

Исходя из результатов опроса мы можем сказать, что употребление аспартама не превышает нормы, так как практически в одинаковом соотношении употребляется как продукция с сахаром так и с аспартамом, то есть без сахара. Третья часть опрошенных людей знали о существовании такой пищевой добавки и 22 человека следят за тем, чтобы его не было в составе продуктов. [5] Важно отметить, что вопрос о вреде аспартама остается предметом дискуссии среди экспертов и исследователей. Но исследования, проведенные более чем 100 государственными регулирующими органами, таких как Европейский авторитет по безопасности пищевых продуктов (EFSA) и Американская ассоциация пищевых и лекарственных препаратов (FDA), показали, что ингредиент безопасен для здоровья человека при соблюдении адекватных норм потребления и в вопросе о негативных последствиях в вопросе метанола для здоровья нет. Экспертная комиссия ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам и Научный комитет Европейской комиссии определили, что безопасная норма потребления E951 составляет 40 мг на килограмм массы тела. Значит, что человек массой тела 50 кг может съесть примерно 2 г аспартама в день без вреда для здоровья, для человека, который имеет массу тела 90 кг критическим объемом напитка Coca-Cola и аспартама, содержащегося в нем будет 5 литров. [4]

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова, О.А. Сахарозаменители. Вопросы эффективности и безопасности применения/ О. А. Громова, В. Г. Ребров // Трудный пациент. – 2017. – Т.5 - с. 47-49.
2. Корпачев, В.В. Сахара и сахарозаменители/В.В. Корпачев - Litres, Книга плюс, 2014 – 320 с.
3. Осипова Е.В., Классификация пищевых добавок и характеристика их безопасности/ Е.В. Осипова, Е.А. Михальченко, И.С. Карпушенко. - УО «ВГТУ», 2018 – с 243-244.
4. Leth, T. Estimated intake of intense sweeteners from non-alcoholic beverages in Denmark/ T. Leth, N. Fabricius, S. Fagt // Food Addit Contam – Denmark, 2007. – p. 227–235
5. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies / Gallus S [et.al.]. // Ann Oncol – 2007. – p. 40–44.
6. De Groot S. Restless legs due to ingestion of «light» beverages containing saccharine; results of an N-of-1 trial / S. De Groot // Ned Tijdschr Geneesk – Dutch, 2006. – p. 2796–2799

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА CBF-ПОЗИТИВНЫХ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

CYTOGENETIC AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERIZATION OF CBF-POSITIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN

**Т. И. Хевук^{1,2}, В. Д. Белобокова¹, М. Г. Наумович¹,
А. С. Романцова¹, М. А. Керезь¹, В. В. Пищако¹, Т. В. Савицкая¹,
Е. В. Волоchnik¹, И. В. Пахомова¹, М. В. Белевцев¹
T. I. Khevuk^{1,2}, V. D. Belobokova¹, M. G. Navumovich¹,
A. S. Romantsova¹, M. A. Kerez¹, V.V. Pishchaka¹, T. V. Savitskaya¹,
A. V. Valochnik¹, I. V. Pakhomava¹, M. V. Belevtsev¹**

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии
д. Боровляны, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
tikhonkhevuk@gmail.com

¹Republican scientific and practical center for pediatric oncology, hematology and immunology
v. Borovlyany, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

Статья посвящена цитогенетической и молекулярно-генетической характеристике CBF-позитивных миелоидных лейкозов у детей. Проведены лабораторные исследования биологических образцов 44 пациентов, а также проведен статистический анализ полученных результатов. Выявлено, что самой частой цитогенетической абберацией была t(8:21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1 с сопутствующей потерей половой хромосомы, а также выявлена высокая частота встречаемости мутаций в гене KIT. Доказано, что группа CBF-ОМЛ характеризуется низким риском в отношении прогноза заболевания.

The article is focused on cytogenetic and molecular-genetic characterization of CBF-positive myeloid leukemia in children. Laboratory studies of biological samples from 44 patients were done, and the results were statistically

analyzed. It was revealed that the most frequent cytogenetic aberration is t(8:21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1 with concomitant loss of sex chromosome, and a high frequency of mutations in KIT gene was detected. The CBF-AML group has been shown to be characterized by a low risk with regard to the prognosis of the disease.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, дети, хромосомная aberrация, химерный онкоген, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, мутация, ген KIT

Keywords: acute myeloid leukemia, children, chromosomal aberration, chimeric oncogene, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, mutation, KIT gene

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-316-320>

Острый миелоидный лейкоз является орфанным заболеванием детского возраста с частотой встречаемости 0,7 случая на 100 000 детского населения. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с ОМЛ в Республике Беларусь составляет 67±7% [1], а частота рецидивов составляет 25–35% [2]. Терапия ОМЛ имеет риск-адаптированный характер, при этом наиболее значимыми прогностическими маркерами являются цитогенетические и молекулярно-генетические изменения опухолевых клеток. В отдельную клиническую группу выделяют ОМЛ с t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1 и inv(16)(p13;q22) / CBFB::MYH11, обозначаемую как CBF-ОМЛ (от англ. CBF – core binding factor). В обоих случаях мутационные изменения затрагивают субъединицы транскрипционного фактора CBF (RUNX1 и CBFB), регулирующего нормальные процессы миелоидной дифференцировки. Формирование химерных онкогенов RUNX1::RUNX1T1 и CBFB::MYH11 препятствует формированию транскрипционного фактора CBF, оказывает тем самым инактивирующее действие на его функциональную активность, что приводит к блоку дифференцировки ранних предшественников миелопоэза [3].

Частота встречаемости перестроек t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1 и inv(16)(p13;q22) / CBFB::MYH11 составляет 25% от всех первично диагностируемых ОМЛ у детей, а само по себе наличие этих маркеров является предиктором благоприятного прогноза [4]. Тем не менее, в 30-50% случаев CBF-положительных ОМЛ диагностируется рецидив заболевания [5]. Внутренняя гетерогенность CBF-ОМЛ может быть связана с дополнительными генетическими нарушениями, необходимыми для формирования опухолевого фенотипа для данного подтипа ОМЛ, а выявление дополнительных прогностических маркеров может помочь идентифицировать пациентов, для которых необходима интенсификация терапии. Таким образом, целью исследования является анализ клинических, цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей CBF-положительных ОМЛ в отношении особенностей клинического течения заболевания и ответа на терапию.

Материалы и методы. В исследование включено 44 пациента с первично диагностированным CBF-ОМЛ, проходивших лечение в центре детской онкологии, гематологии и иммунологии в период с 2004 по 2023 года. Половозрастная характеристика пациентов исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов CBF-положительных пациентов

	Общее количество пациентов (n=44)	Пациенты с t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1 (n=29)	Пациенты с inv(16)(p13;q22) / CBFB::MYH11 (n=15)
Возраст, Ме (мин-макс), года	10 (0-17)	10 (0-17)	10 (3-17)
Пол: Мальчики девочки	32 12	22 7	10 5

Распределение пациентов по подтипам в зависимости от FAB-классификации представлено на рис. 1. Наиболее представленным подтипом ОМЛ в исследуемой группе является M2, на их долю приходится 72,7% от всех случаев.

Для выявления цитогенетических aberrаций использовались методы стандартного кариотипирования (GTG-окрашивание) и флуоресцентной in situ гибридизации (FISH). Метод FISH использовался для детекции aberrаций с вовлечением генов RUNX1::RUNX1T1 (ДНК-зонд RUNX1/RUNX1T1 DC DF, Abbott Molecular), CBFB::MYH11 (ДНК-зонд CBFB BA, Abbott Molecular), KMT2A::X (ДНК-зонд KMT2A BA, Abbott Molecular), PML/RARa (зонды RARa DC BA и PML/RARa DC DF, Abbott Molecular) и BCR/ABL1 (BCR DC BA и BCR/ABL1 DC DF, Abbott Molecular). Гибридизация проводилась в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Анализ и запись данных осуществлялась в соответствии с международной системой цитогеномной номенклатуры человека ISCN. На молекулярном уровне наличие экспрессии химерного транскрипта RUNX1::RUNX1T1 определялось методом гнездной ПЦР, детекция CBFB::MYH11 и перестроек KMT2A::X проводили методом ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 (BioRad, США) с использованием TaqMan Universal PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific, США), согласно инструкции производителя. Наличие мутационных изменений в генах WT1, CEVPA, NPM1 определяли методом прямого секвенирования по Сенгеру с использованием BigDye Terminators

v3.1 (Applied Biosystems, США) на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 и/или методом секвенирования нового поколения (NGS) на приборе MiSeq System (Illumina, США). Мутационный скрининг гена KIT был проведен методом SSCP (от англ. Single Strand Conformation Polymorphism) или NGS ампликонов.

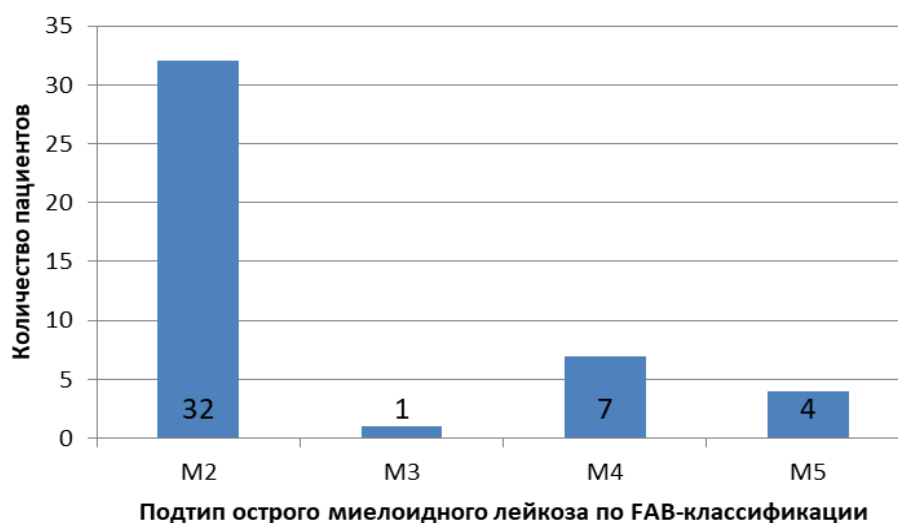


Рисунок 1 – Распределение пациентов по подтипам в зависимости от FAB-классификации

Статистическая обработка данных проводилась методами непараметрической статистики с использованием программного обеспечения R-Statistics версии 3.4.2. При сравнении по качественным признакам использовали критерий χ^2 , по количественным – критерий Стьюдента. Общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ) рассчитывали по методу Каплан – Майера, кумулятивную частоту развития рецидивов (КЧР) рассчитывали методом конкурирующих рисков. При расчете БСВ под событиями понимали рецидив, отсутствие ответа на терапию, смерть вследствие любой причины как первое событие. Уровень различий в выживаемости пациентов в группах оценивали с помощью log-rang теста. Значение $p < 0,05$ считали значимым для статистических выводов.

Результаты и обсуждения. Установлено, что наиболее частой цитогенетической абберацией, ассоциированной с транскрипционным фактором CBF, является $t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1$ (65,9% от общего количества). Статистически значимых различий между полом, возрастом пациентов, а также FAB-подтипом ОМЛ в зависимости от наличия $t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1$ или $inv(16)(p13;q22) / CBF\beta::MYH11$ детектировано не было.

Наиболее часто детектируемыми сопутствующими цитогенетическими нарушениями являются: потеря половой хромосомы (13 из 42 пациентов, что составляет 31% случаев), моносомия 7 хромосомы (5/42, 11,9% случаев) трисомия 8 хромосомы (4/42, 9,5% случаев). Комплексный кариотип был диагностирован для 9 из 42 пациентов, что составило 21,4% от общей выборки. Установлено, что потеря половой хромосомы достоверно чаще встречается у пациентов с транслокацией $t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1$ ($p=0.044$). Других значимых рекуррентных перестроек KMT2A::X, PML/RAR α и BCR/ABL1 не было детектировано, что подтверждает их взаимоисключающий характер.

По результатам молекулярно-генетических исследований установлено, что мутации в гене KIT встречаются в 18,9% случаев CBF-положительных ОМЛ ($n=37$). При этом мутации в гене KIT чаще детектировались у пациентов с перестройкой $t(8:21)(q22;q22) / RUNX1::RUNX1T1$ (17,2% ($n=29$)), однако статистически значимых различий между этими группами установлено не было. Мутации в гене WT1 были диагностированы у 2 пациентов ($n=31$), что составило 6,5% от исследуемой группы.

Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 0.884 ± 0.0489 , ОБС – 0.779 ± 0.0662 . Медиана наблюдений составила 6.06 лет. Интересно, что во всех случаях смерть пациента была ассоциирована с инфекционными осложнениями и произошла на первом году терапии (рисунок 2). Показатель кумулятивной частоты рецидивов (КЧР) составил $9,3 \pm 5,3$ (в общей сложности за весь период было диагностировано 3 рецидива).

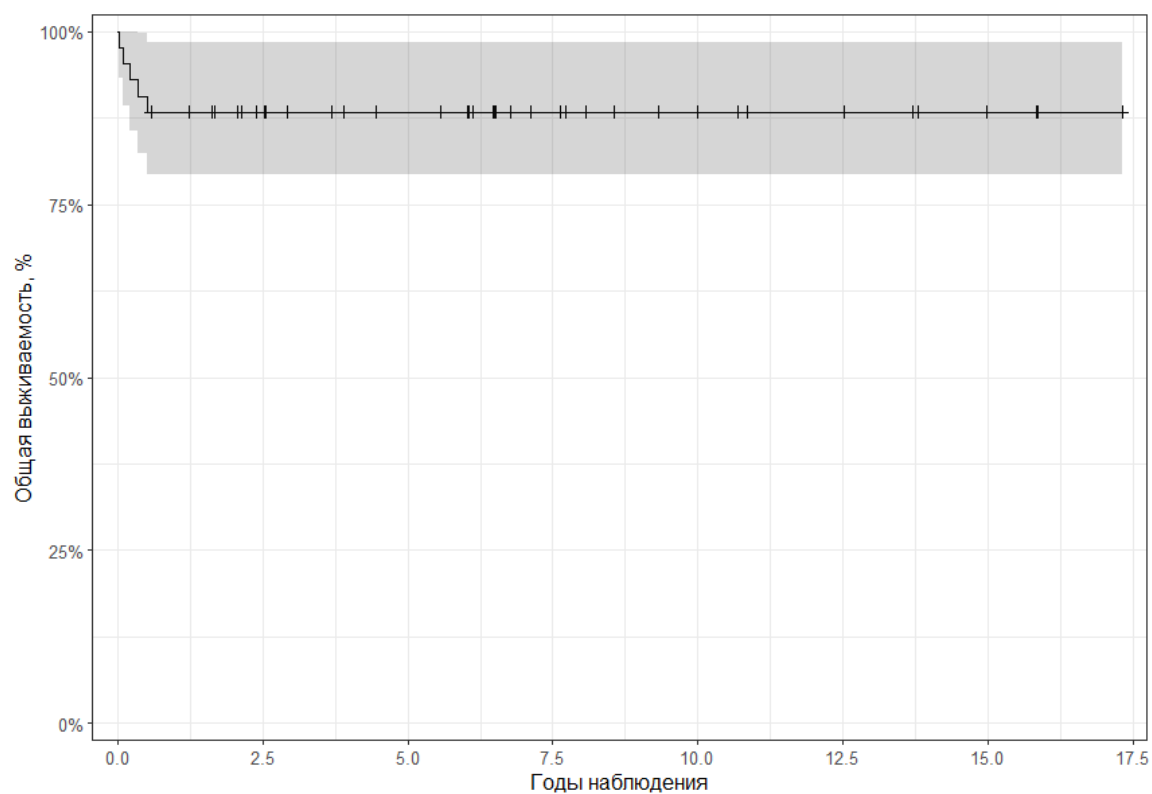


Рисунок 2 – Общая выживаемость CBF-положительных пациентов

Показано наличие тенденции между БСВ и типом CBF-ассоциированных цитогенетических aberrаций (рис. 3).

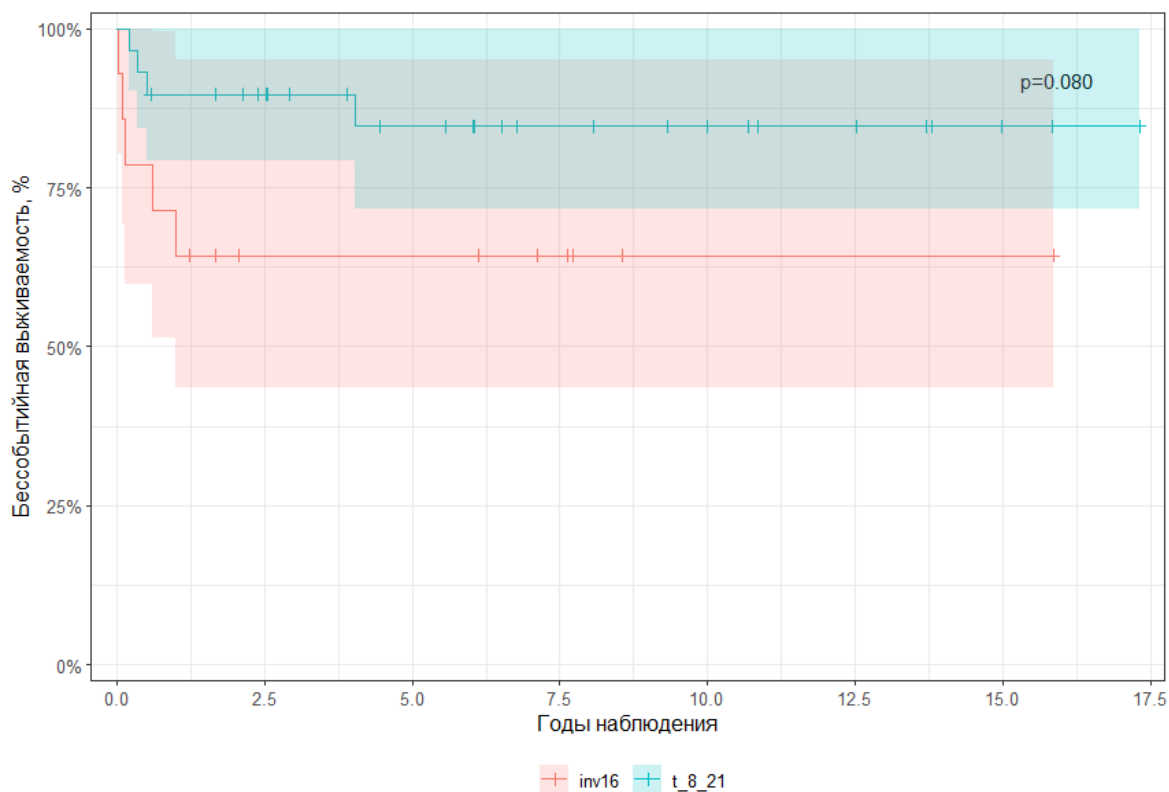


Рисунок 3 – Бессобытийная выживаемость от типа CBF-ассоциированных цитогенетических изменений

Заключение. Таким образом, группа пациентов детского возраста с CBF-ОМЛ является достаточно однородной в отношении дополнительных цитогенетических нарушений, генных мутационных изменений, показателей выживаемости и частоты развития рецидивов. Показано, что $t(8:21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1$ детектируется

в 65,9% случаев CBF-позитивных ОМЛ и ассоциирована с потерей половой хромосомы ($p=0.04$). Проведенное исследование подтвердило, что группа CBF-ОМЛ характеризуется низким риском в отношении прогноза заболевания: 5-летняя ОВ составляет 0.884 ± 0.0489 , ОБС -- 0.779 ± 0.0662 , КЧР -- $-9,3 \pm 5,3$. В исследуемой группе отмечается достаточно высокая частота встречаемости мутаций в гене KIT -- 18,9% случаев. Примечательно, что у 2 из 3 пациентов с рецидивами заболевания были выявлены мутации в гене KIT. Однако достоверно значимых прогностических факторов, влияющих на исход заболевания, выявлено не было, что может быть связано с небольшим количеством пациентов, включенных в исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баровская Ю.А. Современные аспекты диагностики и лечения острого миелоидного лейкоза у детей / Ю.А. Баровская // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 48–54.
2. Zwaan, CM. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia / CM. Zwaan, et al // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 27. – P. 2949–2962.
3. Melhem Solh. Core-binding factor acute myeloid leukemia: Heterogeneity, monitoring, and therapy / Melhem Solh et al // American journal of hematology. – 2014 – Vol. 89, iss. 12 – P. 1121–1131.
4. Borthakur, G. Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm / G. Borthakur, H. Kantarjian // Blood Cancer J. – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. –114.
5. Klein, K. Clinical Impact of Additional Cytogenetic Aberrations, cKIT and RAS Mutations, and Treatment Elements in Pediatric t(8;21)-AML: Results From an International Retrospective Study by the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group / K. Klein, G. Kaspers, CJ. Harrison, et al. // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 36. – P. 4247–4258.

ФОРМЫ ЭКСТРАКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ТРАВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В НАТУРАЛЬНОЙ КОСМЕТИКЕ

FORMS OF MEDICINAL HERBS EXTRACTS FOR USE IN NATURAL COSMETICS

Е. В. Веремко, К. А. Бойко

Е. V. Veremko, K. A. Boiko

ЗАО «Струнные технологии», г. Минск, Республика Беларусь

e.veremko@unitsky.com

Unitsky String Technologies Inc., Minsk, Republic of Belarus

В статье описаны основные формы экстрактов лекарственных трав и их использование в натуральной косметике. На примере иссопа лекарственного, календулы лекарственной и Melissa лекарственной показана взаимосвязь способа получения экстракта, содержания в нём биологически активных веществ и применения полученного экстракта в натуральных косметических средствах.

The article describes the main forms of medicinal herbal extracts and their use in natural cosmetics. Using the example of hyssop officinalis, calendula officinalis, and melissa officinalis the relationship between the method of obtaining the extract, the content of biologically active substances in it and the use of the resulting extract in natural cosmetics is shown.

Ключевые слова: лекарственные травы, экстракция, биологические активные вещества, натуральные косметические средства.

Keywords: medicinal herbs, extraction, biological active substances, natural cosmetics.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-320-323>

Спрос на натуральную косметику растёт с каждым годом. Это обусловлено общей тенденцией на экологичность, которая всё глубже проникает во все сферы общества. При производстве таких косметических средств особый интерес представляют натуральные и растительные компоненты, которые улучшают потребительские свойства продукции, оказывают оздоравливающее действие на организм человека и не наносят вред окружающей среде. В числе таких компонентов можно выделить экстракты растений – это вытяжки биологически активных веществ из растительного сырья при помощи растворителей посредством процесса экстракции. Традиционными процессами экстрагирования являются дистилляция (отгонка летучих компонентов с парами экстрагента), перколяция (пропускание экстрагента через сырьё) и мацерация (настаивание сырья в экстрагенте), а самыми распространёнными формами экстрактов, с учётом природы используемого экстрагента, являются водные, спиртовые и масляные [1].