

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024
УДК 616-006.448-577-218
DOI 10.59598/ME-2305-6045-2024-112-3-75-81

Г. З. Махамадалиева^{1*}, А. А. Каюмов¹, Н. К. Ахрарова¹, Н. Х. Каххарова¹

РОЛЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА 2 ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Республики Узбекистан (Республика Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасай, 16/1А; e-mail: rigiatm@exat.uz)

***Гулчехра Зухридиновна Махамадалиева** – PhD, главный гематолог Республики Узбекистан, заведующая отделением трансплантации Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Республики Узбекистан; Республика Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасай, 16/1А; e-mail: kuzieva79@mail.ru

Цель. Определить связь полиморфного локуса генетического маркера IL2 (T-330G) с риском осложненного течения множественной миеломы.

Материалы и методы. Молекулярный анализ гена IL2 (T-330G) проводился в лаборатории молекулярной генетики, цитогенетики и FISH при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии Республики Узбекистан (г. Ташкент). Были обследованы 101 пациент в возрасте от 34 до 72 лет с достоверно установленным диагнозом множественной миеломы. Полиморфизм IL2 (T-330G) генотипирован методом ПЦР в реальном времени с использованием праймеров компании «Литех» (Россия) при помощи термоциклера «Applied Biosystems» (США).

Результаты и обсуждение. Обнаружено повышение риска осложненного течения множественной миеломы по сравнению со здоровыми лицами в 1.6 раза среди носителей мутантного аллеля G ($\chi^2=4.3$; $p=0.05$). Выявлены статистически достоверные различия между неблагоприятными локусами в группе больных с сочетанными осложнениями множественной миеломы по сравнению с контролем.

Выводы. Риск развития множественной миеломы по сравнению со здоровыми лицами в 1.6 раза выше среди носителей мутантного аллеля G ($\chi^2=4.3$; $p=0.05$) по полиморфизму гена IL2 (T-330G). Наряду с этим статистически значимая связь установлена между неблагоприятными локусами (G и G/G) с увеличением в 2.5 ($\chi^2=9.4$; $p=0.01$) и 3.5 раза ($\chi^2=5.3$; $p=0.03$) риска развития множественной миеломы, осложненной плазмацитомой в сочетании с нефропатией.

Ключевые слова: множественная миелома; молекулярная генетика; полиморфизм; интерлейкин 2

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – одно из распространенных опухолевых заболеваний кроветворной системы [5, 15]. В ряде развитых стран ММ является второй по частоте среди верифицируемых злокачественных гематологических неоплазий [14, 18]. ММ зачастую характеризуется агрессивным течением, в основе которого лежит опухолевая трансформация плазматических клеток [6, 11], идентифицируемых по степени инфильтрации и клональной пролиферации, приобретающих способность секретировать патологические иммуноглобулины [6], что приводит к развитию почечной недостаточности, деструктивным изменениям в костной ткани, анемии и ряду других осложнений [3, 5].

Предполагается, что манифестация ММ может ассоциироваться с воздействием множества факторов, включая нарушения в генах, регулирующих

деятельность иммунной системы [3, 8], посредством нарушения баланса профиля между про- и противовоспалительных цитокинами [8, 9, 10]. Среди всех генетических факторов одна из ключевых ролей в реализации патологических процессов, приводящих к началу ММ, принадлежит полиморфным генам интерлейкинов (IL2 (T-330G), IL 4 (C-589T), IL10 (C-819T), IL17A (G-197A) и др.), секретируемых Т-клетками [13, 16]. Предполагается, что повышенная экспрессия генов интерлейкинов связана с повышенной дифференцировкой плазматических клеток, однако современные литературные данные по гематологическим злокачественным новообразованиям весьма ограничены [6, 8], что послужило основой для проведения настоящего исследования.

Цель работы – определение связи полиморфного локуса генетического маркера IL2 (T-330G) с риском осложненного течения ММ.

Клиническая медицина

Таблица 1 – Соответствие генотипических локусов однонуклеотидного полиморфизма гена IL2 (T-330G) PХВ в группах пациентов с ММ и в контрольной группе

Генотипы	Контрольная группа		Достоверность
	Частота генотипов		
	H _o	H _e	
T/T	0.60	0.58	$\chi^2=0.9$; $p=0.33$; $df=1$
T/G	0.33	0.36	
G/G	0.07	0.06	
Всего	1.00	1.00	
Группы с ММ			
Генотипы	Частота генотипов		Достоверность
	H _o	H _e	
	T/T	0.47	
T/G	0.41	0.44	
G/G	0.13	0.11	
Всего	1.00	1.00	

Таблица 2 – Распределение однонуклеотидного полиморфизма гена IL2 (T-330G) в группах пациентов с ММ и в контрольной группе

Группа	Аллели (n/%)				Генотипы (n/%)					
	T		G		T/T		T/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Все пациенты с ММ	135	66.8	67	33.2	47	46.5	41	40.6	13	12.9
I группа	48	75.0	16	25.0	18	56.2	12	37.5	2	6.3
II группа	51	68.9	23	31.1	18	48.6	15	40.6	4	10.8
III группа	36	56.2	28	43.8	11	34.4	14	43.7	7	21.9
Контрольная группа	145	76.3	45	23.7	57	60.0	31	32.6	7	7.4

Таблица 3 – Оценка прогностической значимости однонуклеотидного полиморфизма гена IL2 (T-330G) в группах пациентов с ММ по сравнению с контролем

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	CI	OR	CI
	группы с ММ		контрольная							
	n	%	n	%						
T	135	66.8	145	76.3	4.3	0.05	0.9	0.6 – 1.28	0.6	0.4 – 0.97
G	67	33.2	45	23.7	4.3	0.05	1.1	0.7 – 1.87	1.6	1.03 – 2.49
T/T	47	46.5	57	60.0	3.6	0.10	0.8	0.45 – 1.32	0.6	0.33 – 1.02
T/G	41	40.6	31	32.6	1.3	0.30	1.2	0.73 – 2.12	1.4	0.79 – 2.53
G/G	13	12.9	7	7.4	1.6	0.30	1.7	0.87 – 3.5	1.9	0.72 – 4.82

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 101 пациент в возрасте от 34 до 72 лет с достоверно установленным диагнозом множественной миеломы, которые были разделены на группы в зависимости от формы течения ММ: I группе (n=32) – ММ без осложнений; II группа

(n=37) – ММ, осложненная костной плазмациомой; III (n=32) – ММ, осложненная плазмациомой + нефропатией.

Проведен молекулярно-генетический анализ однонуклеотидного полиморфизма гена IL2 (T-330G) в группе контроля (n=95) и в группах

Таблица 4 – Оценка прогностической значимости однонуклеотидного полиморфизма гена IL2 (T-330G) в группе II по сравнению с контролем

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	CI	OR	CI
	II группа		контрольная							
	n	%	n	%						
T	51	68.9	145	76.3	1.5	0.30	0.9	0.41 – 2.01	0.7	0.38 – 1.25
G	23	31.1	45	23.7	1.5	0.30	1.1	0.76 – 1.6	1.5	0.8 – 2.63
T/T	18	48.6	57	60.0	1.4	0.30	0.8	0.28 – 2.36	0.6	0.29 – 1.35
T/G	15	40.5	31	32.6	0.7	0.40	1.2	0.42 – 3.65	1.4	0.64 – 3.08
G/G	4	10.8	7	7.4	0.4	0.60	1.5	0.29 – 7.52	1.5	0.42 – 5.51

Таблица 5 – Оценка прогностической значимости однонуклеотидного полиморфизма гена IL2 (T-330G) в группе III по сравнению с контролем

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	CI	OR	CI
	III группа		контрольная							
	n	%	n	%						
T	36	56.3	145	76.3	9.4	0.01	0.7	0.33 – 1.65	0.4	0.22 – 0.72
G	28	43.8	45	23.7	9.4	0.01	1.4	0.93 – 1.99	2.5	1.39 – 4.51
T/T	11	34.4	57	60.0	6.3	0.03	0.6	0.16 – 2.01	0.3	0.15 – 0.79
T/G	14	43.8	31	32.6	1.3	0.30	1.3	0.42 – 4.31	1.6	0.71 – 3.63
G/G	7	21.9	7	7.4	5.1	0.03	3.0	0.87 – 10.16	3.5	1.19 – 10.45

пациентов с ММ. Молекулярный анализ гена IL2 (T-330G) проводился в лаборатории молекулярной генетики, цитогенетики и FISH при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии Республики Узбекистан (РСНПМЦГ) (г. Ташкент).

Полиморфизм IL2 (T-330G) был генотипирован с методом ПЦР в реальном времени с использованием праймеров компании «Литех» (Россия) с применением термоциклера «Applied Biosystems» (США).

Статистический анализ генетических результатов полиморфизма IL2 (T-330G) проводился с помощью программного обеспечения IBM с применением пакета «OpenEpi 2009, Version 9.2». Частоты генотипов и аллелей полиморфизма IL2 (T-330G) сравнивались между группами пациентов с ММ и контрольной здоровой группой с определением между группами степени значимости различий в частотах локусов исследованного гена по определению на соответствие равновесию Харди – Вайнберга (РХВ), значений критерия Пирсона (χ^2), отношения шансов (OR) и доверительных интервалов (95% CI) при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе распределения генотипов по изученному гену на соответствие РХВ между частотами наблюдаемых (H_o) и ожидаемых (H_e) генотипов в контрольной группе (T/T – $H_o=0.60$ и $H_e=0.58$; T/G – $H_o=0.33$ и $H_e=0.36$ и G/G – $H_o=0.07$ и $H_e=0.06$) и в группе пациентов с ММ (T/T – $H_o=0.47$ и $H_e=0.45$; T/G – $H_o=0.41$ и $H_e=0.44$ и G/G – $H_o=0.13$ и $H_e=0.11$) были выявлены различия недостоверного характера (контроль: $\chi^2=0.9$; $p=0.33$; $df=1$ и пациенты с ММ: $\chi^2=0.72$; $p=0.377$; $df=1$), свидетельствовавшие об их каноническом распределении (табл. 1).

В распределении гетерозиготы T/G по гену IL2 (T-330G) в контроле ($H_o=0.33$ и $H_e=0.36$) и в группах с ММ ($H_o=0.41$ и $H_e=0.44$) прослежен дефицит наблюдаемого генотипа, что отражалось невыраженным отклонением в показателе индекса гетерозиготности ($D_{\text{контр}}=-0.1$ и $D_{\text{с ММ}}=-0.08$).

Между частотами полиморфных аллелей и генотипов по гену IL2 (T-330G) в группах с ММ в отношении к аналогичным показателям в контроле были обнаружены особенности, проявлявшиеся повышением долей неблагоприятных локусов G,

T/G и G/G, сопровождавшиеся согласно закону их распределения снижением частот локусов с благоприятной активностью (T и T/T). Оценивая особенности распределения полиморфного гена IL2 (T-330G) в группах с MM с учетом осложнений было установлено повышение частот минорного локуса A при MM как с осложнениями, так и без осложнений, но ярко выраженное его повышение наблюдалось у пациентов групп II и III. Аналогично, большая частота неблагоприятных локусов T/G и G/G также была определена в I и II группах, одновременно с которыми гомозигота G/G при MM без осложнений регистрировалась даже реже чем в контрольной группе.

Установленные более высокие частоты неблагоприятных вариантов локусов гена IL2 (T-330G) могут быть связаны с их вкладом в повышении риска MM и ее осложнений в виде плазмацитомы и плазмацитомы + нефропатии (табл. 2).

В частотах неблагоприятных полиморфных локусов гена IL2 (T-330G) во всех группах с MM в сравнении с аналогичными в группе контроля были установлены статистически значимые различия между минорным аллелем G, частота которого была в 1.6 раза выше (33.2% против 23.7%; $\chi^2=4.3$; $p=0.05$; OR=1.6; CI: 1.03 – 2.49). в частотах гетерозиготного T/G и минорного гомозиготного вариантов G/G при более частой их встречаемости среди пациентов в 1.4 (40.6% против 32.6%; $\chi^2=1.3$; $p=0.3$; OR=1.4; CI: 0.79 – 2.53) и 1.9 раза (12.9% против 7.4%; $\chi^2=1.6$; $p=0.3$; OR=1.9; CI: 0.72 – 4.82) статистически достоверных различий между изученными группами не было зарегистрировано. Наличие статистически достоверных различий между аллелем G в группах с MM и в группе контроля доказывает, что данный локус статистически значимо связан с повышением риска MM в 1.6 раза ($\chi^2=4.3$; $p=0.05$) (табл. 3).

Отсутствие достоверной ассоциации было установлено между локусами полиморфного гена IL2 (T-330G) и развитием плазмацитомы при MM, что доказывало статистически недостоверное повышение в сравнении с контролем ослабленных частот аллеля G в 1.5 раза (31.1% против 23.7%; $\chi^2=1.5$; $p=0.3$; OR=1.5; CI: 0.8 – 2.63), гетерозиготного локуса T/G – в 1.4 раза (40.5% против 32.6%; $\chi^2=0.7$; $p=0.4$; OR=1.4; CI: 0.64 – 3.08) и гомозиготного локуса G/G – в 1.5 раза (10.8% против 7.4%; $\chi^2=0.4$; $p=0.6$; OR=1.5; CI: 0.42 – 5.51) в группе II (табл. 4).

При анализе различий между частотами неблагоприятных локусов полиморфизма гена IL2 (T-330G) в группе III по сравнению с контролем было установлено статистически значимое увеличение частоты минорных аллеля G в 2.5 и локуса G/G в 3.5 раза. В частоте гетерозиготного T/G

локуса при повышении его доли среди больных в 1.6 раза (43.8% против 32.6%; $\chi^2=1.3$; $p=0.3$; OR=1.6; CI: 0.71 – 3.63). Статистически достоверных различий между изученными группами не было установлено.

Установленные статистически достоверные различия между неблагоприятными локусами (G и G/G) в группе III в сравнении с контролем служат подтверждением их участия в повышении риска течения MM, осложненной плазмацитомой в сочетании с нефропатией соответственно в 2.5 ($\chi^2=9.4$; $p=0.01$) и 3.5 раза ($\chi^2=5.3$; $p=0.03$) (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты изучения структурных и функциональных особенностей гена IL2 (T-330G) среди пациентов с множественной миеломой и здоровых позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Риск множественной миеломы по сравнению со здоровыми значимо в 1.6 раза выше среди мутантного аллеля G ($\chi^2=4.3$; $p=0.05$) по полиморфизму гена IL2 (T-330G).

2. Наряду с этим, статистически значимая связь установлена между неблагоприятными локусами (G и G/G) с увеличением в 2.5 ($\chi^2=9.4$; $p=0.01$) и 3.5 раза ($\chi^2=5.3$; $p=0.03$) риска течения MM, осложненного плазмацитомой в сочетании с нефропатией.

3. Проведенное исследование будет полезным в процессе ранней диагностики множественной миеломы, в прогнозировании риска MM и осложнений заболевания.

Вклад авторов:

Г. З. Махамадалиева – сбор и анализ материала, обработка статистических данных, редактирование.

Г. З. Махамадалиева, А. У. Ачилова – дизайн исследования, написание текста.

Н. К. Ахрарова, Н. Х. Каххарова – сбор материала.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование. Авторы не получали гонорар за исследование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Прозрачность исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С. С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 2) // Вестник гематологии. – 2022. – №18 (3). – С. 4-31.

- 2 Множественная миелома. Клинические рекомендации /Л. П. Менделеева, О. М. Вотякова, И. Г. Рехтина и др. //Современная онкология. – 2020. – №22 (4). – С. 6-28.
- 3 Allegra A. Lymphocyte subsets and inflammatory cytokines of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – V. 20, №11. – P. 2822.
- 4 Clonal evolution after treatment pressure in multiple myeloma: heterogenous genomic aberrations and transcriptomic convergence /K. Misund, O. Hofste, D. Bruinink et al. //Leukemia. – 2022. – V. 36 (7). – Pp. 1887-1897.
- 5 Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: An update /M. P. Curado, M. M. Oliveira, D. R. M. Silva, D. L. B. Souza //Cancer Med. – 2018. – V. 7. – P. 2101-2108.
- 6 Interleukins and their signaling pathways in the Reactome biological pathway database /S. Jupe, K. Ray, C. D. Roca et al. //J. Allergy. Clin. Immunol. – 2018. – V. 141. – Pp. 1411-1416.
- 7 Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and riskadapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma /N. Joseph, J. Kaufman, M. Dhodapkar et al. //J. Clin. Oncol. – 2020. – V. 38 (17). – Pp. 1928-1937.
- 8 Musolino C. Inflammatory and anti-inflammatory equilibrium, proliferative and antiproliferative balance: the role of cytokines in multiple myeloma //Mediators of inflammation. – 2017. – V. 2017. – P. 1852517.
- 9 Nazarova E. L. Molecular features of bortezomib-induced neuropathy in patients with multiple myeloma //Russian journal of hematology and transfusiology. – 2019. – V. 64, №1. – Pp. 79-89.
- 10 Nazarova E. L. Prognostic Value of Genetic Markers for Efficacy Estimation of Induction Treatment Including Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma Patients //Clinical oncohematology. – 2018. – V. 11 (1). – P. 54-69.
- 11 Potential clinical application of genomics in multiple myeloma /C. Y. Soekojo, S. de Mel, M. Ooi et al. //Int. J. Mol. Sci. – 2018. – V. 9. – P. E1721.
- 12 Semochkin S. V. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs — from teratogenicity to treatment of multiple myeloma //Russian Journal of Hematology and Transfusiology. – 2022. – V. 67 (2). – Pp. 240-260.
- 13 Serin I. Effect of interleukin-2 (IL-2) polymorphisms on multiple myeloma: IL-2RA rs2104286, IL-2 rs2069762 and rs2069763 polymorphisms //Cytokine. – 2023. – V. 172. – P. 156401.
- 14 Shahzad M. N. Association between interleukin gene polymorphisms and multiple myeloma susceptibility //Molecular and Clinical Oncology. – 2020. – V. 12, №3. – Pp. 212-224.
- 15 Sun H. Individualized genetic makeup that controls natural killer cell function influences the efficacy of isatuximab immunotherapy in patients with multiple myeloma //Journal for immunotherapy of cancer. – 2021. – V. 9, №7. – P. e002958.
- 16 Svitina S. P. Polymorphism of Interleukins and Tumor Necrosis Factor α Genes in Multiple Myeloma Patients with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation //Clinical oncohematology. – 2021. – V. 14 (3). – P. 340-346.
- 17 Szudy-Szczyrek A. Polymorphisms in the promoter region of the CRBN gene as a predictive factor for the first-line CTD therapy in multiple myeloma patients //Oncotarget. – 2018. – V. 9, №35. – P. 24054.
- 18 Valkovic T. Multiple myeloma index for risk of infection /T. Valkovic, V. Gacic, A. Nacinovic-Duletic //J. Cancer. – 2018. – V. 9. – Pp. 2211-2214.

TRANSLITERATION

- 1 Bessmel'cev S. S. Mnozhestvennaja mieloma: diagnostika i terapija (chast' 2) //Vestnik gematologii. – 2022. – №18 (3). – S. 4-31.
- 2 Mnozhestvennaja mieloma. Klinicheskie rekomendacii /L. P. Mendeleeva, O. M. Votjakova, I. G. Rehtina i dr. //Sovremennaja onkologija. – 2020. – №22 (4). – S. 6-28.
- 3 Allegra A. Lymphocyte subsets and inflammatory cytokines of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – V. 20, №11. – P. 2822.
- 4 Clonal evolution after treatment pressure in multiple myeloma: heterogenous genomic aberrations and transcriptomic convergence /K. Misund, O. Hofste, D. Bruinink et al. //Leukemia. – 2022. – V. 36 (7). – Pp. 1887-1897.
- 5 Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: An update /M. P. Curado, M. M. Oliveira, D. R. M. Silva, D. L. B. Souza //Cancer Med. – 2018. – V. 7. – P. 2101-2108.
- 6 Interleukins and their signaling pathways in the Reactome biological pathway database /S. Jupe, K. Ray, C. D. Roca et al. //J. Allergy. Clin. Immunol. – 2018. – V. 141. – Pp. 1411-1416.
- 7 Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and riskadapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma /N. Joseph, J. Kaufman, M. Dhodapkar et al. //J. Clin. Oncol. – 2020. – V. 38 (17). – Pp. 1928-1937.

- 8 Musolino C. Inflammatory and anti-inflammatory equilibrium, proliferative and antiproliferative balance: the role of cytokines in multiple myeloma //Mediators of inflammation. – 2017. – V. 2017. – 1852517.
- 9 Nazarova E. L. Molecular features of bortezomib-induced neuropathy in patients with multiple myeloma //Russian journal of hematology and transfusiology. – 2019. – V. 64, №1. – Pp. 79-89.
- 10 Nazarova E. L. Prognostic Value of Genetic Markers for Efficacy Estimation of Induction Treatment Including Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma Patients //Clinical oncohematology. – 2018. – V. 11 (1). – P. 54-69.
- 11 Potential clinical application of genomics in multiple myeloma /C. Y. Soekojo, S. de Mel, M. Ooi et al. //Int. J. Mol. Sci. – 2018. – V. 9. – E1721.
- 12 Semochkin S. V. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs — from teratogenicity to treatment of multiple myeloma //Russian Journal of Hematology and Transfusiology. – 2022. – V. 67 (2). – Pp. 240-260.
- 13 Serin I. Effect of interleukin-2 (IL-2) polymorphisms on multiple myeloma: IL-2RA rs2104286, IL-2 rs2069762 and rs2069763 polymorphisms //Cytokine. – 2023. – V. 172. – 156401.
- 14 Shahzad M. N. Association between interleukin gene polymorphisms and multiple myeloma susceptibility //Molecular and Clinical Oncology. – 2020. – V. 12, №3. – Pp. 212-224.
- 15 Sun H. Individualized genetic makeup that controls natural killer cell function influences the efficacy of isatuximab immunotherapy in patients with multiple myeloma //Journal for immunotherapy of cancer. – 2021. – V. 9, №7. – e002958.
- 16 Svitina S. P. Polymorphism of Interleukins and Tumor Necrosis Factor α Genes in Multiple Myeloma Patients with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation //Clinical oncohematology. – 2021. – V. 14 (3). – P. 340-346.
- 17 Szudy-Szczyrek A. Polymorphisms in the promoter region of the CRBN gene as a predictive factor for the first-line CTD therapy in multiple myeloma patients //Oncotarget. – 2018. – V. 9, №35. – P. 24054.
- 18 Valkovic T. Multiple myeloma index for risk of infection /T. Valkovic, V. Gacic, A. Nacinovic-Duletic //J. Cancer. – 2018. – V. 9. – Pp. 2211-2214.
- Поступила 19.04.2024
Принята 11.06.2024
Опубликована онлайн 30.09.2024

G. Z. Makhamadaliyeva^{1*}, A. A. Kayumov¹, N. K. Akhrarova¹, N. H. Kakhkharova¹

THE ROLE AND PROGNOSTIC VALUE OF THE INTERLEUKIN 2 GENE AT MULTIPLE MYELOMA

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan (Republic of Uzbekistan, Tashkent city, Chilanzar district, Arnasai str., 16/1A; e-mail: rigiatm@exat.uz)

***Gulchehra Zukhrudinovna Makhamadaliyeva** – PhD, Chief Hematologist of the Republic of Uzbekistan, Head of the Transplantation Department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan; Republic of Uzbekistan, Tashkent city, Chilanzar district, Arnasai str., 16/1A; e-mail: kuzieva79@mail.ru

Aim of the study. To determine the relationship of the polymorphic locus of the IL2 genetic marker (T-330G) with the risk of complicated course of multiple myeloma.

Materials and methods. The molecular analysis of the IL2 (T-330G) gene was carried out in the laboratory of Molecular Genetics, cytogenetics and FISH at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Republic of Uzbekistan (Tashkent city). 101 patients aged 34 to 72 years with a reliably established diagnosis of multiple myeloma were examined. IL2 polymorphism (T-330G) was genotyped by real-time PCR using primers from Litech (Russia) using an Applied Biosystems thermal cycler (USA).

Results and discussion. An increased risk of complicated course of multiple myeloma compared with healthy individuals was found to be 1.6 times higher among carriers of the mutant G allele ($\chi^2=4.3$; $p=0.05$). Statistically significant differences between unfavorable loci in the group of patients with combined complications of multiple myeloma compared with the control were revealed.

Conclusions. The risk of developing multiple myeloma compared with healthy individuals is 1.6 times higher among carriers of the mutant G allele ($\chi^2=4.3$; $p=0.05$) according to the polymorphism of the IL2 gene (T-330G). Along with this, a statistically significant relationship was established between unfavorable loci (G and G/G) with an increase of 2.5 ($\chi^2=9.4$; $p=0.01$) and 3.5 times ($\chi^2=5.3$; $p=0.03$) the risk of developing multiple myeloma complicated by plasmacytoma in combination with nephropathy.

Key words: multiple myeloma; molecular genetics; polymorphism; interleukin 2

Г. З. Махамадалиева¹, А. А. Каюмов¹, Н. К. Захарова¹, Н. Х. Кахарова¹

БІРНЕШЕ МИЕЛОМАДАҒЫ ИНТЕРЛЕЙКИН 2 ГЕНИНІҢ РӨЛІ МЕН БОЛЖАМДЫҚ МӘНІ

¹Өзбекстан Республикасының Республикалық мамандандырылған ғылыми-практикалық гематология медициналық орталығы (Өзбекстан Республикасы, Ташкент қ., Чиланзар ауданы, Арнасай көшесі, 16/1А; e-mail: rigiatm@exat.uz)

***Гүлчехра Зухридиновна Махамадалиева** – PhD, Өзбекстан Республикасының Бас гематологы, Өзбекстан Республикасының Республикалық мамандандырылған ғылыми-практикалық гематология медициналық орталығының транспланттау бөлімшесінің меңгерушісі; Өзбекстан Республикасы, Ташкент қаласы, Чиланзар ауданы, Арнасай көшесі, 16/1А; e-mail: kuzieva79@mail.ru

Зерттеудің мақсаты. IL2 (Т-330G) генетикалық маркерінің полиморфты локусының бірнеше миеломаның асқыну қаупімен байланысын анықтаңыз.

Материалдар және әдістер. IL2 (Т-330G) генінің молекулалық талдауы Өзбекстан Республикасының (Ташкент қ.) республикалық мамандандырылған ғылыми-практикалық гематология медициналық орталығының жанындағы молекулалық генетика, цитогенетика және FISH зертханасында жүргізілді. 34 пен 72 жас аралығындағы 101 науқас бірнеше миелома диагнозымен сенімді түрде тексерілді. IL2 (Т-330G) полиморфизмі «Applied Biosystems» (АҚШ) термоциклерінің көмегімен «Литех» (Ресей) компаниясының праймерлерін пайдалана отырып, нақты уақыттағы ПТР әдісімен генотиптелген.

Нәтижелер және талқылау. Мутантты G аллелінің тасымалдаушылары арасында сау адамдармен салыстырғанда бірнеше миеломаның асқыну қаупінің 1.6 есе жоғарылауы анықталды ($\chi^2=4.3$; $p=0.05$). Бақылаумен салыстырғанда бірнеше миеломаның біріктірілген асқынулары бар науқастар тобындағы қолайсыз локустар арасындағы статистикалық сенімді айырмашылықтар анықталды.

Қорытындылар. Дені сау адамдармен салыстырғанда бірнеше миеломаның даму қаупі IL2 (Т-330G) генінің полиморфизмі бойынша мутантты G аллелінің тасымалдаушылары арасында 1.6 есе жоғары ($\chi^2=4.3$; $p=0.05$). Сонымен қатар, қолайсыз локустар (G және G/G) арасында статистикалық маңызды байланыс орнатылды, олар нефропатиямен бірге плазмацитомалармен асқынған бірнеше миеломаның даму қаупінің 2.5 ($\chi^2=9.4$; $p=0.01$) және 3.5 есе ($\chi^2=5.3$; $p=0.03$) жоғарылауымен.

Кілт сөздер: көп миелома; молекулалық генетика; полиморфизм; интерлейкин 2