота Arg могут быть связаны с повышенной предрасположенностью к развитию ХМЛ, а генотипы с аллелем Pro — рассматриваться как потенциальный генетический фактор риска.

Таблица 1.

Различия в распространении аллелей и генотипов полиморфизма rs1042522 онкосупрессорного гена TP53 в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Частота выявленных аллелей и генотипов				χ2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
Pro	111	39,1	63	30,0	4,4	0,05	1,3	0,97-1,75	1,5	1,03-2,19
Arg	173	60,9	147	70,0	4,4	0,05	0,8	0,49-1,21	0,7	0,46-0,98

https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

Pro/Pro	24	16,9	11	10,5	2,0	0,20	1,6	0,98-2,66	1,7	0,82-3,7
Pro/Arg	63	44,4	41	39,0	0,7	0,50	1,1	0,75-1,73	1,2	0,75-2,08
Arg/Arg	55	38,7	53	50,5	3,4	0,10	0,8	0,49-1,19	0,6	0,37-1,03

Сравнительный анализ показал, что у пациентов с ХМЛ из узбекской популяции аллель Pro и генотип Pro/Pro полиморфизма rs1042522 гена TP53 встречаются чаще, чем у здоровых доноров (аллель Pro: OR=1,5; генотип Pro/Pro: OR=1,7), что указывает на их возможную роль как факторов риска. Генотип Arg/Arg, напротив, может обладать защитным эффектом (OR=0,6). В подгруппе А (первичный ХМЛ) частота аллеля Pro (47,7%) была значительно выше, чем в контроле (30,0%; OR=1,6; P=0,03), а аллеля Arg — ниже (52,3% против 70,0%; OR=0,6; P=0,03). Это подтверждает участие аллеля Pro в развитии ХМЛ, а аллеля Arg — в его предотвращении.

Таблица 2

Сравнительный анализ уровня распространённости аллелей и генотипов полиморфизма rs1042522 онкосупрессорного гена TP53 в подгруппе А и контрольной группе

Аллели и генотипы	Частота выявленных аллелей и генотипов в группе:				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	пациентов с первичным ХМЛ		контроля							
	n	%	n	%						
Pro	21	47,7	63	30,0	5,2	0,03	1,6	0,56-4,5	2,1	1,11-4,09
Arg	23	52,3	147	70,0	5,2	0,03	0,6	0,48-0,82	0,5	0,24-0,9
Pro/Pro	6	27,3	11	10,5	4,4	0,05	2,6	0,56-12,17	3,2	1,08-9,48
Pro/Arg	9	40,9	41	39,0	0,0	0,90	1,0	0,23-4,75	1,1	0,42-2,76
Arg/Arg	7	31,8	53	50,5	2,5	0,20	0,6	0,12-3,19	0,5	0,18-1,2

Генотип Pro/Pro был значительно чаще встречался у пациентов с первичным ХМЛ (подгруппа А), чем в контрольной группе (27,3% против 10,5%; OP=3,2; P=0,05), что указывает на его возможную роль в патогенезе.

https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

Генотип Pro/Arg имел схожую частоту в обеих группах, а генотип Arg/Arg встречался реже у пациентов (31,8% против 50,5%), что предполагает защитный эффект этого генотипа. Таким образом, Pro и Pro/Pro считаются факторами риска, а Arg/Arg — потенциальным защитным фактором. В подгруппе B (длительное наблюдение) наблюдалась более высокая частота аллеля Pro по сравнению с контрольной группой (37,5% против 30,0%; OP=1,4; P=0,1), что отражает статистическую тенденцию. В этой подгруппе генотип Pro/Pro также встречался чаще (15,0% против 10,5%; OP=1,5; P=0,4), в то время как Arg/Arg встречался реже (40,0% против 50,5%; OP=0,7; P=0,8). Хотя различия между группами генотипов не были статистически значимыми, были выявлены тенденции, подтверждающие возможную защитную роль Arg/Arg и роль Pro/Pro в развитии ХМЛ.

Таблица 3

Сравнительный анализ уровней распространённости аллелей и генотипов полиморфизма rs1042522 онкосупрессорного гена TP53 в подгруппе B и контрольной группе

Аллели и генотипы	Частота выявленных аллелей и генотипов в группе:				χ2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	пациентов с ХМЛ под длительным наблюдением		Контроля							
	n	%	n	%						
Pro	90	37,5	63	30,0	2,8	0,10	1,3	0,89-1,76	1,4	0,94-2,08
Arg	150	62,5	147	70,0	2,8	0,10	0,8	0,52-1,23	0,7	0,48-1,06
Pro/Pro	18	15,0	11	10,5	1,0	0,40	1,4	0,77-2,65	1,5	0,68-3,35
Pro/Arg	54	45,0	41	39,0	0,8	0,40	1,2	0,71-1,86	1,3	0,75-2,17
Arg/Arg	48	40,0	53	50,5	2,5	0,20	0,8	0,48-1,3	0,7	0,39-1,11

Более высокая частота аллеля Pro и генотипа Pro/Pro в подгруппе B по сравнению с контрольной группой может указывать на их роль в качестве факторов риска у пациентов с ХМЛ с длительным периодом наблюдения.

https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

Следовательно, более низкая частота аллеля Arg и генотипа Arg/Arg предполагает потенциальный защитный эффект. При сравнении пациентов с первичным ХМЛ и пациентов с длительным периодом наблюдения аллель Pro был более распространен в группе первичного ХМЛ (47,7% против 37,5%; OP=1,5), в то время как аллель Arg был менее распространен (52,3% против 62,5%; OP=0,7). Генотип Pro/Pro также был более распространен у пациентов с первичным ХМЛ (27,3% против 15,0%; OP=2,1). Частота генотипа Pro/Arg была сопоставимой, в то время как генотип Arg/Arg встречался чаще в группе длительного наблюдения (40,0% против 31,8%; OP=0,7). Приведенные выше результаты позволяют предположить, что аллель Pro и генотип Pro/Pro могут быть связаны с прогрессированием заболевания, в то время как аллель Arg и генотип Arg/Arg связаны с умеренным прогрессированием заболевания в течение длительного периода наблюдения.

Таблица 4

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Pro47Ser в гене TP53 в группах пациентов и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Pro		Ser		Pro/Pro		Pro/Ser		Ser/Ser	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа n=142	283	99.6	1	0.4	141	99.3	1	0.7	0	0
1.1	Группа пациентов с первичным ХМЛ n= 22	44	100	0	0	22	100	0	0	0	0
1.2	Группа ХМЛ под длительным наблюдением n= 120	239	99.6	1	0.4	119	99.2	1	0.8	0	0
1.3	Контрольная группа n=105	209	99.5	1	0.5	104	99.0	1	1.0	0	0.0

При сравнении частот аллельных вариантов полиморфизма rs1800371 (Pro47Ser) гена TP53 в основной и контрольной группах, аллель Pro наблюдался в количестве 99,6% и 99,5% соответственно (χ^2=0,0; P=0,90; OR=1,4; 95% ДИ 0,09–21,55), аллель Ser — 0,4% и 0,5% (χ^2=0,0; P=0,90;

https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

OR=0,7; 95% ДИ 0,05–11,75). Эти результаты показывают отсутствие статистически значимых различий в частотах аллелей между группами.

Таблица 5

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1800371 гена TP53 в основной и контрольной группах.

Аллели и генотипы	Частота выявленных аллелей и генотипов				χ2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	N	%	N	%						
Pro	283	99,6	209	99,5	0,0	0,90	1,0	0,07 - 15,2	1,4	0,09 - 21,55
Ser	1	0,4	1	0,5	0,0	0,90	1,0	0,07 - 15,21	0,7	0,05 - 11,75
Pro/Pro	141	99,3	104	99,0	0,0	0,90	1,0	0,07 - 15,28	1,4	0,08 - 21,7
Pro/Ser	1	0,7	1	1,0	0,0	0,90	0,7	0,05 - 11,27	0,7	0,05 - 11,81

Результаты по полиморфизму rs1800371 гена TP53 показывают, что частоты аллелей Pro и Ser, а также генотипов в основной и контрольной группах практически одинаковы, при этом статистически значимых различий не выявлено. Это указывает на то, что данный полиморфизм не играет значимой роли в развитии ХМЛ.

Обсуждение. В данном исследовании оценивалась роль полиморфизмов rs1042522 (Pro72Arg) и rs1800371 (Pro47Ser) гена TP53 в развитии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Результаты показали значимую связь полиморфизма rs1042522 с патогенезом ХМЛ, в то время как rs1800371 не продемонстрировал клинической значимости. Согласно результатам исследования, аллель Pro и генотип Pro/Pro имели более высокую частоту у пациентов с ХМЛ, особенно на начальной стадии диагностики заболевания, по сравнению с контрольной группой. Это может быть объяснено тем, что вариант Pro72 недостаточно активирует процессы контроля клеточного цикла и апоптоза через белок p53. Известно, что вариант Arg72 более эффективно индуцирует митохондриальный апоптоз, который усиливает разрушение клеток в ответ на генетическое повреждение. Таким образом, вариант Pro72 может повышать восприимчивость клеток к выживанию и злокачественной

https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

трансформации в присутствии онкогенных сигналов BCR-ABL. В целом, полученные результаты позволяют рассматривать полиморфизм rs1042522 (Pro72Arg) как важный молекулярный маркер генетической предрасположенности к XML. Включение этого полиморфизма в молекулярно-генетический скрининг может быть полезным для оценки риска развития XML и уточнения прогноза заболевания. Однако ограничения исследования — относительно небольшой размер выборки и отсутствие функционального анализа — требуют проведения дальнейших, более масштабных и всесторонних исследований.

Вывод: Полученные данные демонстрируют значимую роль полиморфизма rs1042522 (Pro72Arg) гена TP53 в развитии хронического миелолейкоза (ХМЛ) и указывают на его потенциальную ценность как генетического маркера риска. Выявлено, что аллель Pro и генотип Pro/Pro с повышенной частотой встречаются у пациентов с ХМЛ, особенно на стадии первичного диагноза, что позволяет рассматривать их как возможные триггеры опухолевой трансформации в системе гемопоэза. В противоположность этому, аллель Arg и генотип Arg/Arg ассоциированы с большей распространённостью в контрольной группе, что даёт основания предполагать их протективную функцию. У пациентов с длительным течением ХМЛ сохраняются те же генетические тенденции, но без статистической значимости, что может свидетельствовать о меньшей роли наследственных факторов на поздних стадиях. Полиморфизм rs1800371 (Pro47Ser) различий между группами не показал, а аллель Ser встречался крайне редко, что исключает его клиническую значимость при ХМЛ.

Список использованной литературы:

1. Apperli JF. Chronic Myeloid Leukemia. Lancet 2015; 385: 1447-59
2. Bieging KT, Mello SS, Attardi LD. P53 vositachiligidagi o'smalarni bostirish mexanizmlarini ochish. Nat Rev Saraton 2014; 14: 359-70.

https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

3. Boni C, Sorio C.//Current Views on the Interplay between Tyrosine Kinases and Phosphatases in Chronic Myeloid Leukemia. Cancers (Basel)// doi: 10.3390/cancers13102311. PMID: 34065882; PMCID: PMC8151247.2021 May 12; V. 13(10) P.2311.
4. Cabanas H, Harnois T, Magaud C//Deregulation of calcium homeostasis in Bcr-Abl-dependent chronic myeloid leukemia. Oncotarget// doi:10.18632/oncotarget.25241. PMID: 29899861; PMCID: PMC5995172. 2018 May 29, V.9(41), P.26309-26327.
5. Kruiswijk F, Labuschagne CF, Vousden KH. Omon qolish, o'lim va metabolik salomatlik bo'yicha p53: o'ldirish uchun litsenziyaga ega qutqaruvchi. Nat Rev Mol Cell Biol 2015; 16: 393-405.
6. Menendez D, Inga A, Resnik MA. p53 maqsadlarining kengayayotgan olami. Nat Rev Saraton 2009; 9: 724-37.
7. Morotti A, Fava C, Saglio G. Milestones and monitoring. Curr Hematol Malig Rep 2015;10:167-72.
8. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutatcions in human cancer srigins, onsequences, and clinical use. *Cancer Cell*. 2010; 17: 94–101.
9. Peterson LF, Mitrikeska E, Giannola D va boshqalar. p53 stabilizatsiyasi surunkali miyeloid leykemiya portlash inqirozi hujayralarida apoptozni keltirib chiqaradi. Leykemiya 2011; 25: 761-9.
10. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G va boshqalar. Surunkali miyeloid leykemiyada tirozin kinaz inhibitörleri: qaysi, qachon, kim uchun? Nat Rev Clin Oncol 2016; [Epub chop etishdan oldin].
11. Tefferi A, Dewald GW, Litzow ML, et al. Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2005 Mar;80(3):390-402. doi: 10.4065/80.3.390.
12. Accесорова Ю.Ю., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Оценка эффективности и качества выполнения стандартного цитогенетического исследования

https://wordlyknowledge.uz/index.php/gpble
Qabul qilingan sana: 07.12.2025
Nashr etilgan sana: 30.01.2026

у больных хроническими миелопролифера-тивными заболеваниями (Методические рекомендации). - Утверждено МЗ РУз № 8 н-р/1260 от 09.12.2021. -Ташкент, 2021. - 24 с.