

Показана положительная связь между частотой аллеля А и показателями высоких уровней С-реактивного белка.

Таким образом, при исследовании пациентов с инфарктом миокарда и с ИБС выявлена роль полиморфизма Thr312Ala в предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Выявление генетической предрасположенности к опасным заболеваниям позволяет сформировать группы повышенного риска среди населения, разработать рекомендации по ранней диагностике и профилактике таких заболеваний, корректно определять прогноз развития опасных осложнений, а также правильно выбирать методы лечения, что может быть использовано в медицинской практике.

1. *B. Voetsch, J. Loscalzo* Genetic determinants of arterial thrombosis // *Arterioscler ThrombVasc Biol.* – 2004. – V. 24. – P. 216-229.
2. *J. M. Curran et al.* The  $\alpha$ -fibrinogen T/A312 polymorphism in the ECTIM study // *Thromb Haemost.* – 1998. – V. 79. – P. 1057-1058.
3. *M. Carter et al.* Association of the  $\alpha$ -fibrinogen Thr312Ala polymorphism with poststroke mortality in subjects with atrial fibrillation // *Circulation.* – 1999. – V. 99. – P. 2423-2426.

## **АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ**

**О.А. Гра<sup>1,2</sup>, Ж.М. Кожекбаева<sup>2,3</sup>, О.И. Скотникова<sup>4</sup>,  
И.В. Голденкова-Павлова<sup>2</sup>, Т.В. Наседкина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> - *Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия*

<sup>2</sup> - *Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН (ИОГен РАН), Москва, Россия*

<sup>3</sup> - *Университет Майами медицинской школы Миллера, Институт генома человека, Майами, Флорида, США*

<sup>4</sup> - *Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия*

Изучение молекулярно-генетических маркеров риска развития различных заболеваний является одной из важнейших задач современной медицинской генетики. На сегодняшний день доказано, что генетический полиморфизм определяет наследственную предрасположенность к множеству мультифакториальных заболеваний, в том числе к инфекционным и аллергическим заболеваниям дыхательных путей и легких. Среди указанных патологий наиболее распространенными и социально-значимыми являются туберкулез и бронхиальная астма. Туберкулез (ТБ) – это инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза и характеризующееся развитием клеточной аллергии и специфических гранулем в различных тканях и органах [1]. В мире ежегодно регистрируется около 8 млн. новых случаев заболевания ТБ органов дыхания, и прогноз дальнейшей динамики эпидемической ситуации остается неблагоприятным [2]. Бронхиальная астма (БА) – это хроническое заболевание дыхательных путей, главной причиной развития которого является наличие генетически детерминированного состояния гиперчувствительности к различным аллергенам окружающей среды (атопии) [3]. Атопическая БА имеет сходный патогенез и часто сочетается с аллергическим ринитом (АР). Также показано, что распространенность симптомов ринита при бронхиальной астме составляет 95% [4]. В связи с этим круг генов-кандидатов риска развития аллергического ринита может быть схож с таковым при бронхиальной астме. Кроме того, частое сочетание бронхиальной астмы с аллергическим ринитом говорит о необходимости исследования факторов предрасположенности к астме у больных ринитом с целью доклинического выявления астматических признаков.

Многочисленные молекулярно-генетические исследования, сочетающие в себе возможности методов кандидатного и позиционного картирования, позволили локализовать

гены-кандидаты предрасположенности к ТБ и БА на 5, 6, 11, 12, 14, 15, 17, 20 и X хромосомах [5, 6]. Однако, несмотря на активное изучение генетической составляющей в этиологии ТБ и БА, на сегодняшний день известны далеко не все гены, аллели которых определяют предрасположенность к данным заболеваниям. Поэтому, кроме уже имеющихся генов-кандидатов ТБ, БА и атопии (гены цитокинов и их рецепторов, гены главного комплекса гистосовместимости, гены медиаторов воспаления и их рецепторов и др.), становится интересным изучение генов, кодирующих ферменты системы биотрансформации. Эти ферменты участвуют в метаболизме как экзогенных (ксенобиотики), так и эндогенных субстратов. Эндогенные субстраты, такие как серотонин, дофамин, арахидоновая кислота, лейкотриены и др., играют важную роль в регуляции воспалительной реакции, которая лежит в основе развития аллергических заболеваний [7]. Также известно, что свободнорадикальное окисление играет ключевую роль в патогенезе большинства заболеваний легких, при этом степень повреждений легочных структур определяется эффективностью работы антиоксидантной системы или системы биотрансформации (гены цитохрома P450, GST, MDR). Кроме того, генетическая предрасположенность к ТБ может быть обусловлена наличием полиморфизма в генах индивида, ответственных за естественный иммунитет к инфекциям (например, NRAMP1). В связи с этим целью исследования был анализ ассоциации полиморфных вариантов генов системы биотрансформации и иммунного ответа с риском развития инфекционных и аллергических болезней легких у жителей Европейской части России, представителей этнически гомогенной популяции русских.

Для выяснения роли генов системы биотрансформации в развитии вышеупомянутых заболеваний в настоящей работе с помощью аллель-специфичной гибридизации на биочипе определены частоты полиморфных вариантов генов CYP1A1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, GSTT1, GSTM1, NAT2, MDR1 и NRAMP1 у 73 больных ТБ, 82 больных БА, 105 больных АР, и проведено сравнение с частотами полиморфных вариантов данных генов у 352 здоровых индивидов.

У больных ТБ обнаружено статистически значимое увеличение частоты “нулевого” GSTT1 генотипа (OR = 3.26,  $p = 2.8E-5$ ) и двойного “нулевого” GSTT1/GSTM1 генотипа (OR = 4.05,  $p = 3.4E-5$ ), по сравнению с группой здоровых доноров. Также у больных ТБ отмечено увеличение частоты NAT2 генотипа 341C/C,481T/T,590G/G по сравнению с группой здоровых индивидов (OR = 1.58,  $p = 0.163$ ).

При анализе сочетанных взаимодействий впервые показано, что у больных ТБ генотип NAT2 341C/C,481T/T,590G/G в сочетании с “нулевым” GSTT1 генотипом и двойным “нулевым” GSTT1/GSTM1 генотипом встречается достоверно чаще, чем в популяционном контроле. У пациентов, больных ТБ, также выявлено статистически значимое увеличение частоты генотипа CYP1A1 \*2B/- в комбинации с “нулевым” GSTT1 генотипом, по сравнению с группой здоровых доноров (OR = 3.62,  $p = 0.0386$ ).

В объединённой группе больных БА и АР обнаружено статистически значимое уменьшение частоты CYP2C9 генотипа 430T/- по сравнению с группой здоровых доноров (OR = 0.61,  $p = 0.034$ ). Также у больных аллергическими заболеваниями выявлено статистически значимое увеличение частоты сочетанного CYP2C9 генотипа 430C/C, 1075C/-, по сравнению с популяционным контролем (OR = 1.86,  $p = 0.0453$ ). Кроме того, в данной группе больных обнаружено увеличение частоты “ненулевого” GSTM1 генотипа (OR = 1.35,  $p = 0.104$ ) и двойного “ненулевого” GSTT1/GSTM1 генотипа (OR = 1.39,  $p = 0.082$ ), по сравнению с группой здоровых доноров.

При анализе сочетанных взаимодействий впервые показано, что у больных БА и АР “ненулевой” GSTM1 генотип в сочетании с CYP2C9 генотипом 430C/C (OR = 1.48,  $p = 0.0344$ ), генотипом 1075C/- (OR = 2.66,  $p = 0.0064$ ) и генотипом 430C/C, 1075C/- (OR = 3.02,  $p = 0.0048$ ) встречается достоверно чаще, чем в популяционном контроле. Также у больных

аллергическими заболеваниями выявлено статистически значимое увеличение частоты двойного “ненулевого” GSTT1/GSTM1 генотипа в комбинации с CYP2C9 генотипом 430C/C (OR = 1.51, p = 0.0335), генотипом 1075C/- (OR = 3.42, p = 0.0029) и генотипом 430C/C, 1075C/- (OR = 3.68, p = 0.0068), по сравнению с группой здоровых доноров.

Таким образом, изученные полиморфные варианты генов CYP1A1, CYP2C9, GSTT1, GSTM1 и NAT2 могут модулировать риск развития социально-значимых болезней легких у жителей Европейской части России, представителей этнически гомогенной популяции русских. Предполагается, что дальнейший анализ полиморфизма данных генов (после перепроверки выявленных закономерностей на больших выборках) поможет выработать критерии оценки риска развития данных мультифакториальных заболеваний и использовать их в качестве прогностического теста для оценки риска развития инфекционных и аллергических болезней легких у русских, жителей Европейской части России.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 08-04-12225-офи).

1. М. И. Пелерман, В. А. Корякин Фтизиатрия // М.: Медицина, 1996 г.
2. www.epidemiolog.ru
3. Н. А. Генне, Н. Г. Колосова Современная стратегия лечения детей с бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 113-118.
4. Л. М. Огородова, Ф. И. Петровский Аллергический ринит и сопутствующая бронхиальная астма. Механизмы взаимосвязи и подходы к фармакотерапии // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 100-106.
5. С. М. Greenwood, Т. М. Fujiwara, L. J. Boothroyd, M. A. Miller, D. Frappier, E. A. Fanning, E. Schurr, K. Morgan Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – V. 67(2). – P. 405-416.
6. А. Г. Чучалин Генетические аспекты бронхиальной астмы // Пульмонология. – 1999. – № 4. – С. 6-10.
7. В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев Геном человека и гены “предрасположенности” (Введение в предиктивную медицину) // СПб.: Интермедика, 2000.

## ЛЕНТИВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ

### КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДОСТАВКИ ГЕНОВ В КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА

**В.В. Гринеv<sup>1</sup>, Д.В. Посредник<sup>1</sup>, И.Н. Северин<sup>2</sup>, С.М. Космачева<sup>2</sup>, М.П. Потапнев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> - Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> - ГУ «РНПЦ гематологии и трансфузиологии», Минск, Беларусь

grinev\_vv@mail.ru

Многочисленные исследования последних лет, проведенные в ряде лабораторий мира, показывают, что рекомбинантные лентивирусы способны трансдуцировать с высокой частотой широкий спектр клеток, причем как делящихся, так и покоящихся [1]. Кроме того, вектора на основе лентивирусов обеспечивают стабильную интеграцию переносимой конструкции в хромосомальную ДНК, они не иммуногенны, не цитотоксичны и безопасны в плане контаминации вирусом дикого типа [2, 3]. Наличие таких свойств у лентивирусных векторов предполагает, что они могут быть эффективным способом доставки генов в такие типы клеток человека, как лейкозные клетки и мезенхимальные стволовые клетки. Первый из указанных типов клеток невосприимчив или слабо восприимчив к традиционным не-вирусным и вирусным методам переноса генов [4], а второй тип клеток является одним из наиболее привлекательных вариантов клеток-мишеней для клеточной регенерационной медицины и генной терапии *ex vivo* [5, 6]. В связи со всем выше сказанным, в предлагаемой работе мы задались целью определить эффективность переноса *in vitro* репортерных и терапевтических генов в лейкозные клетки человека, а также мезенхимальные стволовые клетки костномозгового происхождения с помощью моно- и бицистронных лентивирусных векторов доставки.