

*Козловская М. А., Мартынкевич И. С., Петрова Е. В., Мартыненко Л. С.,  
Цыбакова Н. Ю., Иванова М. П., Шуваев В. А., Шабанова Е. С., Абдулкадыров К. М.*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург.*

## **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА Rh-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ХМПЗ)**

Молекулярные события, лежащие в основе патогенеза ХМПЗ, связаны с дефектами генов, кодирующих белки, которые обеспечивают нормальное поддержание миелопоэза. По литературным данным частота встречаемости диагностически значимых при ХМПЗ мутаций (V617F гена *JAK2*, в 12 экзоне гена *JAK2*, гена *MPL*) варьирует при различных нозологиях. Вместе с этим ряд исследователей пытаются объяснить клональный гемопоэз при Rh-отрицательных ХМПЗ, основываясь на результатах цитогенетических исследований клеток костного мозга.

**Целью нашего исследования** было определение частоты встречаемости мутаций генов *JAK2* и *MPL* и выявление прогностических особенностей течения заболевания в зависимости от

характера цитогенетических aberrаций у пациентов с Rh-отрицательными ХМПЗ. В исследование были включены 619 пациентов — с истинной полицитемией (ИП) 249 больных, с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) — 120, с хроническим идиопатическим миелофиброзом (ХИМФ) — 110 и 140 пациентов обследовались с целью дифференциальной диагностики с Rh(-) ХМПЗ. Возраст больных варьировал от 18 до 80 лет, медиана при этом составила 52 года. Пик заболеваемости приходится на возраст от 50 до 60 лет, в этой возрастной категории было 88 пациентов. Для детекции V617F мутации гена *JAK2* использовался метод аллель-специфической ПЦР, мутации 12 экзона гена *JAK2* определялись методом сиквенирования, мутации в гене *MPL* определя-

лись методом Real-time PCR в двух повторностях. В результате проведенных исследований было выявлено, что частота встречаемости мутации V617F в гене *JAK2* варьировала у пациентов в зависимости от варианта заболевания. Так при ИП мутация V617F в гене *JAK2* определялась у 245 из 249 (98,3%) исследуемых больных, при ЭТ — у 65 из 120 (54,2%) пациентов, при ХИМФ — у 54 из 110 (49,1%) проанализированных больных. У 140 больных не гематологического профиля, обследованных с целью дифференциальной диагностики с Ph(-) ХМПЗ, V617F в гене *JAK2* обнаружена у 12 (8,6%), что позволило достоверно подтвердить Ph(-) ХМПЗ. Мутация в 12 экзоне гена *JAK2* выявлялась у 2 из 69 (2,9%) исследуемых V617F/*JAK2*-отрицательных больных исключительно с диагнозом ИП. В то время как мутация W515L гена *MPL* обнаруживалась при ЭТ и ХИМФ в 2,2% (у 1 из 46) и 2% (1 из 51) больных, соответственно. Цитогенетические исследования клеток костного мозга у 129 больных ХМПЗ позволили стратифицировать больных по прогностическим группам. Так нормальный кариотип обнаружен у 110 (85,3%) из 129 исследу-

емых. Среди 19 (14,7%) пациентов с патологическим кариотипом, у 5 (3,9%) из 129 выявлены изолированные хромосомные aberrации (del(20q), del(13q)), обуславливающие благоприятное течение заболевания, у 8 (6,2%) пациентов — аномалии кариотипа промежуточного риска, и у 6 (4,7%) из 129 — комплексные нарушения кариотипа, относящиеся к неблагоприятным вариантам кариотипа. Причем хромосомные aberrации благоприятного прогноза достоверно чаще ( $p=,0000$ ) встречались у больных с ИП в сравнении ХИМФ, а частота встречаемости множественных комплексных нарушений кариотипа была достоверно выше у больных с ХИМФ, чем у больных с ИП и ЭТ ( $p=0,0000$ ). Причем 2 из 6 больных с комплексным кариотипом констатируется трансформация заболевания в ОМЛ.

**Таким образом,** установлено, что мутации в генах *JAK2* и *MPL* являются высокоспецифичными диагностическими маркерами пациентов с Ph-отрицательными ХМПЗ, а включение цитогенетических исследований в алгоритм обследования больных в дебюте заболевания позволяет стратифицировать пациентов на группы риска.

*Колюбаева С. Н., Иванов А. М., Сухина И. А., Никитин В. Ю., Исакова Т. В., Дмитриева О. В., Поляков А. С., Бондарчук С. В.*

*Федеральное государственное казенное военно-образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург.*

### **ВОЗМОЖНАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С МЕТАБОЛИЗМОМ ВАРФАРИНА И ФОЛАТОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

В последние годы получены данные в пользу того, что одним из важных факторов развития и прогрессирования злокачественных опухолей, в том числе и хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), является функционально значимый полиморфизм генов, кодирующих ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков. К ним относится около 90% всех лекарственных препаратов. 1-ая фаза биотрансформации (окислительная) обеспечивается, в основном, семейством генов цитохрома P450. Основной функцией 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков является детоксикация за счет действия гидролаз и трансфераз. И, наконец, 3-я фаза биотрансформации связана с выведением из организма лекарственных форм. Кроме генов, отвечающих за экспрессию ферментов с широкой субстратной специфичностью, в организме имеются гены, обеспечивающие функции

энзимов с узкой направленностью действия. К ним относится ген *MTHFR*, который кодирует фермент метилентетрагидрофолат редуктазу, участвующий в метаболизме фолатов и препаратов, близких по структуре к фолиевой кислоте. В настоящей работе были исследованы цитогенетические повреждения методом флуоресцентной *in situ* гибридизации. Для этого метода применяли ДНК-зонды фирмы *ABBOT*, направленные на детекцию характерных для ХЛЛ повреждений: делеция генов *ATM* и *P53*, делеция в q плече хромосомы 13, трисомия по хромосоме 12. Исследование полиморфизма генов производили только в группе больных ХЛЛ с цитогенетическими повреждениями, предсказывающих хороший прогноз течения заболевания: del (13)(q14.3), del (13)(q34), del (13)(q14.3-34).

**Таким образом,** у одних и тех же больных исследовали полиморфизмы генов, ассоцииро-