

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИБС У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

В.С. Самоварова, Н.В. Захарова

Научные руководители – канд. биол. наук, доц. Т.Н. Субботина,
канд. мед. наук И.А. Ольховский

*Сибирский федеральный университет, г. Красноярск
Красноярский филиал «Гематологический научный центр»
Минздрава России*

В литературе описаны генетические полиморфизмы, связанные с повышенной частотой развития ишемической болезни сердца (ИБС). Наиболее часто исследуют однонуклеотидные мутации в генах: AMPD1 (rs17602729), CDKN2A/2B (rs1333049), HIF1A (rs11549465), MMP3 (rs3025058), APOE (rs429358), APOE (rs7412). Продукты экспрессии данных генов играют важную роль в метаболизме и регуляции деятельности гладких мышц сердечной мышцы и сосудов.

Ген Аденозинмонофосфат-дезаминазы 1 (AMPD1) кодирует аминокислотную последовательность фермента, который играет важную роль во внутриклеточном метаболизме аденозина. При наличии полиморфизма Q12X C>T белок синтезируется каталитически неактивным, в результате чего при гипоксии происходит накопление аденозина, обладающего кардиопротективными свойствами. Гены CDKN2A и CDKN2B, локализованы в одной хромосоме и являются регуляторами пролиферации и дифференцировки в том числе гладкомышечных клеток и фибробластов. Фактор, индуцируемый гипоксией-1A, кодируемый геном HIF1A - ведущий транскрипционный регулятор экспрессии большого количества генов, ответственных за развитие адаптивных реакций на недостаток кислорода. Ген MMP3 (матриксная металлопероксидаза 3), кодирует протеиназу, которая при данном полиморфизме 5A>6A секретируется малоактивной, что приводит к снижению протеолиза внеклеточного матрикса и, как следствие, уменьшению количества и диаметра коронарных сосудов. Ген APOE несет в себе информацию о белке аполипопротеине E, принимающем важное участие в метаболизме липидов и поддержании гомеостаза.

Известно, что используемые схемы химиотерапии для пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) включают препараты, обладающие серьезным побочным действием, в том числе токсичностью в отношении сердечно-сосудистой системы. Предполагается, что прогностические маркеры осложнений могут быть полезными при выборе оптимального режима химиотерапии.

Целью данной работы явилось выявление полиморфизмов предрасположенности к развитию нарушений функции сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХЛЛ.

Объектом исследования явилась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови пациентов с диагнозом ХЛЛ. Группу обследованных составили 54 человека, 30 мужчин и 24 женщин, в возрасте от 49 до 80 лет. Для выявления изучаемых полиморфизмов была использована методика определения нуклеотидной последовательности фрагмента гена с помощью пиросеквенирования. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили с использованием набора «ДНК-сорб-В» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»). Концентрацию ДНК измеряли с использованием набора «dsDNA HS Assay Kit» на флуориметре «Qubit» («Invitrogen», США) и готовили разведения ДНК в ТЕ-буфере до концентрации 2 нг/мкл. Для детекции полиморфизмов были использованы реагенты входящие в форму комплектации №3 «ИБС-скрин» набора реагентов «АмплиСенс® Пироскрин» (ФБУН «Центральный НИИ

эпидемиологии», регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13246 от 19 марта 2012 г.). ПЦР проводилась на приборе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Пробоподготовка продуктов амплификации проводилась с использованием формы комплектации №1 «Пиропреп» набора реагентов «АмплиСенс® Пироскрин». Пиросеквенирование проводилось на приборе «PyroMark Q24» с использованием набора «PyroMark® Gold Q96 Reagents» («Qiagen», Германия). Обработка результатов секвенирования осуществлялась с помощью программного обеспечения «PyroMark Q24 2.0.6». Постановка ПЦР и проведение пиросеквенирования проводились согласно инструкции к набору реагентов «АмплиСенс® Пироскрин».

Результаты анализа полиморфизмов в генах предрасположенности к развитию нарушений функции сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХЛЛ приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Распространенность генетических полиморфизмов, связанных с развитием сердечно-сосудистой патологии у пациентов с диагнозом ХЛЛ

Полиморфизм	Вариант генотипа	Пациенты с диагнозом ХЛЛ	
		Количество человек	% от общего числа обследуемых
AMPD1, (Q12X G>A) (rs17602729) (N=54)	G/G	37	68,5
	G/A	17	31,5
	A/A	-	-
CDKN2A/2B, (G>C) (rs1333049) (N=54)	G/G	15	27,8
	G/C	31	57,4
	C/C	8	14,8
HIF1A, (P582S C>T) (rs11549465) (N=53)	C/C	44	83
	C/T	9	17
	T/T	-	-
MMP3, (5A>6A) (rs3025058) (N=31)	5A/5A	13	42
	5A/6A	8	25,8
	6A/6A	10	32,2
APOE (LO1), C112R T>C (rs429358) (N=18)	T/T	13	72,2
	T/C	5	27,8
	C/C	-	-
APOE (LO2), R158C C>T (rs7412) (N=53)	C/C	46	86,8
	C/T	7	13,2
	T/T	-	-

Частота исследуемых генов у пациентов с диагнозом ХЛЛ соответствует значениям в общей популяции по данным NCBI, что свидетельствует об отсутствии участия данных полиморфизмов в развитии заболевания. Вместе с тем, выявление генетических факторов риска возникновения кардиотоксичности могут быть полезны для оптимального назначения цитостатической и поддерживающей терапии пациентам с онкогематологической патологией.