

нового геноварианта "е" энтеровируса Echovirus E30, и Coxsackievirus B5.

**Список литературы:**

1. Амвросьева Т.В., Поклонская Н.В., Зуева В.Л., Богуш З.Ф., Дедюля К.Л., Лукашев А.Н. Энтеровирусная инфекция в республике Беларусь. Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2014. - №19(5). - С. 37-43.
2. Голицина Л.Н., Зверев В.В., Парфенова О.В., Новикова Н.А. Эпидемические варианты неполиомиелитных энтеровирусов в России. Медицинский альманах. - 2015. - №5(40). – С.136-140.
3. Резайкин А.В., Бурцева Ю.Ю., Усольцева П.С., Шарабрин С.В., Алимов А.В. Энтеровирусная инфекция в Уральском Федеральном округе и Западной Сибири в 2017 году. Информационный бюллетень за 2017 год. Екатеринбург, 2018.
4. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rate of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. Journal of Molecular Evolution. 1980. - №16. - P.111-120.
5. Kumar S., Stecher G., and Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. Molecular Biology and Evolution. - 2016. - №33. - P.1870-1874.

УДК 616.155.02

**Шмаков Д.А, Партылова Е.А.  
АНАЛИЗ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА FLT3 У ПАЦИЕНТОВ  
С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

Кафедра клинической лабораторной диагностики и бактериологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Shmakov D.A., Partylove E.A.  
ANALYSIS OF EXPRESSION LEVEL OF FLT3 GENE IN PATIENTS  
WITH ACUTE LEUKEMIA**

Department of clinical laboratory diagnostics and bacteriology  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: scmakovdenis@yandex.ru

**Аннотация.** Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 143 пациентов с ОМЛ, ОЛЛ. Средний уровень экспрессии гена FLT3 при ОМЛ составил 5894 %, при ОЛЛ - 2517 % в сравнении с нормальной экспрессией гена при ОМЛ - 400 %, при ОЛЛ – 750 %. При рассмотрении возрастных категорий повышенная частота экспрессии гена FLT3 как при ОМЛ, так и при ОЛЛ отмечается у пациентов в промежутке от 41 до 60 лет, наименьшая частота экспрессии гена FLT3 в возрасте старше 61 года.

При распределении пациентов по полу частота экспрессии гена FLT3 у больных с ОМЛ незначительно выше в мужской популяции по сравнению с женщинами. При сравнении показателей среднего арифметического и стандартного отклонения частоты экспрессии гена FLT3 у лиц мужского и женского пола статистической значимости выявлено не было. Корреляции между уровнем экспрессии и исходом заболевания острого лейкоза не было выявлено. В целом ряде исследований показан неблагоприятный прогностический эффект мутации гена FLT3 при ОМЛ. На прогноз заболевания влияет ряд биологических факторов, в т. ч. сочетание с цитогенетическими aberrациями и другими мутациями, особенно FLT3 и NPM1. Накопленные к настоящему времени знания о генетических изменениях при ОМЛ подтверждают их роль в возникновении и развитии заболевания.

**Annotation.** A retrospective analysis of the results of examination and treatment of 143 patients with AML, ALL. The average level of FLT3 gene expression in AML was 5894 %, in ALL-2517% compared to normal gene expression in AML - 400%, in ALL – 750%. When considering age categories, the increased frequency of FLT3 gene expression in both AML and ALL was observed in patients between 41 and 60 years, the lowest frequency of FLT3 gene expression in the age of 61 years. In the distribution of patients by sex, the frequency of FLT3 gene expression in patients with AML is slightly higher in the male population than in women. When comparing the indicators of arithmetic mean and standard deviation of the frequency of FLT3 gene expression in males and females, no statistical significance was revealed. There was no correlation between the level of expression and the outcome of acute leukemia. A number of studies have shown an adverse prognostic effect of mutation of the FLT3 gene in AML. The prognosis of the disease is affected by a number of biological factors, including a combination with cytogenetic aberrations and other mutations, especially FLT3 and NPM1. Accumulated to date knowledge of genetic changes in AML confirm their role in the emergence and development of the disease.

**Ключевые слова:** острый миелобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, ген FLT 3, частота экспрессии.

**Key words:** acute myeloblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, FLT 3 gene, expression rate.

### **Введение**

Большое внимание учёных привлекает исследование гена FLT3 (13q12.2), кодирующего тирозинкиназный рецептор III класса. Наиболее распространенными мутациями в гене FLT3 являются внутренние tandemные дупликации (ITD) в околосмембранном домене и точечные мутации в тирозинкиназном домене (TKD), которые приводят к активации рецептора и ассоциируются с высоким риском рецидива и низкой общей выживаемостью пациентов. По мнению европейских учёных, мутации FLT3/ITD у взрослых с ОМЛ встречаются более чем в 30% случаев ОМЛ с нормальным кариотипом, в то время как FLT3 ОЛЛ – в 10-15% случаев<sup>[1]</sup>. По мнению американских учёных, мутации FLT3/TKD не влияют на показатели общей и безрецидивной

выживаемости<sup>[2]</sup>. Ген FLT3 кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая вместе со своим лигандом – фактором стволовых клеток (stemcellfactor, SCT), играет ключевую роль в выживании, пролиферации и дифференцировке кроветворных клеток-предшественников<sup>[3,4]</sup>. Мутации отдельных генов при ОМЛ и ОЛЛ не всегда являются однозначными факторами прогноза, и зачастую течение болезни определяется комбинацией генных мутаций и соотношением экспрессии мутантного и нормального аллелей, а так же тактикой терапии.<sup>[5]</sup> В частности, это справедливо для мутации гена FLT3, что имеет актуальное значение в настоящее время в научных исследованиях в мире.

**Цель исследования** - сравнительное определение уровня экспрессии гена FLT3 у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ, оценка диагностической значимости этого гена и прогностической роли в корреляции между уровнем экспрессии и исходом заболевания, выявление особенностей экспрессии у больных с острым лейкозом различных возрастных и гендерных групп.

#### **Материалы и методы исследования**

Сведения лабораторной информационной системы, официальных отчётов иммунологической лаборатории ОКБ №1. Проведено исследование образцов костного мозга и периферической крови 143 пациентов с острым лейкозом, получавших лечение в Свердловской областной клинической больнице №1 города Екатеринбурга в период с 1 января 2013 г по 31 мая 2016 г. Из 143 пациентов у 89 (62,2%) был диагностирован ОМЛ, у 54 (37,8%) – ОЛЛ. Интенсивность экспрессии гена FLT3 определена с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (РТ-ПЦР) по технологии TaqMan в образцах периферической крови или костного мозга большинства пациентов с острым лейкозом. Для этого использовался набор реагентов «Онкоскрин 11Q» (ГеноТехнология, Россия) и амплификатор Rotor-Gene 6000 (CorbettResearch, Австралия). Одним из критериев включения пациентов в исследование был положительный результат РТ-ПЦР в отношении экспрессии гена FLT3. Полученные результаты обработаны с использованием статистической программы BioStat 2008 (AnalystSoft, Канада) и автоматического расчёта. Полученные результаты представлены в виде таблиц с выводами.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Установлено, что в исследуемой когорте повышенная интенсивность экспрессии гена FLT3 была обнаружена у 89 пациентов с ОМЛ и у 54 человек с ОЛЛ. Сравнительный анализ внутри групп пациентов с одинаковыми морфологическими вариантами ОМЛ и иммунофенотипическими формами ОЛЛ показал, в частности, что уровень экспрессии гена FLT3 между группами пациентов с ОМЛ-М2 и ОМЛ-М3, ОМЛ-М3 и ОМЛ-М5 достоверно отличается. При ОЛЛ показатель экспрессии гена FLT3,% между группами пациентов с ОЛЛ-Т1 и ОЛЛ-Т2, ОЛЛ-Т4, ОЛЛ-В1, ОЛЛ-В2, ОЛЛ-В3, ОЛЛ-В4 также достоверно отличается. При определении среднего возраста у пациентов с экспрессией гена FLT3 он составил при ОМЛ  $51,3 \pm 16,8$  лет, при ОЛЛ  $45,1 \pm 15,6$  лет. Общее количество пациентов с экспрессией гена FLT3 при ОМЛ и ОЛЛ

составило 100%. Распределение пациентов с экспрессией гена FLT3, % по полу представлено следующим образом: мужчины с ОМЛ - 53,6%, женщины - 46,4%.; мужчины с ОЛЛ- 35,3%, женщины - 64,7% (см. таблицу №1).

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от пола с экспрессией гена FLT3,% при ОМЛ и ОЛЛ

Вариант ОЛ	ОМЛ	ОЛЛ
Мужчины	53,6%	35,3%
Женщины	46,4%	64,7%

Также проводилось сравнение показателей среднего арифметического и стандартного отклонения химерного гена FLT3 у пациентов с ОМЛ, ОЛЛ женского и мужского пола. Статистической значимости выявлено не было. Средний показатель экспрессии химерного гена (среднее значение) FLT3 при ОМЛ и ОЛЛ составил у женщин 227,119 и 396,25, соответственно, у мужчин с ОМЛ и ОЛЛ 104,425 и 16,03 (см. таблицу №2).

Таблица 2

Показатели среднего арифметического и стандартного отклонения экспрессии химерного гена FLT3 у пациентов с ОМЛ, ОЛЛ женского и мужского пола

Показатели экспрессии гена FLT3			
Пациенты женского пола		Пациенты мужского пола	
ОМЛ	ОЛЛ	ОМЛ	ОЛЛ
227,119±399,84	396,25±1172,469	104,425±327,6	16,03±56,3

При изучении показателей среднего арифметического и стандартного отклонения экспрессии химерного гена FLT3 у пациентов женского и мужского пола было обнаружено достоверное статистическое различие при ОМЛ и ОЛЛ. У пациентов женского пола при ОМЛ экспрессия гена FLT3 составила 227,119±399,84, у пациентов мужского пола с ОМЛ 104,425±327,6; у женщин при ОЛЛ 396,25±1172,469, у мужчин 16,03±56,3 соответственно. Были изучены специфические особенности ОМЛ и ОЛЛ, на основании чего подсчитаны средние показатели экспрессии гена FLT3 у пациентов разных возрастных групп. Все исследуемые пациенты поделены на три возрастных группы: 18-40 лет, 41-60 лет, старше 61 года. Дети младше 18 лет не участвовали в исследовании в связи с профилем нашей больницы. Повышенная экспрессия гена FLT3 как при ОМЛ, так и при ОЛЛ наблюдалась у пациентов с возрастной категорией от 41 до 60 лет. Наименьшая экспрессия гена FLT3 при ОМЛ и ОЛЛ отмечалась в возрастной группе 61 и более лет.

### Выводы

Средний уровень экспрессии гена FLT3 при ОМЛ составил 5894 %, при ОЛЛ - 2517 % в сравнении с нормальной экспрессией гена при ОМЛ - 400 %, при ОЛЛ – 750 %. Выявленное различие является статистически значимым, в связи с чем вероятно определенная дифференциально-диагностическая роль

анализа активности гена FLT3 у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ. При рассмотрении возрастных категорий повышенная экспрессия гена FLT3 как при ОМЛ, так и при ОЛЛ отмечается у пациентов в промежутке от 41 до 60 лет, наименьшая экспрессия гена FLT3 встречается у больных ОЛ в возрасте старше 61 года. Обнаружение экспрессии гена FLT3 среди больных острым лейкозом выше при ОМЛ в сравнении с ОЛЛ. При распределении пациентов по полу частота экспрессии гена FLT3 у больных с ОМЛ незначительно выше в мужской популяции по сравнению с женщинами. Однако, в структуре пациентов с экспрессией гена FLT3, % при ОЛЛ подавляющую часть занимают женщины, чем мужчины. При сравнении показателей среднего арифметического и стандартного отклонения экспрессии гена FLT3 у лиц мужского и женского пола статистической значимости выявлено не было. Корреляции между уровнем экспрессии и исходом заболевания острого лейкоза не было выявлено.

#### **Список литературы:**

1. Adamia S, Bar-Natan M, Haibe-Kains B, Pilarski PM, Bach C, Pevzner S et al. NOTCH2 and FLT3 gene mis-splicing are common events in patients with acute myeloid leukemia (AML): new potential targets in AML // Blood. 2014, Feb 26 [Epub ahead of print].

2. Asgarian Omran H, Shabani M, Vossough P, Sharifian R, Tabrizi M, Khoshnoodi Jet al. Cross-sectional monitoring of Wilms' tumor gene 1 (WT1) expression in Iranian patients with acute lymphoblastic leukemia at diagnosis, relapse and remission //LeukLymphoma. 2008; 49(2):281-90.

3. Barbosa TC, Andrade FG, Lopes BA, de Andrade CF, Mansur MB, Emerenciano M et al. Impact of mutations in FLT3, PTPN11 and RAS genes on the overall survival of pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Brazil//LeukLymphoma. 2014, Feb 6 [Epubaheadofprint].

4. Busse A, Gökbuget N, Siehl JM, Hoelzer D, Schwartz S, Rietz A et al. Wilms' tumor gene 1 (WT1) expression in subtypes of acute lymphoblastic leukemia (ALL) of adults and impact on clinical outcome //AnnHematol. 2009; 88(12):1199-205.

5. Chen JS, Hsiao CC, Sheen JM, Cheng CN. Comparison of minimal residual disease (MRD) estimated by flow cytometry and by real-time quantitative PCR of Wilms tumor gene 1 (WT1) transcript expression in children with acute lymphoblastic leukemia //Leuk Res. 2016; 31(10):1351-7.

УДК 61:001.89

**Шорикова К.И., Малоземова Т.Ю., Слободенюк А.В.  
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ  
САЛЬМОНЕЛЛЕЗАМИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ Г. ВЕРХНЯЯ ПЫШМА И Г.  
СРЕДНЕУРАЛЬСК**

Кафедра эпидемиологии, социальной гигиены и организации санитарно-эпидемиологической службы

Уральский государственный медицинский университет,