

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(11)

2014 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в:

- Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)
- Перечень журналов и изданий ВАК Минобрнауки РФ (редакция май 2012г.)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 28.03.14.
Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 211 экз.
Усл. печ. л. 17,8. Уч.-изд. л. 16,01.
Зак. 1203.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в Филиале БОРБИЦ
РНИУП «Институт радиологии».
220112, г. Минск,
ул. Шпилевского, 59, помещение 7Н

ISSN 2074-2088

Главный редактор

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Ю.В. Висенберг (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (к.б.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н.), А.Н. Лызииков (д.м.н., профессор), А.В. Макарович (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), О.В. Черныш (к.м.н.), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), В.П. Сытый (д.м.н., профессор, Минск), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.П. Филонов (д.м.н., профессор), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНИЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbr.rcrm.by> e-mail: mbr@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и
экологии человека», 2014

№ 1(11)

2014

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- Ю.Г. Григорьев, А.П. Бирюков**
Радиобиология мобильной связи: современные аспекты фундаментальных и прикладных исследований 6
- Р.К. Апсаликов, Ж.Б. Ибраева, Л.М. Пивина, А.М. Нуртанова, А.В. Липихина**
Научно-методологические основы мониторинга состояния здоровья экспонированного радиацией населения Восточно-Казахстанской области 17

Медико-биологические проблемы

- А.Ю. Абросимов, М.И. Рыженкова**
Папиллярный рак щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС: морфологические особенности первичных и рецидивных опухолей 24
- Е.А. Дрозд, Ю.В. Висенберг, Н.Г. Власова**
Особенности формирования индивидуальных доз внутреннего облучения населения, проживающего на радиоактивно загрязненной территории 33
- А.В. Иванова**
Состояние липопероксидации в митохондриях мозга при гипогликемическом судорожном синдроме и различных способах его купирования 39
- И.Н. Николайкова, С.И. Вершинина**
Показатели иммунного статуса у пациентов с носительством вируса папилломы человека высокого онкогенного риска 47
- А.Н. Переволоцкий, Т.В. Переволоцкая**
Прогнозная оценка объемной активности радиоактивных изотопов инертных газов при штатном и аварийном выбросе Белорусской АЭС с реактором ВВЭР 53
- П.В. Уржумов, А.В. Возилова, П.Н. Донов, Е.А. Блинова, А.В. Аклеев**
Связь полиморфизма генов систем репарации ДНК с повышенным уровнем хромосомных aberrаций у облученных лиц 59

Reviews and problem articles

- Y. G. Grigoriev, A.P. Birukov**
Radiobiology mobile communication: modern aspects of fundamental and applied research 6
- R.K. Apsalikov, Zh.B. Ibrayeva, L.M. Pivina, A.M. Nurtanova, A.V. Lipikhina**
Scientific-methodological bases of health monitoring of population of East Kazakhstan region exposed to radiation 17

Medical-biological problems

- A.Yu. Abrosimov, M.I. Ryzhenkova**
Papillary thyroid carcinoma after Chernobyl accident: morphology of primary and recurrent tumors 24
- E. Drozd, Yu. Visenberg, N. Vlasova**
Peculiarities of formation of individual doses of internal exposure in population residing on the contaminated territory 33
- A.V. Ivanova**
Lipoperoxidation state of rat brain mitochondria at hypoglycemic convulsive syndrome and different ways of its arresting 39
- I.N. Nikolaykova, S.I. Verшинina**
Immune status in patients with human papillomavirus carriage high risk 47
- A.N. Perevolotsky, T.V. Perevolotskaya**
The predictive estimate of volumetric activity of radioactive isotopes of inert gases under normal and emergency emission of the Belarusian NPP with the PWR reactor 53
- P.V. Urzhumov, A.V. Vozilova, P.N. Donov, E.A. Blinova, A.V. Akleev**
Association of the DNA repair systems genes with elevated levels of chromosomal aberrations in exposed individuals 59

И.Я. Шахтамиров, Р.Х. Гайрабеков, Х.М. Мутиева, В.П. Терлецкий, В.Ю. Кравцов
Биоиндикация генотоксичности стойких органических загрязнителей в Чеченской Республике. Сообщение 1. Микроядерный тест в эритроцитах птиц 65

И.Я. Шахтамиров, Р.Х. Гайрабеков, Х.М. Мутиева, В.П. Терлецкий, В.Ю. Кравцов
Биоиндикация генотоксичности стойких органических загрязнителей в Чеченской Республике. Сообщение 2. Микроядерный тест в эритроцитах рыб 71

Клиническая медицина

И.Н. Мороз, Т.Г. Светлович, Т.В. Калинина
Физический и психологический компоненты здоровья как характеристики качества жизни лиц пожилого и старческого возраста при разных условиях оказания медико-социальной помощи 76

О.В. Мурашко, О.К. Кулага
Эндокринные расстройства у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными кистозными опухолями яичников 82

Н.М. Оганесян, А.Г. Карапетян
Отдаленные медицинские последствия аварии на ЧАЭС: биологический возраст и качество жизни ликвидаторов 90

А.Е. Силин, А.В. Коротаев, В.Н. Мартинков, А.А. Силина, Т.В. Козловская, И.Б. Тропашко, С.М. Мартыненко
Анализ спектра генетических вариантов рецептора липопротеинов низкой плотности в группе пациентов с гиперхолестеринемией 98

Е. А. Слепцова, А. А. Гончар
Первичный гиперпаратиреоз: значимые ультразвуковые критерии в диагностике аденомы паращитовидной железы 104

М.В. Фридман, С.В. Маньковская, Н.Н. Савва, Ю.Е. Демидчик
Результаты лечения спорадического папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков 111

I.Ya. Shahtamirov, R.Kh. Gayrabekov, Kh.M. Moutieva, V.P. Terletskiy, V.Yu. Kravtsov
Bioindication genotoxicity of persistent organic pollutants in Chechen Republic. Message 1. Micronucleus test in chicken erythrocytes

I.Ya. Shahtamirov, R.Kh. Gayrabekov, Kh.M. Moutieva, V.P. Terletskiy, V.Yu. Kravtsov
Bioindication genotoxicity of persistent organic pollutants in Chechen Republic. Message 2. Micronucleus test in fish erythrocytes

Clinical medicine

I.Moroz, T. Svetlovich, T. Kalinina
Physical and psychological health components as characteristics of quality of life of elderly and old people in various settings of medical and social care provision

O.V. Murashko, O.K. Kulaga
Endocrine disorder in women of reproductive age with benign cystic ovarian tumors

N.M. Hovhannisyan, A.G. Karapetyan
The remote medical consequences of failure on Chernobyl NPP: biological age and quality of the life of liquidators

A. Silin, A. Korotaev, V. Martinkov, A. Silina, T. Kozlovskaya, I. Tropashko, S. Martynenko
Spectrum analysis of genetic variants of low density lipoprotein receptor in the group of patients with hypercholesterolemia

H. Sleptsova, A. Gonchar
Primary hyperparathyroidism: significant ultrasound criterias in diagnostics of parathyroid adenoma

M. Fridman, S. Mankovskaya, N. Savva, Yu. Demidchik.
Sporadic papillary thyroid carcinoma in children and adolescents: the results of treatment

И.М. Хмара, Ю.В. Макарова, С.В. Петренко, С.М. Чайковский Йодная обеспеченность детей в Беларуси	120	I. Khmara, Y. Makarova, S. Petrenko, S. Tchaikovsky Iodine sufficiency of children in Belarus	
В. Шпудейко, Ж. Пугачева, Д. Новик, Наото Такахаша Пероксидаза – негативный острый миелоидный лейкоз с диффузным и гранулярным гликогеном в бластных клетках	129	V. Shpudeiko, J. Pugacheva, D. Novik, Naoto Takahashi Peroxidase negative acute myeloid leukemia with a diffuse or granular form of glycogen in blast cells. Case Report	
Обмен опытом		Experience exchange	
К.Н. Апсаликов, А.В. Липихина, Ш.Б. Жакупова Территория и население Карагандинской области Республики Казахстан, пострадавшие в результате деятельности Семипалатинского испытательного ядерного полигона. Архивно-аналитическая справка	135	K.N. Apsalikov, A.V. Lipikhina, Sh.B. Zhakupova Territory and population of Karaganda region of the Republic of Kazakhstan affected by the activity of Semipalatinsk nuclear test site. Archival analytical reference	
А.П. Бирюков, Е.В. Васильев, С.М. Думанский, И.А. Галстян, Н.М. Надежина Применение бизнес-интеллектуальных технологий OLAP и DATA MINING для оперативного анализа радиационно-эпидемиологических данных	141	A.P. Biryukov, E.V. Vasil'ev, S.M. Dumansky, I.A. Galstjan, N.M. Nadezhina Application business intelligent technologies OLAP and DATA MINING for operational analysis radiation-epidemiological data	
С.Д. Бринкевич, О.Г. Суконко, Г.В. Чиж, Ю.Ф. Полойко Позитронно-эмиссионная томография. Часть 2: Синтез и медицинское применение радиофармацевтических препаратов, меченых ^{18}F	151	S.D. Brinkevich, O.G. Sukonko, G.V. Chizh, Yu.F. Poloiko Positron-Emission Tomography. Part 2: Synthesis and Medical Applications of ^{18}F -Labeled Radiopharmaceuticals	
А.П. Саливончик, Е.С. Тихонова, С.В. Зыблева Иммуноглобулин для подкожного введения как препарат выбора при лечении первичного иммунодефицита: история болезни	163	A.P. Salivonchik, E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva Immunoglobulin for subcutaneous administration as the drug of choice in the treatment of primary immunodeficiency: a case history	
Правила для авторов	171		

АНАЛИЗ СПЕКТРА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ РЕЦЕПТОРА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

В статье приводятся результаты молекулярно-генетического анализа гена LDLR в группе из 48 пациентов с клиническими признаками гиперхолестеринемии. Посредством секвенирования дана характеристика распространенности редких вариантов и частых генетических полиморфизмов гена LDLR. Полученные данные являются отправной точкой для последующего исследования взаимосвязи генетических вариантов гена LDLR с развитием гиперхолестеринемии в белорусской популяции, что даст возможность выработать регионально адаптированные методы формирования групп повышенного риска развития данного заболевания.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, мутации, генетический полиморфизм, ген LDLR, полимеразная цепная реакция.

Введение

Сердечно-сосудистая патология в целом относится к мультифакториальным заболеваниям, в ее генезе имеют значение как наследственный компонент, так и факторы среды. Однако ряд достаточно широко распространенных форм этой патологии может быть объяснен преимущественно дефектами в одном гене. К таким формам относится семейная гиперхолестеринемия (СГ), вызванная мутациями в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Эти формы рассматриваются как моногенные по причине наличия ведущего генетического фактора риска развития ИБС у пациентов с СГ, и их распространенность в мире составляет 1 на 500 человек в общей популяции [1]. В мире проживает более 10 млн. человек с гетерозиготной формой гиперхолестеринемии [2], но в подавляющем большинстве случаев эти пациенты остаются не диагностированными по причине скрытого течения заболевания. Около 200 000 пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии умирают каждый год от ишемической болезни сердца в ран-

нем возрасте [2]. С учетом того, что медицинское вмешательство может существенно снизить прогресс заболевания, крайне актуальной является своевременная диагностика гетерозиготных форм семейной гиперхолестеринемии [3].

До недавнего времени диагностика семейных форм гиперхолестеринемии в основном была сосредоточена на измерении плазменных липопротеинов низкой плотности, выявлении ксантом сухожилий и ранней манифестации ИБС [1]. С развитием молекулярно-биологических методов исследования появилась возможность типировать гетерозиготных носителей семейных форм гиперхолестеринемии на молекулярно-генетическом уровне, что, в свою очередь, позволяет существенно уточнить диагноз, проводить семейные исследования, давать генетические рекомендации и изучать взаимосвязь генотип-фенотип.

Наиболее значимым для изучения наследственных форм гиперхолестеринемии является ген рецептора липопротеинов низкой плотности – LDLR. Всего у пациентов с семейными формами гиперхолестеринемии

было идентифицировано более 300 различных мутаций гена LDLR [4], и этот список с каждым годом увеличивается.

В мире различные мутации гена LDLR распределены неравномерно. Например, в относительно однородной популяции африканцев Южной Африки у большинства пациентов с гетерозиготной СГ встречаются всего три основные мутации [5]. В то же время в такой гетерогенной популяции, как Великобритания, вклад какой-либо выявленной мутации не превышает 1-2% от числа всех выявленных генетически отягощенных случаев [4]. Этим обусловлена необходимость проведения отдельного исследования спектра и частот встречаемости мутаций и генетических полиморфизмов гена рецептора ЛНП в белорусской популяции.

Цель: Посредством молекулярно-генетического скрининга дать первичную оценку полиморфизма гена LDLR в группе пациентов с клиническими признаками гиперхолестеринемии.

Материалы и методы исследования

Для проведения первичного молекулярно-генетического скрининга была сформирована группа исследования, в которую вошли 48 пациентов с клиническими признаками гиперхолестеринемии без учета семейного анамнеза заболевания. Группа включала 29 мужчин (средний возраст 51,1 года) и 19 женщин (средний возраст – 60,4 лет).

Образцы ДНК для генетического анализа выделялись из цельной венозной крови SDS-методом. Анализ проводили в пределах всей кодирующей последовательности гена LDLR (18 экзонов), а также промоторной области гена. Для проведения полимеразной цепной реакции были подобраны олигонуклеотидные праймеры, фланкирующие изучаемые фрагменты гена LDLR. Их основные характеристики представлены в таблице 1.

ПЦР проводилась в 25 мкл смеси следующего состава: 2,5 мкл 10x Hot Start PCR Buffer (200 mM Tris-HCl pH 8,3, 200 mM KCl, 50mM (NH₄)₂SO₄) (Fermentas), 0,5 мкл 10mM dNTP mix (Fermentas), 0,1 мкл

каждого праймера (10 pM), 2,5 мкл 25mM MgCl₂, 0,1мкл Hot Start Taq Polymerase (5ед./мкл) (Fermentas), 2-5 мкл образца ДНК, вода ПЦР-качества до объема 25 мкл.

Реакцию амплификации осуществляли в приборе GeneAmp 2400 PCR System (Perkin-Elmer) по следующей программе: начальная денатурация – 5 мин. при 95°C, затем 35 циклов 1-минутной денатурации при 95°C, отжиг праймеров – 1 мин. при соответствующей температуре (Таблица 1) и элонгация 2 мин. при 72°C. В завершении – финальная элонгация 5 мин. при 72°C и охлаждение до 4°C.

Первичный генетический скрининг осуществляли методом SSCP-PCR с электрофоретической детекцией в 12% неденатурирующем полиакриламидном геле и окраской серебром.

Идентификация выявленных в результате SSCP-анализа полиморфизмов осуществлялась методом прямого секвенирования с прямым и обратным праймерами при помощи генетического анализатора АВ 3500.

Результаты исследований

Для изучения генетического разнообразия в пределах гена LDLR сформирована группа пациентов с признаками гиперхолестеринемии. Состав группы с указанием клинического диагноза и результатов лабораторных исследований (общий холестерин, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицериды и коэффициент атерогенности) приведены в таблице 2.

В ходе проведенного первичного молекулярно-генетического скрининга в группе пациентов с гиперхолестеринемией был выявлен ряд конформационных полиморфизмов. Данные изменения были зафиксированы в 10 различных экзонах гена LDLR. Последующий генетический анализ, проведенный посредством прямого секвенирования, позволил идентифицировать каждый случай конформационного полиморфизма. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 1 – Набор олигонуклеотидных праймеров для проведения ПЦР

№ п/п	Название праймера	Нуклеотидная последовательность 5'-3'	Длина фрагмента, п.н.	Температура отжига, С°
1	LDLR_Pr_F	CAGCTCTTCACCGGAGACC	278	54
2	LDLR_Pr_R	ACCTGCTGTGTCTCTAGCTGG		
3	LDLR_1_F	CACATTGAAAATGCTGTAAAATGACG	215	58
4	LDLR_1_R	CTATTCTGGCGCCTGGAGCAAGC		
5	LDLR_2_F	TTGAGAGACCCTTCTCCTTTTCC	184	59
6	LDLR_2_R	TGCATATCATGCCCAAAGGGG		
7	LDLR_3_F	TTCCTTTGAGTGACAGTTCATCC	196	56
8	LDLR_3_R	GATAGGCTCAATAGCAAAGGCAGG		
9	LDLR_4A_F	GTTGGGAGACTTCACACGGTGATGG	356	62
10	LDLR_4A_R	ACTTAGGCAGTGGAAGCTCGAAGGCC		
11	LDLR_4B_F	CCCCAGCTGTGGGCCTGCGACAACG	269	62
12	LDLR_4B_R	GGGGGAGCCCAGGGACAGGTGATAG		
13	LDLR_5_F	AGAAAATCAACACACTCTGTCTCTG	180	58
14	LDLR_5_R	GGAAAACCAGATGGCCAGCG		
15	LDLR_6_F	TCCTCCTTCCTCTCTCTGGC	179	56
16	LDLR_6_R	TCTGCAAGCCGCTGCACCG		
17	LDLR_7_F	GGCGAAGGGATGGGTAGGGG	236	57
18	LDLR_7_R	GTTGCCATGTCAGGAAGCGC		
19	LDLR_8_F	CATTGGGGAAGAGCCTCCCC	220	66
20	LDLR_8_R	GCCTGCAAGGGGTGAGGCCG		
21	LDLR_9_F	CCCCTGACCTCGCTCCCCGG	224	66
22	LDLR_9_R	GCTGCAGGCAGGGGCGACGC		
23	LDLR_10_F	ATGCCCTTCTCTCCTCCTGC	278	58
24	LDLR_10_R	AGCCCTCAGCGTCGTGGATA		
25	LDLR_11_F	TCCTCCCCGCCCTCCAGCC	194	66
26	LDLR_11_R	GCTGGGACGGCTGTCCTGCG		
27	LDLR_12_F	GCACGTGACCTCTCCTTATCCACTT	209	56
28	LDLR_12_R	CACCTAAGTGCTTGCATCTCGTACG		
29	LDLR_13_F	GTCATCTTCCTTGCTGCCTG	217	62
30	LDLR_13_R	TTCCACAAGGAGGTTTCAAGGTTGGGGGGG		
31	LDLR_14_F	AAATTTCTGGAATCTTCTGG	288	59
32	LDLR_14_R	GCAGAGAGAGGCTCAGGAGG		
33	LDLR_15_F	CCTGACTCCGCTTCTTCTGCCCCAG	203	60
34	LDLR_15_R	CGCAGAAACAAGGCGTGTGCCACAC		
35	LDLR_16_F	CCTTCTTTAGACCTGGGCC	173	58
36	LDLR_16_R	CATAGCGGGAGGCTGTGACC		
37	LDLR_17_F	GGGTCTCTGGTCTCGGGGGC	240	58
38	LDLR_17_R	GGCTCTGGCTTTCTAGAGAGGG		
39	LDLR_18_F	TCCGCTGTTTACCAATTGTTGGCAG	126	57
40	LDLR_18_R	AATAAAACAAGGCCGCGAGGTCTC		

В целом в группе исследования было выявлено 18 случаев редких вариантов гена LDLR у 14 пациентов. У четырех пациентов (GH2, GH16, GH36 и GH46) было выявлено по 2 различных варианта, отличающихся от «дикого» типа (таблица 3).

Следует отметить, что в ряде случаев изменения выявлены в интронной (некодирующей) части LDLR, что исключает какой-либо

клинических эффект. В одном случае у пациента (GH16) из числа тех, у кого было выявлено 2 различных варианта, оба изменения первичной структуры были выявлены в интронной части. У пациента GH02 было выявлено одно изменение в интронной части, а второй вариант характеризовался как синонимическая замена, не приводящая к изменению структуры белка. Отмечен также случай

Таблица 2 – Клиническая информация о пациентах

№ п/п	ID	Пол	Возраст	Диагноз	Общий холест	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	ЛПОНП	КА
1	GH001	М	36	АГ 2 ст., риск 3	5,60	1,08	3,01	8,12	3,69	4,20
2	GH002	М	57	АГ 3 ст., риск 4	6,60	1,00	3,12	3,03	1,38	5,60
3	GH003	Ж	62	АГ 2 ст., риск 4	7,30	1,37	4,22	2,46	1,12	4,30
4	GH004	Ж	62	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,80	1,04	4,56	1,77	0,80	5,50
5	GH005	М	57	ИБС, АГ 2 ст., риск 4	5,90	1,47	4,35	0,88	0,40	3,00
6	GH006	Ж	58	ИБС, АГ 2 ст., риск 3	6,40	1,12	3,74	2,15	0,98	4,70
7	GH007	М	60	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	7,00	1,25	3,89	2,54	1,15	4,60
8	GH008	М	56	ИБС, АГ 2 ст., риск 4	6,60	1,38	1,62	1,66	0,75	3,80
9	GH009	Ж	52	АГ 2 ст., риск 2	67,00	1,80	3,99	2,00	0,91	
10	GH010	М	56	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	57,00	1,58	1,38	1,08	0,49	2,60
11	GH011	М	62	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,30	1,30	1,21	2,33	1,06	3,80
12	GH012	М	33	АГ 2 ст., риск 2	6,40	1,37	3,31	2,47	1,12	3,70
13	GH013	М	50	АГ 2 ст., риск 2	7,50	1,81	1,66	2,03	0,92	3,10
14	GH014	М	35	АГ 3 ст., риск 4	6,40	1,60	0,88	2,86	1,30	3,00
15	GH015	М	57	ИБС, АГ 2 ст., риск 3	5,10	1,01	1,05	1,77	0,80	4,00
16	GH016	М	59	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,40	1,24	1,89	1,00	0,45	4,20
17	GH017	М	56	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,70	1,03	1,25	2,93	1,33	5,50
18	GH018	М	54	АГ 2 ст., риск 3	6,10	1,36	0,94	2,68	1,22	3,50
19	GH019	Ж	67	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	7,40	1,36	4,94	1,10	0,50	4,00
20	GH020	М	51	ИБС, АГ 1 ст., риск 4	5,00	1,47	1,13	1,05	0,48	2,40
21	GH021	Ж	61	АГ 3 ст., риск 4	5,90	1,75	1,29	1,32	0,60	2,40
22	GH022	М	61	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	7,10	1,46	1,52	2,29	1,04	3,90
23	GH023	М	55	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	7,70	1,49	5,29	2,16	1,49	
24	GH024	М	55	АГ 2 ст., риск 2	6,60	1,52	1,42	1,95	0,89	3,30
25	GH025	Ж	70	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	5,00	1,06	0,96	1,87	0,85	3,70
26	GH026	М	53	АГ 2 ст., риск 3	6,30	1,30	1,47	1,46	0,66	3,60
27	GH027	М	59	ИБС, АГ 2 ст., риск 4	5,70	1,26	0,88	6,38	2,90	3,50
28	GH028	М	48	АГ 2 ст.	8,30	6,90	1,19	2,42	1,10	4,80
29	GH029	М	43	АГ 2 ст., риск 3	6,60	1,29	1,71	1,54	0,70	4,10
30	GH030	Ж	60	ИБС, АГ 1 ст., риск 4	7,50	1,51	1,87	1,87	0,85	4,00
31	GH031	Ж	48	АГ 2 ст., риск 4	7,00	1,15	1,73	2,05	0,93	5,10
32	GH032	М	39	АГ 3 ст., риск 4	5,60	1,29	0,04	4,22	1,92	3,30
33	GH033	М	44	АГ 3 ст., риск 4	6,70	2,02	1,64	0,97	0,44	2,30
34	GH034	Ж	56	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,20	1,68	1,16	1,86	0,85	2,60
35	GH035	Ж	53	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	5,00	1,42	1,06	1,24	0,56	2,50
36	GH036	Ж	65	ИБС, АГ 2 ст., риск 4	3,70	1,29	0,71	0,85	0,39	1,90
37	GH037	Ж	60	АГ 2 ст., риск 3	7,00	1,65	4,53	1,80	0,82	3,20
38	GH038	М	40	АГ 2 ст., риск 3	6,70	1,22	1,09	3,08	1,40	5,70
39	GH039	М	41	АГ 2 ст., риск 3	4,50	0,78	0,04	3,63	1,65	4,80
40	GH040	М	51	АГ 1 ст., риск 2	6,00	1,06	0,50	3,85	1,75	4,70
41	GH041	Ж	53	АГ 3 ст., риск 4	6,20	1,04	1,36	2,17	0,99	5,00
42	GH042	М	58	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	8,30	1,36	5,76	2,60	1,18	5,10
43	GH043	М	38	АГ 3 ст., риск 4	4,10	0,80	1,78	3,34	1,52	4,10
44	GH044	Ж	60	ИБС, АГ 2 ст., риск 3	7,50	4,69	0,67	1,47	2,14	2,50
45	GH045	Ж	48	АГ 3 ст., риск 4	6,30	1,37	4,26	1,47	0,67	3,60
46	GH046	Ж	55	ИБС, АГ 3 ст., риск 4	6,80	1,85	4,50	0,99	0,45	2,70
47	GH047	Ж	74	ИБС, АГ 2 ст., риск 4	4,25	1,31	2,27	1,36	0,62	2,20
48	GH048	Ж	55	АГ 3 ст., риск 4	5,30	1,90	2,75	1,43	0,65	1,80

Таблица 3 – Характеристика генетических вариантов гена LDLR, выявленных в группе пациентов с гиперхолестеринемией

№	Образец	Фрагмент гена	Код в dbSNP и др БД	Позиция в NC_000019.9:	Позиция в NM_000527.4:	Позиция в NP_000518.1	Изменение аминокислоты	Тип изменения
Редкие варианты								
1	GH17	04 экзон	CM012620	g.11216124C>T	с.729C>T	p.Pro181Leu	P [Pro] → L [Leu]	missense
2	GH46	06 экзон	CM045063	g.11218101G>A	с.1038G>A	p.Cys284Tyr	C [Cys] → Y [Tyr]	missense
3	GH16	07 экзон	rs2738442	g.11221454T>C	с.1060+7T>C	-	-	intronic
5	GH18	07 экзон	rs2738442	g.11221454T>C	с.1060+7T>C	-	-	intronic
4	GH16	07 экзон	rs12710260	g.11221457G>C	с.1060+10G>C	-	-	intronic
6	GH12	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
7	GH20	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
8	GH29	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
9	GH36	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
10	GH43	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
11	GH44	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
12	GH46	08 экзон	rs11669576	g.11222300G>A	с.1171G>A	p.Ala391Thr	A [Ala] → T [Thr]	missense
13	GH02	10 экзон	rs147896205	g.11224397C>T	с.1545C>T	p.Asn515=	N [Asn] → N [Asn]	cds-synon
14	GH36	11 экзон	rs5929	g.11226800C>T	с.1617C>T	p.Pro539=	P [Pro] → P [Pro]	cds-synon
15	GH45	11 экзон	rs5929	g.11226800C>T	с.1617C>T	p.Pro539=	P [Pro] → P [Pro]	cds-synon
16	GH13	13 экзон	rs5926	g.11230842C>T	с.1920C>T	p.Asn640=	N [Asn] → N [Asn]	cds-synon
17	GH02	14 экзон	rs72658867	g.11231203G>A	с.2140+5G>A	-	-	intronic
18	GH09	17 экзон	rs183496025	g.11240173G>A	с.2390-16G>A	-	-	intronic
Частые генетические полиморфизмы								
1	12 экзон	rs688	g.11227602C>T	с.1773C>T	p.Asn591=	N [Asn] → N [Asn]	cds-synon	
2	13 экзон	rs5925	g.11230881T>C	с.1959T>C	p.Val653=	V [Val] → V [Val]	cds-synon	

(GH36), когда один вариант изменений выявлен в интронной части, а второй представлял собой миссенс-мутацию, приводящую к изменению кодирующей последовательности аминокислоты и потенциально имеющую клиническое значение. В одном случае у пациента GH46 оба изменения представляли собой миссенс-мутации (таблица 3).

В половине выявленных случаев генетические варианты представляли собой миссенс-мутации. Среди них наиболее распространенной оказалась мутация с.1171G>A (p.Ala391Thr), приводящая к замене аланина на триптофан в 391 кодоне гена LDLR. Данный тип изменения выявлен у 7 различных пациентов, в то время как, в соответствии с имеющимися литературными данными, этот генетический вариант в общей популяции встречается с частотой менее 1%.

Кроме редких вариантов гена LDLR, в нашем исследовании выявлены два частых

генетических полиморфизма, локализованных в 12-м (с.1773C>T) и 13-м (с.1959T>C) экзонах LDLR. Данные полиморфизмы по информации, имеющейся в соответствующей базе данных SNP, распространены в общей популяции с частотой 28-30%. Оба эти варианта представляют собой синонимические замены.

Заключение

В результате проведенного первичного генетического скрининга пациентов с гиперхолестеринемией дана характеристика распространенности редких вариантов и частых генетических полиморфизмов гена LDLR. Полученные данные являются отправной точкой для последующего исследования взаимосвязи генетических вариантов гена LDLR с развитием гиперхолестеринемии в белорусской популяции, что даст возможность выработать региональ-

но адаптированные методы формирования групп повышенного риска развития данного заболевания.

Данная работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» (договор № 1.2.48 от 03.01.2013 г.).

Библиографический список

1. Familial hypercholesterolemia / Goldstein [et al.] // In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors The metabolic basis of inherited disease, 7th ed. New York. – McGraw-Hill. – 1995. – P. 1981-2030.
2. MED PED: an integrated genetic strategy for preventing early deaths / Williams

[et al.] // In: Berg K, Boulyjenkow V, Christen Y, editors. Genetic approaches to noncommunicable diseases. – Heidelberg: Springer. – 1995. – P. 35-45.

3. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens / Kane [et al.] // J Am Med Assoc. – 1990. – V. 264. – P. 3007-3012.

4. Spectrum of LDL-receptor gene mutations in heterozygous familial hypercholesterolemia / Day [et al.] // Hum Mutat. – 1997. – № 10. – P. 116-127.

5. The molecular basis and diagnosis of familial hypercholesterolemia in South African Afrikaners Kotze [et al.] // Ann Hum Genet. – 1991. – № 55. – P. 115-121.

**A. Silin, A. Korotaev, V. Martinkov, A. Silina,
T. Kozlovskaya, I. Tropashko, S. Martynenko**

SPECTRUM ANALYSIS OF GENETIC VARIANTS OF LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR IN THE GROUP OF PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

The article presents the results of molecular genetic analysis of LDLR gene in a group of 48 patients with clinical signs of hypercholesterolemia. By sequence analysis we have given a characteristic of prevalence of rare variants and frequent genetic polymorphisms of LDLR gene. The obtained data are the starting point for further studies on the correlation of genetic variants of LDLR gene with the development of hypercholesterolemia in the Belarusian population, thereby enabling us to make regionally adapted methods of forming groups of high risk disease development.

Key words: hypercholesterolemia, mutations, genetic polymorphisms, LDLR gene, polymerase chain reaction.

Поступила 04.03.2014