

21. ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И СОЗДАНИЕ НОВЫХ СРЕДСТВ ИХ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Программа 21.1. Генетические основы заболеваний: предрасположенность к социально значимым инфекционным и мультифакторным заболеваниям, создание генетических моделей патологий человека и изучение генетико-физиологических и молекулярно-генетических механизмов их формирования (гипертоническая болезнь, мозговой инсульт, синдром преждевременного старения, аномальное поведение), молекулярная эпидемиология

(Координатор докт. биол. наук А. Л. Маркель)

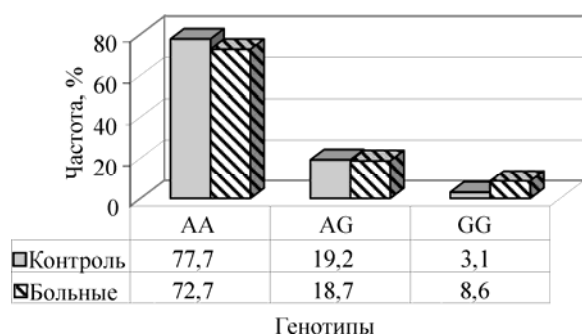


Рис. 1. Ассоциация полиморфизма A145G гена β 1-адренорецептора B1AR с врожденными пороками сердца у детей.

Fig. 1. Association between congenital heart diseases and a polymorphism in the beta-1-adrenoceptor gene (A145G ADRB1) in children.

В Институте цитологии и генетики совместно с Институтом терапии СО РАМН и НИИПК МЗ РФ впервые проведено исследование на наличие ассоциаций между вариантами по полиморфизму A145G (Ser49Glu) гена β 1-адренорецептора B1AR и возникновением врожденных пороков сердца (ВПС) у детей. Ранее рядом авторов было показано участие β -адренергических рецепторов в патогенезе врожденных пороков сердца у куриных эмбрионов. Выявлено статистически значимое повышение частоты гомозигот GG по редкому аллелю гена B1AR у больных с врожденным пороком сердца по сравнению с популяционным контролем (рис. 1). Данные можно использовать для оценки индивидуального риска рождения ребенка с ВПС и формирования групп повышен-

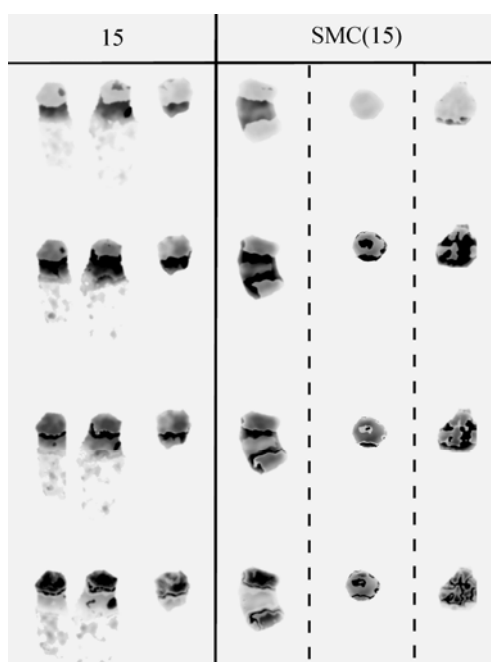


Рис. 2. Многоцветный бэндинг трех копий прицентромерного района хромосомы 15 и трех разных SMC (в черно-белом варианте цвета представлены различными интенсивностями серого).

Приведены результаты компьютерной обработки соотношения интенсивностей сигналов и генерации псевдоцветов при различных классификаторах формирования псевдоцветов прицентромерного района хромосомы 15 и трех типов SMC(15). Правая SMC(15) содержит прицентромерный эухроматиновый район хромосомы 15, остальные — не содержат его.

Fig. 2. Multicolor banding of pericentromeric regions of human chromosome 15 and three different SMC(15) (on black-white picture the colors are shown with the different level of the gray).

In the rows the results of pseudo color generation with different classifiers were present. The right SMC(15) showed pericentromeric euchromatic region of human chromosome 15. The other SMC(15) showed no euchromatic region.

ного риска с целью профилактики и диагностики ВПС.

Учеными Института цитологии и генетики выявлены четыре горячих точки перестроек в 15-й хромосоме человека, принимающих участие в формировании сверхчисленных маркерных хромосом человека (SMC), происхождение, состав и оценка клинического значения которых мало изучены. Около 60 % SMC являются производными хромосомы 15. При участии проксимальных горячих точек SMC(15)

практически не содержат эухроматиновых районов. SMC(15), возникшие в результате перестроек по дистальным горячим точкам, несут эухроматиновые районы. Для дифференциации SMC(15), содержащих и не содержащих в своем составе эухроматиновые районы, создана пара ДНК-проб и разработан вариант многоцветной *in situ* гибридизации (рис. 2), позволяющий выявлять в SMC(15) материал прицентромерного эухроматинового района хромосомы 15 человека.

Программа 21.2. Новые средства генодиагностики инфекционных, наследственных, аутоиммунных, мультифакторных и опухолевых заболеваний (Координатор академик В. В. Власов)

В Институте химической биологии и фундаментальной медицины на основе анализа варьирующих по числу tandemных повторов (VNTR) разработан способ генотипирования *Mycobacterium tuberculosis*, включающий четыре новых гипервариабельных геномных локуса. Метод применен для исследования причин изменения профиля устойчивости к противотуберкулезным препаратам в процессе наблюдения и лечения у больных легочным туберкулезом. Показано, что в ряде случаев изменение профиля устойчивости сопровождалось изменением генотипа колонизирующего штамма (1) на эпидемический вариант Beijing (штамм 2) (рис. 3), являющийся доминирующим на территории РФ. При этом для эффективного лечения потребовалось применение другого набора препаратов. В ряде случаев генотипирование позволило выявить ошибки бактериологической лаборатории, которые могли привести к неправильной терапии. Разработанный метод является быстрой и эффективной техникой для систематического типирования изолятов микобактерий и контроля бактериологических методов в клинической практике.

Учеными Института химической биологии и фундаментальной медицины разработан метод комплексного анализа диагностики протекания ряда аутоиммунных заболеваний: системная красная волчанка (СКВ), рассеянный склероз (РС), клещевой энцефалит (КЭ) и сахарный диабет (СД). Он основан на анализе иммунологического и липидного статуса больных: титр аутоантител к нативной и денатури-

рованной ДНК, кардиолипину и мозгоспецифическому белку, уровень циркулирующих иммунных комплексов, концентрация 30 фракций липопротеидов крови (рис. 4). Выявлены статистически достоверные коэффициенты корреляции между исследуемыми показателями и клиническими характеристиками в группах пациентов с вышеуказанными патологиями. Показано, что комплексный анализ этих

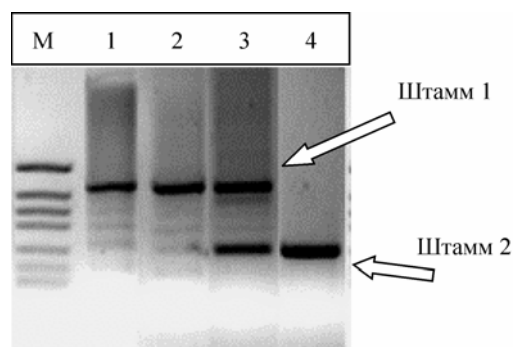


Рис. 3. Пример генотипирования серийных изолятов от больного А с изменением одного (полосы 1—3) инфицирующего штамма *Mycobacterium tuberculosis* (штамм 1 — колонизирующий) на другой штамм (полосы 3 и 4) (штамм 2 — Beijing) с множественной устойчивостью к антитуберкулезным препаратам (полосы 1—4 — бактериальные посева с интервалом в 2 месяца).

Fig. 3. Genotyping of serial isolates from patient A shown the replacement of colonized strain *Mycobacterium tuberculosis* (lines 1—3) of by the Beijing strain (lines 3, 4) with multiple drug resistance (lines 1—4 — bacterial culture isolates with two months interval).

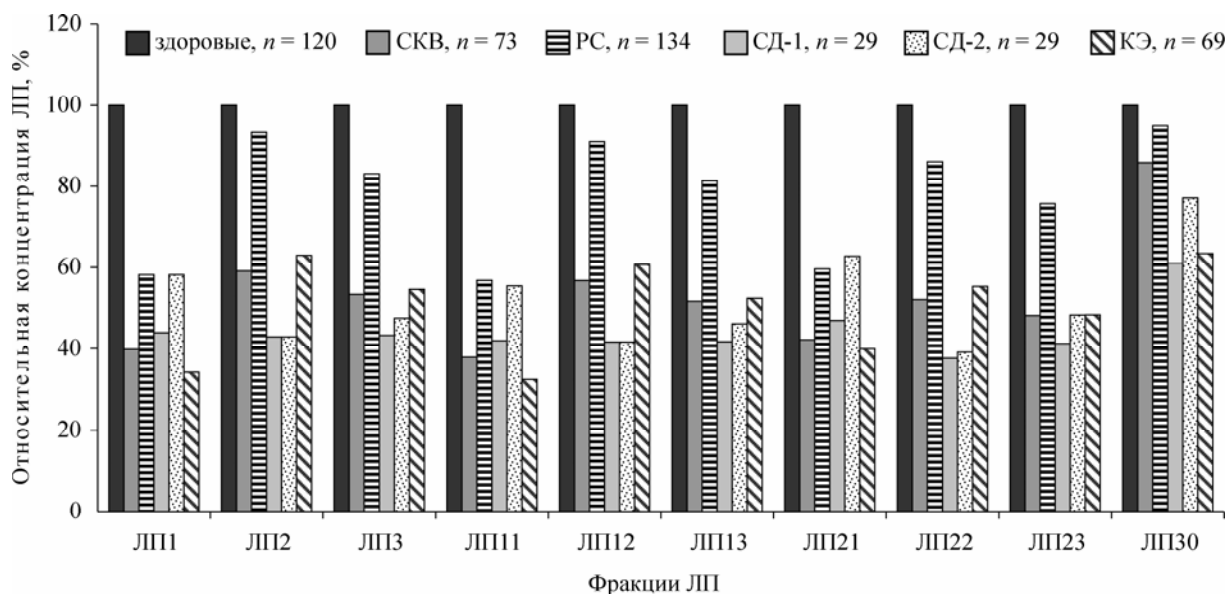


Рис. 4. Сравнение относительной концентрации 10 из 30 фракций липопротеидов (ЛП) у здоровых доноров и больных: системной красной волчанкой (СКВ), рассеянным склерозом (РС), сахарным диабетом — первая форма (СД-1) и вторая форма (СД-2), клещевым энцефалитом (КЭ) (*n* — число пациентов).

Fig. 4. Comparison of lipoprotein fraction concentrations (LP) in different diseases.

The figure demonstrates statistically average relative values of 10 of 30 parameters of healthy donors (column 1, 120 donors) and patients with systemic lupus erythematosus (column 2, 73 patients), multiple sclerosis (column 3, 134 patients), diabetes form 1 (column 4, 29 patients) and form 2 (column 5, 29 patients), and tick-borne encephalitis (column 5, 69 patients).

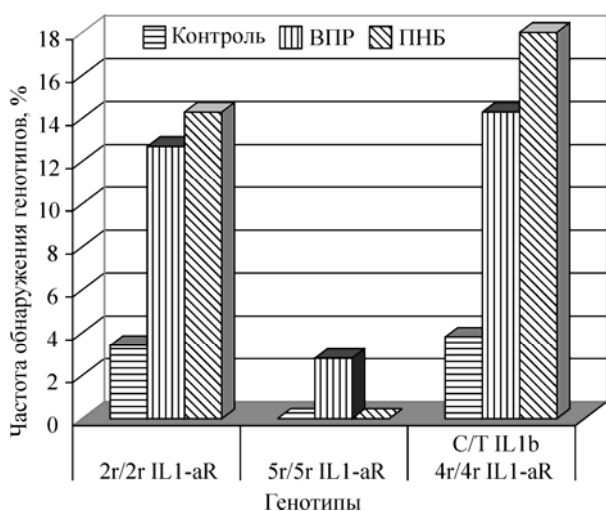


Рис. 5. Ассоциации генотипов семейства интерлейкина 1 с репродуктивной патологией у женщин.

Fig. 5. Associations of interleukin 1 family with reproductive disorders in women.

параметров позволяет не только проводить диагностику, но и оценивать тяжесть протекания заболеваний.

В Институте экологии человека исследован полиморфизм генов интерлейкинов IL1, IL4, IL1-aR у 104 женщин с привычной невынашиваемостью беременности (ПНБ) и у 136 беременных женщин с врожденными пороками развития плода (ВПР) (контроль — 131 женщина с физиологическим течением беременности). Впервые обнаружена высокая ассоциация репродуктивных нарушений с генами семейства IL1: при ПНБ — с генотипами 2r/2r IL1-aR, а также с сочетанием генотипов 4r/4r IL1-aR и C/T IL1b, при ВПР — с генотипами 2r/2r IL1-aR, 5r/5r IL1-aR, а также с сочетанием генотипов C/T IL1b и 4r/4r IL1-aR (рис. 5). На основе полученных данных возможно создание тест-системы для генетического прогнозирования и диагностики ПНБ и ВПР.