

метрии проводилось с помощью Assay Design Suite v2.0 [3]. Генотипирование осуществляли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на платформе «Sequenom MassARRAY Analyzer 4» (Sequenom, США). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программы «Statistica 7.0». Распределение генотипов исследованных полиморфных вариантов тестировали на соответствие ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группе больных и контроля использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель соотношения шансов (OR). Статистически значимыми считали различия для $p < 0,05$.

Основные результаты

Нами проведено сравнение частот генотипов и аллелей между группами русских больных ШЗ ($n=350$) и контрольной группой ($n=669$), а также между группами русских больных БА ($n=108$) и контролем ($n=285$) по 30 SNP.

Для 5 из 30 SNP при сравнении выборок ШЗ-Контроль выявлены статистически значимые ассоциации с ШЗ: rs11064768 гена *CCDC60*, rs16887244 гена *LSM1*, rs17594526 гена *TCF4*, rs7004633 межгенный регион *LOC105375629/LOC105375630*, rs7561528 гена *LOC105373605*. При сравнении выборок БА-Контроль выявлены 3 статистически значимые ассоциации с БА: rs11064768 гена *CCDC60*, rs12922317 гена *SNX29*, rs17594526 гена *TCF4*.

Два генетических маркера (rs11064768 гена *CCDC60* и rs17594526 гена *TCF4*) демонстрируют статистически значимую ассоциацию как с ШЗ так и с БА в русской популяции. Было показано, что аллель G генетического локуса rs11064768 гена *CCDC60* статистически значимо чаще

встречался как в группе больных ШЗ (OR = 1,79; CI: 1,26-2,53; $p = 0,001$), так и в группе больных БА (OR = 2,15; CI: 1,12-4,13; $p = 0,02$), чем в соответствующих группах контроля. Для другого генетического локуса (rs17594526 гена *TCF4*) аллель T так же статистически значимо чаще встречается у больных как ШЗ (OR = 1,65; CI: 1,24-2,21; $p = 0,0006$), так и БА (OR = 1,77; CI: 1,22-2,58; $p = 0,003$), чем в контроле.

Ген *TCF4* кодирует белок - транскрипционный фактор 4, который регулирует эпигенетические механизмы, в частности ДНК метилирование и ацетилирование гистонов, участвует в управлении ЦНС пластичностью когнитивных функций, включая память, социальные взаимодействия, и аудиосвязи. Этот белок инициирует дифференцировку нейронов и играет важную роль, прежде всего, в процессе развития нервной системы. Роль гена *CCDC60* не ясна как в патогенезе ШЗ, так и в патогенезе БА.

Заключение

Пересекающиеся поля генетических ассоциаций ШЗ и БА демонстрируют некоторую общность наследственной компоненты этих заболеваний. Эта общность может реализоваться, вероятно, через общие эндотипы болезней, к числу которых относятся и когнитивные признаки.

Работа была поддержана грантом РНФ № 16-15-00020.

Список литературы

1. Horesch Y., Katsel P., Haroutunian V., Domany E. Gene expression signature is shared by patients with Alzheimer's disease and schizophrenia at the superior temporal gyrus // Eur. J. Neurol. – 2011. – V.18, N.3. –P.410-424. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03166.x.
2. <http://www.ebi.ac.uk/gwas/home>
3. <https://www.mysequenom.com/Tools>

ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ ГЕНОВ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ, МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ, ХЕМОКИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ АССОЦИИРОВАНЫ С ФОРМИРОВАНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Корытина Г.Ф.¹, Ахмадишина Л.З.¹, Азнабаева Ю.Г.², Загидуллин Ш.З.², Викторова Т.В.^{1,2}

¹Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это многофакторное хроническое воспалительное заболевание респираторной системы, является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже приводить к смертельному исходу. Воспаление является ключевой концепцией патогенеза ХОБЛ, которое может быть стимулировано сигаретным дымом, твердыми частицами загрязненного воздуха, а также бактериями и вирусами. Наряду с молекулами адгезии, острофазными белками и антибактериальными пептидами, цитокины и хемокины являются важной сигнальной системой легких, от которой зависит инициация, протекание и успешность иммунного ответа в легких. Для ХОБЛ свойственно развитие хронического системного воспаления, которое обуславливает

развитие тяжелых осложнений дополнительно отягчающих течение болезни у отдельных пациентов.

Цель. Выявление новых молекулярных маркеров хронического системного воспаления и оценка их роли в развитии ХОБЛ на основе анализа ассоциации функционально значимых полиморфных локусов генов белков острой фазы воспаления, молекул адгезии, хемокинов и их рецепторов.

Задачи. Проведен анализ ассоциации полиморфных локусов генов хемокинов и хемокиновых рецепторов: *CCR5* (*del32*), *CCL5* (*rs2107538, c.-471G>A*), *CCL2* (*rs1024611, g.2493A>G*), *CXCL12* (*rs1801157, c.*519G>A*), *CX3CR1* (*rs3732378, c.839C>T*); молекул адгезии: *PECAM1* (*CD31*) (*rs281865545, c.373G>C, p.Val125Leu*), *ICAM1* (*CD54*) (*rs5498, c.1405A>G*) и сывороточного амилоидного белка *SAA1* (*rs1136743, c.209C>T*) с развитием ХОБЛ. Была изучена взаимосвязь данных локусов с количественными

показателями функции внешнего дыхания, индексом курения и фенотипами заболевания.

Материалы и методы. Дизайн исследования – кандидатное исследование по принципу случай-контроль. Использовали образцы ДНК неродственных индивидов, татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. Группа больных (N=511) - диагноз ХОБЛ устанавливали по Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра и с учетом рекомендаций рабочей группы по «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Группа контроля (N=508) включала практически здоровых индивидов, без патологии дыхательной системы в анамнезе и без профессионального контакта с вредными химическими веществами, подобранных по возрасту, полу, статусу курения. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной очистки. Полиморфные локусы анализировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (TaqMan assays, Applied Biosystems, Foster City, CA) на приборе BioRad CFX96™ («Bio-Rad Laboratories», Inc, USA). Флуоресценцию «по конечной точке» и дискриминацию генотипов определяли по протоколу BioRad CFX96™, используя программу CFX Manager™ Software. Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., USA) и PLINK v. 1.07

Результаты исследования. Ассоциация с развитием ХОБЛ установлена для локусов *PECAM1* (*rs281865545*) (P=0.03, OR = 1.37 95% CI 1.03-1.82 для генотипа CG), *ICAM1* (*rs5498*) (P=0.0001, OR= 1.69 95% CI 1.37-2.08 в аддитивной модели), *CCL2* (*rs1024611*) (P=0.03, OR= 0.62 95% CI 0.39-0.96 для генотипа GG), *SAA1* (*rs1136743*, *c.209C>T*) (P= 0.0001, OR= 2.14 95% CI 1.60-2.87 для ге-

нотипа CT). С быстро прогрессирующим фенотипом ХОБЛ значимо ассоциируют локусы генов хемокинов *CCL2* (*rs1024611*) (P=0.0001) и *CXCL12* (*rs1801157*) (P=0.0034). Локус гена сывороточного амилоидного белка *SAA1* (*rs1136743*) вносит вклад в формирование эмфизематозного фенотипа ХОБЛ. Установлена взаимосвязь локусов генов *CCL2* (*rs1024611*) (P= 0.013), *PECAM1* (*rs281865545*) (P= 0.048) и *ICAM1* (*rs5498*) (P= 0.02) с одним из ключевых количественных показателей функции внешнего дыхания - объемом форсированного выдоха за первую секунду, характеризующего прогрессирование заболевания. У носителей генотипа GG локуса *CXCL12* (*rs1801157*) (P=0.014) и генотипа AG локуса *ICAM1* (*rs5498*) (P=0.045) было отмечено статистически значимое увеличение индекса курения.

Заключение. В результате проведенного нами анализа ассоциаций полиморфных локусов генов, вовлеченных в развитие воспалительного ответа с развитием ХОБЛ впервые получены данные по вкладу полиморфных локусов генов хемокинов *CCL2* (*rs1024611*), *CXCL12* (*rs1801157*), молекул адгезии *PECAM1* (*rs281865545*), *ICAM1* (*rs5498*) и сывороточного амилоидного белка *SAA1* (*rs1136743*) в развитие и прогрессирование ХОБЛ; показана взаимосвязь изученных локусов с количественными показателями функции внешнего дыхания и индексом курения. Дальнейшие исследования, направленные на уточнение механизмов, связанных с развитием системной воспалительной реакции при ХОБЛ являются вкладом в понимание структуры наследственной предрасположенности к развитию заболевания, могут служить основой для разработки диагностических критериев, проведения профилактического лечения и разработки принципиально новых лекарственных препаратов для комплексной терапии ХОБЛ как системного заболевания.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПАТОГЕНЕТИКА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ: НА ПУТИ ОТ РАСШИФРОВКИ КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ К РЕДАКТИРОВАНИЮ ГЕНОМА И ХРОМОСОМНОЙ ТЕРАПИИ

Лебедев И.Н.¹, Серов О.Л.²

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

² Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Введение. В последние годы достигнут заметный прогресс в молекулярной диагностике интеллектуальных нарушений, обеспечиваемый внедрением высокопроизводительных технологий кариотипирования и генотипирования в исследовательскую и клиническую практику. Вместе с тем, сохраняется практически 5-кратный разрыв между довольно заметным числом генов с идентифицированными мутациями и количеством известных наследственных синдромов, проявляющихся умственной отсталостью. Предполагается, что число генов, ассоциированных с нарушениями интеллекта, может составлять около 1000 [1], тогда как в Базе данных OMIM присутствует информация о чуть более 200 наследственных формах ум-

ственной отсталости. В значительной части такой разрыв обусловлен проблемами в доказательстве патогенетической значимости вновь выявляемых микроструктурных хромосомных aberrаций или генных дефектов, их низкой популяционной частотой и существенным клиническим полиморфизмом.

Понимание патогенеза хромосомных болезней и, как правило, связанных с ними ими интеллектуальных расстройств осложняется тканеспецифичными эффектами хромосомного дисбаланса, а также протяженными размерами самих хромосомных перестроек, обычно затрагивающих множество генов с разнообразными функциями. Перспективы преодоления этих ограничений связаны с