

ной лимфомой — для выбора адекватной терапевтической тактики.

О различиях в частотах аллелей полиморфизма -153 С/Т ММР-7 среди женщин с преэклампсией и контрольной группой

Овчарова В.С., Собянин Ф.И., Должиков А.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Россия, 308015, г.Белгород, ул. Победы, 85
ovcharova@bsu.edu.ru

Преэклампсия — это патологическое состояние, которое осложняет течение беременности и характеризуется нарушением нервной, сосудистой, иммунной, эндокринной систем и системы гемостаза. При возникновении преэклампсии повышается сопротивление децидуальной оболочки, что способствует угнетению процессов инвазии цитотрофобласта и лизиса эластомышечных компонентов стенок спиральных артерий. Происходит снижение уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММР-1, -2, -3, -7 и -9), играющих важную роль в процессах протеолиза компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ).

Целью данной работы было изучение полиморфизма матриксной металлопротеиназы-7 (-153 С/Т ММР-7) у женщин с ПЭ и в контрольной группе.

Материалом для исследования послужили 842 образца ДНК (283 женщин с ПЭ и 559 женщин контрольной группы). Анализ полиморфизма -153 С/Т ММР-7 проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров, с последующим генотипированием.

Частоты аллелей по локусу -153 С/Т ММР-7 распределились следующим образом: у женщин с ПЭ -153С — 53,71%, -153Т — 46,29%; в контрольной группе: -153С — 49,19%, -153Т — 50,8%. Частота гомозигот -153СС у женщин с ПЭ составила 37,81%, гетерозигот -153СТ — 31,80%, гомозигот -153ТТ — 30,39%. У женщин с физиологическим течением беременности частота гомозигот -153СС составила 29,52%, гетерозигот -153СТ — 39,36%, гомозигот -153ТТ — 31,12%. При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов беременных с преэклампсией и беременных без преэклампсии статистически достоверных отличий выявлено не было ($p > 0,05$).

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства образования и науки РФ «Изучение генетических факторов риска развития мультифакториальных заболеваний человека» (№511/2014).

Мутационный анализ генов PTPN11 и SOS1 у белорусских пациентов с фенотипом синдромов Нунан/LEOPARD

Осадчук Т.В., Румянцева Н.В., Зобикова О.Л.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь, 220053, ул. Орловская, 66
t.asadchuk@gmail.com

Синдромы Нунан и LEOPARD — генетически гетерогенные заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, имеющие сходные клинические проявления, ассоциированы с gain-of-function мутациями в различных генах, кодирующих белки RAS/MAPK сигнального пути, главным образом в PTPN11, SOS1 и RAF1.

Характерными чертами синдрома Нунан являются низкорослость, задержка полового развития, лицевые дисморфии, врожденные пороки сердца. Также могут наблюдаться нарушения интеллекта, деформация грудной клетки, сколиоз, лимфедема, гипогенитализм. Синдром LEOPARD характеризуется

множественными пигментными пятнами (лентиго), лицевыми дисморфиями, пороками сердца, тугоухостью/глухотой. Примерно 80% пациентов с синдромом LEOPARD и около 50% пациентов с синдромом Нунан имеют миссенс-мутации в гене PTPN11. Поэтому 8 белорусских пациентов — 6 пациентов с клиническими проявлениями синдрома Нунан (2 семейных случая передачи заболевания от матери дочери, 2 спорадических случая) и 2 пациента с симптоматикой синдрома LEOPARD (семейный случай с трансмиссией от отца к дочери) были обследованы на наличие мутаций в гене PTPN11. Все пациенты имели характерные лицевые дисморфии и порок сердца.

Для исследования использовалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов. Мутационный анализ 15 экзонов и фланкирующих интронов гена PTPN11 проводили методом прямого и обратного ресеквенирования на генетическом анализаторе ABI3500xl.

У 7 из 8 пациентов (4 пробанда и 3 доступных для обследования родственника) были идентифицированы 4 различных миссенс-мутации в гене PTPN11: Asn58Lys (новый генетический вариант с.174C>A), Asp61Gly, Asn308Asp, Thr468Met, которые расположены в экзоне 3, кодирующем N-SH2 домен, а также в экзонах 8 и 12, кодирующих РТР домен. У 1 из 8 пациентов мутация в гене PTPN11 не обнаружена. Поэтому было проведено секвенирование всех экзонов второго по частоте встречаемости мутаций гена SOS1. В 6-м экзоне была идентифицирована новая мутация с.797_798delCAinsAAGTA в гетерозиготном состоянии.

Особенности молекулярно-генетической диагностики недостаточности 21-гидроксилазы

Осиновская Н.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением секреции кортикостероидов вследствие врожденного дефекта ферментов, ответственных за биосинтез этих гормонов. Частота ВДКН варьирует от 1:27 до 1 : 42 000 чел. в зависимости от популяции. В 95% случаев ВДКН связана с недостаточностью 21-гидроксилазы вследствие мутаций в гене CYP21A2. Гены CYP21A2 и его нефункциональная копия CYP21A1P являются частью RP-C4-CYP21-TNX модуля и картированы в пределах локуса HLA (6p21.3). Тандемная организация высокоомологичных генов predisполагает к частым рекомбинациям между ними. Большинство мутаций, выявляемых при ВДКН, является результатом рекомбинаций между генами CYP21A2 и CYP21A1P. Точечные мутации, являются результатом микроконверсий и составляют около 75—80% от всех мутаций, а большие генные перестройки — 20—25%. Редкие мутации, не являющиеся результатом генных конверсий, идентифицируются в 5—10% случаев.

В 2014 г. нами проанализировано 530 пациентов, из которых только 15 уже имели диагноз ВДКН. Остальные 515 были женщины с бесплодием, невынашиванием беременности или с аменореей. Мутации в гене CYP21A2 идентифицированы у 81 пациента (15%), в том числе у 65 женщин без диагноза ВДКН (13%). Таким образом, каждая восьмая женщина является носителем мутаций в гене 21-гидроксилазы. Большинство мутаций (90%) выявлены в гетерозиготном состоянии. Недостаточность 21-гидроксилазы характеризуется выраженным генетическим и клиническим полиморфизмом. Тяжесть течения ВДКН обычно коррелирует с «тяжестью» мутационных повреждений. Однако клинические проявления одних и тех же мутаций могут существенно варьировать. Мягкая неклассическая форма (НФ) ВДКН у женщин — гетерозиготных носительниц мутаций гена CYP21A2, по-видимому, может быть обу-