

## **ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ARG399GLN В ГЕНЕ XRCC1 У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Шевчук Д.В.,**

**научный руководитель – Горбенко А.С., канд. мед. наук, доцент Ольховский И. А.,  
канд. биол. наук, доцент Субботина Т.Н.**

***Сибирский федеральный университет***

Ген XRCC1 входит в семейство генов, отвечающих за стабильность генома и прохождение клеточного цикла. Белок XRCC1 участвует в формировании комплекса ферментов репарации ДНК. Однонуклеотидный полиморфизм Arg399Gln приводит к замене аргинина на глицин в структуре кодируемого белка и снижению его активности, вследствие чего замедляется сборка репарационного комплекса (1).

Возникновение данной мутации в гене XRCC1 обуславливает повышенный риск развития различных онкозаболеваний, в том числе рака легкого, рака желудка, неходжкинских лимфом, и др. (2, 3). Известно также, что полиморфизм Arg399Gln ассоциирован с развитием лимфопролиферативными опухолями и острым лимфобластным лейкозом (1, 4, 5). Данных о взаимосвязи мутации гена XRCC1 с миелопролиферативными заболеваниями в доступной литературе не обнаружено.

Хронические миелопролиферативные заболевания включают хронический миелолейкоз (ХМЛ) с характерным наличием наличием филадельфийской хромосомы и репликацией химерного транскрипта bcr-abl, а также группу Ph-негативных заболеваний с сохраненной конечной дифференцировкой клеточных элементов: истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и идиопатический миелофиброз. Последние объединены сходством клинической картины и общими генетическими изменениями, в частности, наличие мутации V617F в гене тирозиновой янус-киназы (Jak2). Эта мутация приводит к аутофосфорилированию янус-киназы 2 в гемопоэтических клетках и, как следствие, активации сигнальных путей, регулирующих пролиферацию гемопоэтических клеток.

Целью настоящей работы было исследование частоты встречаемости полиморфизма Arg399Gln в гене XRCC1 у пациентов с ХМЛ и с Ph-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. Исследование полиморфного варианта гена XRCC1 проведено у больных миелопролиферативными заболеваниями (89 человек), из которых 50 – пациенты с Ph-негативными ХМПЗ и 39 – пациенты с ХМЛ, состоящих на диспансерном учете в ККБУЗ "Краевая клиническая больница» г. Красноярск. Группу контроля составили 27 здоровых пациентов (с отсутствием данных заболеваний). Выделение ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с использованием набора «ДНК-сорб-В» (ИнтерЛабСервис). Измерение концентрации ДНК производилось с использованием набора реагентов Quant-iT™ ssDNA Assay на флуориметре Qubit (Invitrogen). Определение полиморфизма гена XRCC1Arg399Gln проводили методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на амплификаторе iCycler iQ5 (BioRad). Праймеры и зонды, специфичные к нормальной и мутантной последовательностям XRCC1, синтезированы фирмой «Бигль».

Были оптимизированы условия ПЦР (концентрация компонентов амплификационной смеси, температурный режим). Амплификация проводилась по следующей программе:

Таблица 1 – Программа амплификации

Cycle	Repeats	Step	Dwell Time	Set Point
1	1			
		1	5:00	95,0
2	50			
		1	0:15	95,0
		2	0:30	62,0

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом хи-квадрат на сайте ООО «ГеноЭксперт» [www.gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://www.gen-exp.ru/calculator_or.php).

Результаты. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица 2 – Частота встречаемости полиморфизма Arg399Gln в гене XRCC1 у больных миелопролиферативными заболеваниями, %

Группы пациентов	Всего	% нормы	% гетеро	% мутант	Доля норм, %	Доля мут, %
ХМЛ	60	33,3	45	21,7	55,8	44,2
Jak2+	50	46	42	12	67	33
Здоровые	27	44,4	44,4	11,1	66,7	33,3

Выявлено повышение частоты гомозиготного генотипа Gln/Gln гена XRCC1 у пациентов с ХМЛ в сравнении с пациентами имеющими ХМПЗ (OR 2,03; CI 1,10—3,76;  $p < 0,02$ ). У пациентов с мутацией в гене Jak2 частота встречаемость мутантного аллеля XRCC1 совпадает с контрольной группой и с литературными данными на популяции России (5). Таким образом, полиморфизм Arg399Gln в гене XRCC1 в большей степени ассоциирован с ХМЛ, чем с Ph-негативными заболеваниями. Вероятно, данный полиморфизм принимает участие в развитии миелоидного лейкоза, но не связан с заболеваниями, не нарушающими терминальной дифференцировки клеток крови.

Список литературы:

1. Воропаева, Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода, М.И. Ассоциация полиморфизма Arg399Gln гена репарации ДНК XRCC1 с риском развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности / Е.Н. Воропаева, Т.И. Поспелова, М.И. Воевода // Гематология и трансфузиология, 2013. - №1 – С. 4-6.
2. Гервас, П.А. Генетический полиморфизм гена-онкосупрессора p53 и функционально связанных с ним генов CCR5 И XRCC1 при раке легкого : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.14., 14.00.16. / Гервас Полина Анатольевна. – Томск, 2007. – 28 с.
3. Ракитин С.С., Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Кузнецова И.А., Авхименко В.А. Полиморфизм генов репарации ДНК XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 339 и XPD 751 при раке желудка // Бюллетень сибирской медицины, 2011. №6 – С. 35-39
4. Казначеев К.С., Белявская В.А., Ляхович В.В., Поспелова Т.И. Варианты полиморфных изменений генов p53, XRCC1 и XPD у детей с острым лимфобластным лейкозом / К.С. Казначеев, В.А. Белявская, В.В. Ляхович, Т.И. Поспелова // Бюллетень сибирской медицины, 2008. Приложение 2 – С. 47-53.
5. Казначеев, К.С., Сметанникова, Н.В. Феномен потери гетерозиготности у детей, страдающих острым лимфобластным лейкозом / К.С. Казначеев, Н.В. Сметанникова // Педиатрия, 2009. – Т. 87, №4 – С. 85-91.