

© Коллектив авторов, 2021
УДК 616-006.446.8
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16005>
ISSN – 2073-8137

МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА С СОЗРЕВАНИЕМ (M2) У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ

А. В. Виноградов^{1, 2}, А. В. Резайкин², С. В. Сазонов^{2, 3},
Е. В. Щетинин^{4, 5}, Д. В. Бобрышев⁴, А. Г. Сергеев²

¹ Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Российская Федерация

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

³ Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

⁵ Краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Российская Федерация

MUTATIONAL STATUS OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA WITH MATURATION (M2) IN ADULT PATIENTS

Vinogradov A. V.^{1, 2}, Rezaykin A. V.², Sazonov S. V.^{2, 3},
Shchetinin E. V.^{4, 5}, Bobryshev D. V.⁴, Sergeev A. G.²

¹ Sverdlovsk Regional Ministry of Health, Ekaterinburg, Russian Federation

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

³ Institute of Medical Cell Technology, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Stavropol State Medical University, Russian Federation

⁵ Regional Clinical Oncology Center, Stavropol, Russian Federation

В исследование включены образцы костного мозга и периферической крови 77 больных с впервые выявленным ОМЛ с созреванием (M2 по FAB-классификации), в том числе 20 в возрасте 17–44 лет, 24 в возрасте 46–60 лет, 33 в возрасте старше 60 лет в период 2008–2020 гг. Детекцию хромосомных мутаций проводили с использованием стандартного цитогенетического метода (G-бэндинг) и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Исследовали мутации в генах ASXL1 (экзоны 12–13), c-KIT (экзоны 7–12 и 16–19), DNMT3A (экзоны 18–26), FLT3 (экзоны 12–15 и 19–21), KRAS (экзоны 1–4), NPM1 (экзоны 9–12), NRAS (экзоны 1–4), TP53 (экзоны 4–11) и WT1 (экзоны 6–9) методом прямого автоматического секвенирования мРНК.

Общая частота генных мутаций при ОМЛ M2 составила 37,7 %, при этом наиболее часто мутации определялись в генах FLT3 (14,5 %), NRAS (14,0 %), TP53 (11,3 %), ASXL1 (10,0 %), NPM1 (8,2 %). Мутации в гене KRAS выявлены не были, что может быть обусловлено объемом выборки. Частота двойных мутаций в указанных генах при ОМЛ M2 составила 7,9 %, среднее число мутаций на образец – 1,2, при этом наиболее часто кооперировались мутации в генах FLT3 и NPM1. Средний возраст пациентов с лейкозными клетками, несущими мутации в генах ASXL1, c-KIT, FLT3, NPM1, NRAS и WT1, соответствовал зрелому возрасту, TP53 – пожилому, DNMT3A – старческому. Средний возраст больных ОМЛ M2 с двумя генными мутациями также соответствовал пожилому возрасту.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз с созреванием, хромосомные аберрации, генные мутации, прямое секвенирование, возраст

Bone marrow and peripheral blood samples were examined in 77 patients (pts) with de novo AML with maturation (M2 according to FAB classification), including 20 pts aged 17–44, 24 pts aged 46–60, 33 pts aged over 60 years in the period 2008–2020. Detection of chromosomal mutations was performed using the standard cytogenetic method (G-banding) and real-time polymerase chain reaction. Mutations in the genes ASXL1 (exons 12–13), c-KIT (exons 7–12 and 16–19), DNMT3A (exons 18–26), FLT3 (exons 12–15 and 19–21), KRAS (exons 1–4), NPM1 (exons 9–12), NRAS (exons 1–4), TP53 (exons 4–11), and WT1 (exons 6–9) were studied by direct automatic mRNA-sequencing.

The overall frequency of gene mutations in AML M2 was 37.7%, with the most common mutations being identified in the FLT3 (14.5 %), NRAS (14.0 %), TP53 (11.3 %), ASXL1 (10.0 %) and NPM1 (8.2 %) genes. Mutations in the KRAS gene were not detected, which may be due to the sample size. The frequency of double mutations in AML M2 samples was 7.9 %, the average number of mutations per specimen was 1.2, and mutations in the FLT3 and NPM1 genes were most often co-operated. The average age of pts with leukemia cells carrying mutations in the ASXL1, c-KIT, FLT3, NPM1, NRAS, and WT1 genes corresponded to middle age, TP53 – to elderly age, and DNMT3A – to senile age. The average age of double mutants AML M2 pts also corresponded to elderly age.

Keywords: acute myeloblastic leukemia with maturation, chromosomal aberrations, gene mutations, direct sequencing, age

Для цитирования: Виноградов А. В., Резайкин А. В., Сазонов С. В., Щетинин Е. В., Бобрышев Д. В., Сергеев А. Г. МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА С СОЗРЕВАНИЕМ (M2) У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(1):18-21. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16005>

For citation: Vinogradov A. V., Rezaykin A. V., Sazonov S. V., Shchetinin E. V., Bobryshev D. V., Sergeev S. V. MUTATIONAL STATUS OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA WITH MATURATION (M2) IN ADULT PATIENTS. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(1):18-21. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16005> (In Russ.)

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз

ПЦР – полимеразная цепная реакция
FAB-классификация – франко-американско-британская классификация

Генетические и эпигенетические повреждения в клетке-предшественнице гемопоэза с последующими нарушениями дифференцировки и бесконтрольной пролиферацией морфологически незрелых миелоидных клеток лежат в основе развития, течения и исходов острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) [1, 2]. Некоторые из выявленных генетических аномалий имеют доказанное патогенетическое и прогностическое значение при ОМЛ и рекомендованы к использованию ВОЗ для опухолей из миелоидной ткани в качестве классифицирующего признака [1, 3].

Наиболее распространенным морфологическим подтипом ОМЛ у взрослых является острый миелобластный лейкоз с созреванием (M2 по FAB), при котором были выявлены патогенетически значимые специфические хромосомные аномалии, в том числе наиболее частая – транслокация t(8;21)(q22;q22). Кроме того, некоторыми исследователями идентифицирован ряд ассоциаций с различными морфологическими подтипами ОМЛ генных мутаций. Однако в целом спектр мутаций, выявляемых в ключевых прото- и антионкогенах при ОМЛ M2, до конца не исследован, а данные о частоте ключевых молекулярных событий, полученных различными авторскими коллективами, неодинаковы [4–6].

Цель исследования – охарактеризовать мутационный статус лейкозных клеток при остром миелобластном лейкозе с созреванием (M2 по FAB) у взрослых больных методом прямого мРНК-секвенирования.

Материал и методы. В исследование включены биообразцы от 77 больных с впервые выявленным ОМЛ с созреванием (морфологический вариант M2 по FAB), проходивших лечение с 2008 по 2020 г. Среди пациентов в возрасте от 17 до 44 лет было 20 человек, от 46 до 60 – 24, старше 60 лет – 34; мужчин – 34, женщин – 43. Средний возраст составил 51,7±4,1 года. Все пациенты давали письменное информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Диагноз ОМЛ с созреванием (морфологический подтип M2) устанавливали в соответствии с критериями FAB-классификации и рекомендациями ВОЗ. Во всех случаях проводилась морфологическая верификация, включающая окраску гематоксилин-эозином, цитохимическую реакцию на гликоген и липиды, иммунофенотипирование. Генетические анализы проводили на нативных образцах костного мозга и периферической крови больных. Стандартное кариотипирование (G-бэндинг) выполнено у 55 пациентов (71,4 %). Специфические хромосомные аномалии (транслокации t(3;21)(q26;q22), t(8;21)(q22;q22), t(9;22)(q34.1;q11.2), инверсия inv(16)(p13;q22), аномалии сегмента 11q23) исследованы методом ПЦР в реальном времени у 46 больных (59,7 %).

Детекцию точечных мутаций в 9 генах, включая FLT3 (экзоны 12–15, 19–21, n=69), TP53 (экзоны 4–11,

n=53), NPM1 (экзоны 9–12, n=49), c-KIT (экзоны 7–12, 16–19, n=46), NRAS (экзоны 1–4, n=43), WT1 (экзоны 6–9, n=39), DNMT3A (экзоны 18–26, n=19), KRAS (экзоны 1–4, n=13) и ASXL1 (экзоны 12–13, n=10), осуществляли методом прямого автоматического мРНК-секвенирования [7]. Генетические маркеры были выбраны в соответствии с рекомендациями ВОЗ [1–3]. Среднее число исследованных генов на одного пациента составило 4,5 (диапазон 1–9). Частоту двойных мутантов рассчитывали только для случаев, при которых число обследованных на мутации генов было не меньше двух (n=63).

Обработку полученных при мРНК-секвенировании целевых кодирующих последовательностей результатов проводили с помощью компьютерной программы MEGA X. Доверительные интервалы (ДИ) для средних частот генетических событий определяли на основе биномиального распределения [8].

Результаты и обсуждение. Большинство исследованных образцов (67,3 %, при 95 % ДИ от 54,1 до 78,2 %) имели aberrантный кариотип. Из них специфические хромосомные аномалии выявлены в 14 случаях (25,5 %, при 95 % ДИ от 15,8 до 38,3 %), комплексные (3 и более) – в 13 (23,6 %, при 95 % ДИ от 14,4 до 36,4 %), иные структурные и количественные aberrации – в 10 (18,2 %, при 95 % ДИ от 10,2 до 30,3 %). Нормальный кариотип опухоли выявлен в 18 наблюдениях (32,7 %, при 95 % ДИ от 21,8 до 45,9 %).

Наиболее распространенным типом хромосомных aberrаций в исследуемой группе оказались специфические мутации – инверсия inv(16)(p13;q22) и транслокация t(8;21)(q22;q22), а также неслучайная трисомия хромосомы 8, каждая из которых определялась в 4 наблюдениях (7,2 %, при 95 % ДИ от 2,9 до 17,3 %). Реже встречалась транслокация t(9;22)(q34.1;q11.2), моносомии длинного плеча хромосомы 5 и изохромосома 7, выявленные каждая в 2 случаях (3,6 %, при 95 % ДИ от 1,0 до 12,3 %). Прочие аномалии хромосом определялись у единичных пациентов (1,8 %, при 95 % ДИ от 0,3 до 9,6 %).

Методом прямого автоматического секвенирования установлено, что 37,7 % пациентов (при 95 % ДИ от 27,7 до 48,8 %) имели клинически значимые генные мутации на этапе верификации диагноза лейкоза. Семь из 9 проанализированных генов (ASXL1, DNMT3A, FLT3, NPM1, NRAS, TP53, WT1) были мутированы более чем у 5,0 % обследованных. Наиболее высокие частоты мутаций выявлены для генов FLT3 (14,5 %, при 95 % ДИ от 8,1 до 24,7 %), NRAS (14,0 %, при 95 % ДИ от 6,6 до 27,3 %), TP53 (11,3 %, при 95 % ДИ от 4,9 до 24,1 %) и ASXL1 (10,0 %, при 95 % ДИ от 1,8 до 40,4 %). Это частично согласуется с результатами анализа частоты генных мутаций при различных морфологических вариантах ОМЛ, полученными ранее различными группами исследователей [3–6]. Несколько реже встречались мутации в гене NPM1, ко-

торые были выявлены в 4 случаях (8,2 %, при 95 % ДИ от 3,2 до 19,2 %). Мутации в генах *c-KIT* и *WT1* были обнаружены каждая в двух наблюдениях, 4,3 % (при 95 % ДИ от 1,2 до 14,5 %) и 5,1 % (при 95 % ДИ от 1,4 до 16,9 %) соответственно. В гене *DNMT3A* мутация выявлена у одного пациента (5,3 %, при 95 % ДИ от 0,9 до 24,6 %). Мутации *KRAS* в исследуемой группе обнаружены не были, что может быть обусловлено объемом выборки.

В целом мы не обнаружили мутаций ни в одном из исследуемых генов у 62,3 % пациентов (при 95 % ДИ от 51,2 до 72,3 %), в 29,9 % (при 95 % ДИ от 20,8 до 40,9 %) мутации определялись в одном из генов, в 7,9 % (при 95 % ДИ от 3,4 до 17,3 %) – в двух. В одном случае (1,9 %, при 95 % ДИ от 0,3 до 9,9 %) при ОМЛ М2 с комплексными абберациями хромосом одновременно выявлялись 2 клинически значимые мутации в различных экзонах гена *TP53*, кодирующих пролиновый и ДНК-связывающий домены белка. Таким образом, средняя частота клинически значимых мутаций в исследованных генах составила 1,2 на пациента. Указанная оценка может быть неполной, учитывая, что не все биообразцы были полностью исследованы на наличие мутаций во всех 9 генах.

Для 6 из 8 мутированных генов в части наблюдений была выявлена кооперация мутаций. Так, в половине случаев ОМЛ М2, мутантных по *NPM1* и *c-KIT*, в дебюте заболевания определялись ко-мутации в других исследованных генах, тогда как ко-мутации при *FLT3 ITD* и *TKD* были менее частыми (30,0 %, $n=3$), а для *TP53* и *WT1* таких случаев выявлено не было. Наиболее частым сочетанием, присутствующим в исследуемой группе, были ко-мутации *NPM1* и *FLT3* ($n=2$). Кроме того, в единственном наблюдении при ОМЛ М2 с мутацией в гене *DNMT3A* также отмечалась ее кооперация с *FLT3 ITD*. При ОМЛ М2 баз с однонуклеотидной заменой *A182C* в гене *NRAS* при прогрессировании заболевания отмечалось появление делеции в гене *ASXL1*, затрагивающей нуклеотиды в позициях с 1755 по 2007 кодирующей последовательности. В другом случае в дебюте ОМЛ М2 отмечалась кооперация транзиции *G38A* в гене *NRAS* с делецией, включающей нуклеотиды в позициях с 1529 по 1774 кодирующей последовательности первого транскрипционного варианта гена *c-KIT*.

Среди больных ОМЛ М2 с диплоидией генные мутации определялись в 55,6 % наблюдений (при 95 % ДИ от 33,7 до 75,4 %) и были представлены инсерциями в экзоне 12 гена *NPM1* – 33,3 % (при 95 % ДИ от 13,8 до 60,9 %), *FLT3 ITD* и *TKD* – 29,4 % (при 95 % ДИ от 13,3 до 53,1 %), мутациями гена *NRAS* – 20,0 % (при 95 % ДИ от 5,7 до 51,0 %), *DNMT3A* – 20,0 % ($n=1$) и *TP53* – 8,3 % ($n=1$). Частота двойных мутантов составила 21,4 % (при 95 % ДИ от 7,6 до 47,6 %). При абберантных кариотипах дополнительные генные мутации наиболее часто определялись при ОМЛ М2 с транслокацией *t(8;21)(q22;q22)* – в 75,0 % проб ($n=3$), в половине случаев – при комплексных цитогенетических абберациях и инверсии *inv(16)(p13;q22)* (7 и 2 случая соответственно).

По одной мутации в исследованных генах выявлено в следующих наблюдениях: миссенс-мутации в гене *NRAS* – при ОМЛ М2 с транслокацией *t(3;3)(q21;q26)*, трисомией хромосомы 13, изохромосомой *i(7)(p10)*; делеция в гене *WT1* – при ОМЛ М2 с делецией *5q-*. В целом выявленные частоты генных мутаций соответствовали описанным в литературе [3, 6].

Определен средний возраст возникновения мутаций при ОМЛ, который для большинства мутированных генов соответствовал зрелому возрасту по классификации ВОЗ (*WT1* – $45,5 \pm 8,8$; *NRAS* – $48,5 \pm 9,7$; *ASXL1* – $51,5 \pm 24,5$; *c-KIT* – $52,0 \pm 1,0$; *NPM1* – $56,0 \pm 21,9$; *FLT3* – $57,9 \pm 13,1$ лет), для гена *TP53* – пожилому ($60,7 \pm 5,7$ лет), для *DNMT3A* – старческому (83,0 года, $n=1$). Средний возраст больных с двумя генными мутациями составил $67,0 \pm 13,7$ лет за счет наличия больных с ко-мутациями *DNMT3A* и *FLT3*.

Таким образом, мутации в исследуемых экзонах генов *ASXL1*, *c-KIT*, *DNMT3A*, *FLT3*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* имели различные частотные и возрастные характеристики, что может отражать их неодинаковую роль в онкогенезе ОМЛ взрослых. Выявлены различия в сочетании генных мутаций между собой и с различными вариантами хромосомных аббераций. Так, ко-мутации в исследованных генах имели большинство пациентов с ОМЛ М2 из групп с диплоидией, *t(8;21)(q22;q22)*, половина – с комплексными хромосомными аномалиями, *inv(16)(p13;q22)*, инсерциями экзона 12 гена *NPM1* и мутантным *c-KIT*. Частота детекции двойных мутантов в группе ОМЛ М2 с диплоидией в 2,7 раза превышала аналогичный показатель в исследуемой группе. При этом средний возраст больных с двойными мутациями превышал аналогичный показатель по выборке в целом на 15,3 года.

Полученные результаты могут использоваться при разработке для больных ОМЛ М2 различного возраста дифференцированных программ лечения, включающих применение таргетных биофармацевтических препаратов, интенсивной полихимиотерапии и клеточной терапии.

Выводы

1. Общая частота точечных мутаций в генах *ASXL1*, *c-KIT*, *DNMT3A*, *FLT3*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* при ОМЛ М2 у взрослых больных составила 37,7 %, при этом наиболее часто мутации определялись в генах *FLT3* (14,5 %) и *NRAS* (14,0 %).

2. Частота двойных генных мутаций при ОМЛ М2 составила 7,9 %, среднее число мутаций в биообразце – 1,2, при этом наиболее часто кооперировались мутации в генах *FLT3* и *NPM1*.

3. Средний возраст больных ОМЛ М2 с мутациями в генах *ASXL1*, *c-KIT*, *FLT3*, *NPM1*, *NRAS* и *WT1* соответствовал зрелому, *TP53* – пожилому, *DNMT3A* – старческому. Средний возраст больных с двумя генными мутациями соответствовал пожилому и превышал аналогичный показатель по исследуемой группе на 15,3 года.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M. J. [et al.]. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Yu J., Li Y., Zhang D., Wan D., Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*. 2020;9:4. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00161-7>
- Jung J., Cho B.S., Kim H.J., Han E., Jang W. [et al.]. Re-classification of acute myeloid leukemia according to the 2016 WHO classification. *Annals of Laboratory Medicine*. 2019;39(3):311-316. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.3.311>
- Kao H. W., Liang D.-C., Wu J.-H., Kuo M.-C., Wang P.-N. [et al.]. Gene mutation patterns in patients with minimally differentiated acute myeloid leukemia. *Neoplasia*. 2014;16(6):481-488. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.06.002>

- Mason E. F., Hasserjian R. P., Aggarwal N., Seegmiller A. C., Pozdnyakova O. Blast phenotype and mutations in acute myeloid leukemia with mutated NPM1 influence disease biology and outcome. *Blood Advances*. 2019;3:3322-3332. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000328>
- Rose D., Haferlach T., Schnittger S., Perglerova K., Kern W., Haferlach C. Subtype-specific patterns of molecular mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2017;31(1):11-17. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.163>
- Виноградов А. В., Резайкин А. В., Сазонов С. В., Сергеев А. Г., Капитонова М. Ю. Молекулярно-генетический анализ мутаций в генах ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 и WT1 у больных острыми миелоидными лейкозами зрелого возраста. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):32-36. [Vinogradov A. V., Rezaykin A. V., Sazonov S. V., Sergeev A. G., Kapitonova M. Yu. Molekulyarno-geneticheskiy analiz mutatsij v genakh ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 i WT1 u bof'nykh ostrymi mieloidnymi lejkozami zrelogo vozrasta. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):32-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15006>
- Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. ME-GA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Molecular Biology and Evolution*. 2018;35(6):1547-1549. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>

Сведения об авторах:

Виноградов Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, главный специалист отдела организации медицинской помощи взрослому населению, врач-гематолог; тел.: 89194389233; e-mail: a.vinogradov@egov66.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2033-3422>

Резайкин Алексей Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики; тел.: 89126785460; e-mail: alexrez@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8665-5299>

Сазонов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии; тел.: 89122439164; e-mail: prof-ssazonov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7064-0079>

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, заведующий отделением клинической фармакологии; тел.: 88652352524; e-mail: ev.cliph@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6193-8746>

Бобрышев Дмитрий Викторович, кандидат медицинских наук, начальник центра персонализированной медицины; тел.: 88652357369; e-mail: bobryshevrg@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3947-4786>

Сергеев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии; тел.: 89126862914; e-mail: sergeev@usma.ru

© А. В. Ягода, Л. А. Айрапетян, 2021

УДК 616.007.17-018.2-005.6

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16006>

ISSN – 2073-8137

ГЕНЫ ТРОМБОФИЛИИ ПРИ ВНЕШНИХ ПРИЗНАКАХ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И МАЛЫХ АНОМАЛИЯХ РАЗВИТИЯ

А. В. Ягода, Л. А. Айрапетян

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

THROMBOPHILIA GENES IN EXTERNAL SIGNS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND MINOR DEVELOPMENT ABNORMALITY

Yagoda A. V., Airapetian L. A.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Проведен анализ частоты встречаемости генетических полиморфизмов 12 генов тромбофилии у 100 молодых людей (славян) с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) – 28 мужчин, 72 женщин в возрасте 23,04±3,34 года. Сравнение проводилось в группах ДСТ с наличием и отсутствием анализируемого признака, в некоторых случаях – с контролем. Выявлены следующие генетические полиморфизмы: а) гена PAI-1:-6755G/5G (ингибитора активатора плазминогена 1 типа) в группе с долихостеномелией и при наличии плоскостопия; б) гена фибриногена FGB:-455G/A при комбинации признаков «плоскостопие + II палец стопы длиннее I» и в случаях с тонкой кожей; в) гена протромбина FII:20210G/A у лиц с деформациями грудной клетки и большим количеством стигм; г) гена FVII:10976G/A (проконвертина) в группе с повышенной ранимостью кожи – синячковой (частым образованием гематом); д) гена ITGA2- α 2:807C/T (тромбоцитарного рецептора к коллагену) при сочетании признаков «сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника + плоскостопие + стрии»; е) гена ITGB-3 β :1565T/C (тромбоцитарного рецептора фибриногена) у лиц с гипермобильностью суставов (в сравнении с контролем); ж) генов ферментов фолатного цикла: гомозиготного генотипа G/G гена MTR 2756A/G (B₁₂-зависимой метионин-синтазы) у лиц с аномалией «оттопыренные уши», MTRR:66A/G (метионин-синтазы редуктазы) и MTR:2756A/G – в группе с повышенной диспластической стигматизацией.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, внешние стигмы, малые аномалии развития, гены тромбофилии, полиморфизм