

MODERN SCIENCE: INNOVATIONS AND PROSPECTS

Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference

Stockholm, Sweden

6-8 March 2022

Stockholm, Sweden

2022

UDC 001.1

The 6th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects” (March 6-8, 2022) SSPG Publish, Stockholm, Sweden. 2022. 276 p.

ISBN 978-91-87224-02-7

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Modern science: innovations and prospects. Proceedings of the 6th International scientific and practical conference. SSPG Publish. Stockholm, Sweden. 2022. Pp. 21-27. URL: <https://sci-conf.com.ua/vi-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-modern-science-innovations-and-prospects-6-8-marta-2022-goda-stokholm-shvetsiya-arhiv/>.

Editor

Komarytskyy M.L.

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine, Russia and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: sweden@sci-conf.com.ua

homepage: <https://sci-conf.com.ua>

©2022 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2022 SSPG Publish ®

©2022 Authors of the articles

TABLE OF CONTENTS

AGRICULTURAL SCIENCES

1. *Beshkenadze Iamze, Klarjeishvili Nazibrola, Gogaladze Maia, Japaridze Leila, Salukvadze Eteri* 8
SYNTHESIS AND STUDY OF MOLYBDENUM AND BORON CHELATES.
2. *Холод С. М., Кузьмишина Н. В.* 13
ІНТРОДУКОВАНІ ЗРАЗКИ З ІСПАНІЇ – ЦІННИЙ ВИХІДНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ СЕЛЕКЦІЇ ЗЕРНОБОБОВИХ КУЛЬТУР.
3. *Юсубов Фахраддин Мурад оглы, Исламов Теваккюл Мириш оглы* 21
СОВРЕМЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКА В ПЕРЕРАБАТЫВАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЯХ АГРОПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА.

BIOLOGICAL SCIENCES

4. *Байтемирова М. С., Оспанова А. К.* 27
ВЫЯВИТЬ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТРУТОВЫХ ГРИБОВ В ПАВЛОДАРСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ВИДОВОМУ СОСТАВУ И ПРОВЕСТИ ВСЕСТОРОННИЙ АНАЛИЗ.
5. *Незрий В. В.* 37
ВЛИЯНИЕ АРОМАТИЗАТОРОВ НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ PYRHO CORIS APTERUS.

MEDICAL SCIENCES

6. *Zablotska O. S., Nikolaieva I. M., Parasunko V. V.* 41
INJURY PREVENTION IN UKRAINE AND ABROAD.
7. *Антонов А. Г., Сургай Н. М., Дубіна С. О., Гоженко М. М.* 47
КРИТЕРІЇ ВИЗНАЧЕННЯ ДАВНОСТІ МЕХАНІЧНИХ УШКОДЖЕНЬ ПРОТЯГОМ ПЕРШОЇ ГОДИНИ ПІСЛЯ ЇХ ЗАПОДІЯННЯ.
8. *Песоцкая Л. А., Щукина Е. С., Ковалев Н. С.* 50
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ КЛАССИЧЕСКИХ РЬ-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НЕОПЛАЗИЙ.
9. *Прокопів М. М., Рогоза С. В., Чепела С. М.* 57
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ.
10. *Руйчева И. И., Кустурова А. В.* 61
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ НЕСТАБИЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ КЛЮЧИЦЫ.

CHEMICAL SCIENCES

11. *Битемирова А. Е., Сарсенбаевна У.* 64
МЕТОДИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЖПРЕДМЕТНЫХ СВЯЗЕЙ НА УРОКАХ ХИМИИ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ КЛАССИЧЕСКИХ РЪ-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Песоцкая Людмила Анатольевна

д.м.н., доцент

Щукина Елена Сергеевна

Ассистент

Ковалев Николай Станиславович

Студент

Днепровский государственный медицинский университет

г. Днепр, Украина

Введение. Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) или неоплазии (МПН, MPN) — это группа клональных заболеваний системы крови, характеризующихся избыточной продукцией одного или нескольких типов клеточных элементов крови [1, 2, 3, 4]. Выделяют несколько форм МПЗ, три из которых объединяют вместе из-за общих признаков: истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), миелофиброз (МФ). Эти заболевания называют «классическими», «отрицательными по химерному гену BCR-ABL» и «отрицательными по филадельфийской хромосоме» [3, 4, 10, 12].

По данным разных авторов заболеваемость ИП и ЭТ составляет 0,84-2,5 на 100 000 населения, в то время как МФ встречается реже с заболеваемостью 0,3-0,47 на 100 000 человек [12, 15]. В США проживают примерно 148 000 человек с истинной полицитемией, около 134 000 человек с эссенциальной тромбоцитемией и около 13 000 человек с миелофиброзом [4]. Несмотря на достижения последнего десятилетия, остается много нерешенных вопросов, в том числе в определении этиологических факторов и патогенезе. Одним из этиологических факторов считают ионизирующую радиацию [13]. В связи с остающимися в окружающей среде радионуклидов после аварии на ЧАЭС еще многие годы, рост МПН нельзя исключить. Поэтому изучение мутационных факторов, повреждающих их механизмов при МПН является актуальным для разработки в дальнейшем патогенетической терапии.

Цель работы. Провести обзор литературы, содержащих современные данные о распространенности, этиологии и патогенезе классических миелопролиферативных неоплазий.

Материал и методы. Использовали русско- и англоязычные статьи в базах РИНЦ и PubMed за последние 10 лет с ключевыми словами – заболеваемость, эпидемиология, патогенез классических МПН.

Результаты и обсуждение. В 2014 году на 56-м конгрессе Американского общества гематологов были представлены достижения, касающиеся молекулярного патогенеза, оценки факторов риска и прогнозирования течения заболевания, ответа на терапию, алгоритмов ведения больных ИП, ЭТ, ПМФ, клинических исследований и перспектив лечения больных с классическими Rh-негативными МПН [1]. Были открыты специфические молекулярные аномалии, характерные для этих заболеваний.

Патология начинается с одного или нескольких изменений в ДНК одной стволовой клетки в костном мозге, что приводят к неконтролируемому делению, с образованием патологических стволовых клеток, которые созревают и в один или несколько типов клеточных элементов крови. На современном этапе диагностики у 90 % больных МПН возможно выявление молекулярного маркера, что подтверждает клональную природу заболеваний [1, 2, 3, 12].

В большинстве случаев ведущая причина, вызвавшая мутацию ДНК в стволовой клетке, остается неизвестной. Мутации могут быть вызваны как факторами окружающей среды, так и ошибкой во время деления клеток. Заболевания возникают из-за мутаций (приобретенные или соматические) в генах возникают на протяжении всей жизни пациента. Сообщалось о случаях возникновения ИП, ЭТ и МФ у нескольких членов одной семьи, однако, в целом они не относятся к наследственным заболеваниям. Существует небольшое количество распространенных генетических вариантов, связанных с семейной предрасположенностью к МПН. В очень редких семьях идентифицирована специфическая наследуемая генная мутация, которая предрасполагает к развитию МПН. Семейная агрегация случаев может быть

связана с унаследованными генными мутациями и/или общим воздействием окружающей среды и/или образа жизни. Выявлено множество факторов из последних и семейных/этических. Обнаружена связь между развитием МПН и семейным анамнезом, еврейским происхождением, физическим и химическим воздействием, определенными типами проживания, аутоиммунными заболеваниями, донорством крови, курением и ожирением [4, 12].

Выявление соматических мутаций в генах янус-киназы-2 (JAK2), кальретикулина (CALR) и рецептора тромбопоэтина (MPL) в пробах венозной крови включено в клинические рекомендации ВОЗ в качестве одного из основных диагностических критериев МПН [1, 3, 4, 11, 12]. Соматические мутации JAK2 вызывают заболевание в 50–60% случаев, а мутации CALR — в 25–30% случаев. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что JAK2-V617F-мутированные клетки MPN экспрессируют контрольную точку PD-L1, связанную с резистентностью [10, 14, 16].

MPN имеют сложный и не до конца изученный патогенез, который включает системное воспаление, клональное кроветворение и конститутивную активацию пути JAK-STAT [3, 16, 17]. Соматической мутации, которая заключается в замене гуанина на тимин в положении 1849 экзона 14 на коротком плече хромосомы 9p24, что ведет к замене валина на фенилаланин в кодоне 617 полипептидной цепи JAK2 [1].

В норме JAK1 и JAK2 протеинкиназы участвуют в передаче сигналов от цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функции иммунной системы. Они являются промежуточным звеном между рецепторами на мембране клетки и сигнальными внутриклеточными молекулами. При взаимодействии с определенными рецепторами их лигандов (эритропоэтином, колониестимулирующими факторами, интерлейкинами и др.) возникает такое изменение конформации рецепторов, что происходит аутофосфорилирование JAK-киназ. Далее активированная киназа фосфорилирует целый ряд белков, которые передают сигналы к ядру, направленные на активацию пролиферации и дифференцировки, угнетение апоптоза клеток-предшественниц [1, 3]. Через

цитокиновые рецепторы протеинкиназы активируют STAT-белки (STATs), выполняющие роль переносчиков сигнала с активацией транскрипции [1, 8]. В результате активации цитокины транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов.

При появлении соматической мутации наблюдается постоянная активация JAK2 вне зависимости от связывания цитокинового рецептора со своим лигандом. Передача сигнала внутри клетки представляет собой цепь последовательных биохимических реакций, осуществляемых вторичными посредниками: PIM-киназы стимулируют пролиферацию, угнетают апоптоз; MYC и JUNB обеспечивают активацию пролиферативного ответа; циклин D2, p27KIP, CDC25A принимают участие в регуляции клеточного цикла, активируют переход от G₁- фазы к S-фазе; PU.1 и ID1 активируют дифференцировку; BCL-xL и MCL-1 ингибируют апоптоз, обеспечивают независимый от цитокина и эритропоэтина рост колоний; RAD51 приводит к геномной нестабильности. Регуляция дифференцировки и пролиферации, угнетение апоптоза, контроль репарации осуществляются и за счет эпигенетических механизмов, которые не затрагивают первичную структуру ДНК, а изменяют активность определенных генов [1]. Мутация JAK2-V617F увеличивает экспрессию генов ответа на интерферон (например, HLA) и рецептора лептина в гемопоэтических клетках-предшественниках, увеличивает экспрессию промежуточных генов моноцитов и ассоциированного с фиброцитами поверхностного белка SLAMF7 в этих клетках [5].

Перечисленные патогенетические факторы обуславливают изменение гемопоэза в костном мозге с преобладанием первоначально какого-либо из патологических звеньев, что обуславливает соответствующую первичную клиническую картину при той или иной нозологической форме МПН.

В 2013 г. двумя группами ученых независимо [T. Nangalia et al. N. Engl. J. Med. 2013; 369(25): 2391-405; T Lamphart et al. N. Engl. J. Med. 2013; 369(25): 2379-90] выявлена мутация в экзоне 9 гена *CALR*. Белок, кодируемый данным геном, локализован в эндоплазматической сети. С-концевой фрагмент несет на

себе отрицательный заряд и способен связывать кальций, тем самым являясь его буфером. Известно, что кальций играет жизненно важную роль в функционировании и выживании клеток. В частности, он служит ключевым элементом при передаче внутриклеточных и внеклеточных сигналов. Инициация клеточных ответов на факторы роста, нейромедиаторы, гормоны и множество других сигнальных молекул происходит посредством кальций-зависимых процессов. Таким образом, белок, кодируемый геном *CALR*, способен оказывать влияние на активность сигнальных путей STAT. В настоящее время известно о существовании 36 мутаций данного гена. Открытие мутаций гена *CALR* имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Так, пациенты с мутацией *CALR* имеют благоприятный прогноз в сравнении с больными с *JAK2*- или *MPL*-мутациями [1]. Хотя MPN с мутациями в экзоне 12 *JAK2* является отчетливым доброкачественным фактором при ИП на ранней стадии [11]. Выявление мутаций драйверного гена может обеспечить более надежную диагностику и прогнозирование MPN, разные подтипы MPN имеют разные профили мутаций драйверного гена, последние приводят к уникальному клиническому фенотипу [3, 6, 7, 9, 14].

В полногеномном исследовании исландской популяции распространенный вариант rs2736100-C во втором интроне гена теломеразной обратной транскриптазы (*TERT*) был связан с MPN. Вариант *TERT* представляет одинаковый высокий риск для всех трех подтипов MPN [12].

Изучение механизмов регуляции экспрессии генов также остается одним из главных направлений исследований при МПН. Изменения экспрессии генов клетки, не затрагивающие последовательность ДНК, происходят за счет ряда механизмов: метилирование ДНК, модификации гистонов, ремоделирование хроматина, микроРНК (mRNA). Сплайсинг mRNA представляет собой процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из ее молекулы и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга mRNA. Мутации генов эпигенетических модификаторов и участвующих в сплайсинге mRNA тоже были описаны у больных МПН [1].

Выводы. Перспективным является дальнейшее изучение этиологических и патогенетических аспектов классических миелопролиферативных неоплазий на основе эпидемиологических исследований и открытий новых цитогенетических мутаций для разработки факторов риска, прогностических факторов и селективной терапии заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Классические Ph-негативные миелопролиферативные неоплазии // Клин. онкогематол. 2015; 8(2): 201-213
2. Рябухина Ю.Е. и др. Комплексный подход к диагностике и лечению пациента пожилого возраста с хроническим Ph-негативным миелопролиферативным заболеванием и сопутствующей хирургической патологией. Клиническое наблюдение. MD-Onco.2021;1(1):61-65.
3. Coltro G et al. Classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs): A continuum of different disease entities //Int Rev Cell Mol Biol. 2021;365:1-69.
4. Jane Liesveld, MD, James P. Wilmot Overview of Myeloproliferative Disorders <https://www.msmanuals.com> 2020
5. D Van Egeren et al. Transcriptional differences between JAK2-V617F and wild-type bone marrow cells in patients with myeloproliferative neoplasms // Exp Hematol. 2021 Dec 15;S0301-472X(21)00823-7.
6. Kim S Y et al. CALR, JAK2, and MPL mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable // Am J Clin Pathol. 2015 May;143(5):635-44.
7. Li M Y et al. Clinical significance of JAK2, CALR and MPL gene mutations in 1 648 Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms patients from a single center // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2017 Apr 14;38(4):295-300.
8. Lee SE. Disease modifying agents of myeloproliferative neoplasms: a

review //Blood Res. 2021 Apr 30;56(S1):S26-S33.

9. Misawa K et al. Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical features in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms // Int J Hematol. 2018 Jun;107(6):673-680.

10. Milosevic JD Feenstra PD-L1 Overexpression Correlates with JAK2-V617F Mutational Burden and Is Associated with 9p Uniparental Disomy in Myeloproliferative Neoplasms // American Journal of Hematology 11 Jan 2022

11. Michiels J J et al. 2016 WHO Clinical Molecular and Pathological Criteria for Classification and Staging of Myeloproliferative Neoplasms (MPN) Caused by MPN Driver Mutations in the JAK2, MPL and CALR Genes in the Context of New 2016 WHO Classification: Prognostic and Therapeutic Implications // Maedica (Bucur). 2016 Mar;11(1):5-25.

12. Mary Frances McMullin and Lesley Ann Anderson Aetiology of Myeloproliferative Neoplasms // *Cancers* 2020, 12(7), 1810.

13. Poluben, L. et al. Characteristics of myeloproliferative neoplasms in patients exposed to ionizing radiation following the Chernobyl nuclear accident. Am. J. Haematol. 2019, 94, 62–73. 14. Rabade N et al. Molecular genetics of BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms in India // Indian J Pathol Microbiol. Apr-Jun 2018;61(2):209-213.

15. Shallis RM et al. 2020 Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

16. Singdong R et al. Characterization and Prognosis Significance of JAK2 (V617F), MPL, and CALR Mutations in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms // Asian Pac J Cancer Prev. 2016 Oct 1;17(10):4647-4653.

17. Tremblay D. History, Pathogenesis, Diagnostic Criteria, and Complications Hematol Oncol // Clin North Am. 2021 arrp; 35(2):159-176.