

# Генетические полиморфизмы белка p53, каспаз 8 и 9 у пациентов с миокардитами

Балыш Е.М.<sup>1</sup>, Статкевич Т.В.<sup>1</sup>, Михаленко Е.П.<sup>2</sup>, Щаюк А.Н.<sup>2</sup>, Митьковская Н.П.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра кардиологии и внутренних болезней

<sup>2</sup>Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, лаборатория экологической генетики и биотехнологии

<sup>3</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Развитие миокардита под воздействием вирусных агентов может реализовываться путем прямого повреждающего действия или через формирование каскада иммунных нарушений, которые развиваются в ответ на первичное повреждение миокарда. В качестве одного из объяснений высокой вариабельности клинических проявлений заболевания рассматривается нарушение регуляции процессов апоптоза (рисунок 1), приводящих к преобладанию некроза кардиомиоцитов, поддерживающего воспаление в миокарде.

**Материалы и методы.** В биологических образцах 25 пациентов с миокардитом методом секвенирования по Сэнгеру были исследованы полиморфизмы гена TP53 (rs1042522 (g.16397C>G / c.215C>G / p.Pro72Arg) и rs17883323 (g.16250C>A / c.97-29C>A / интрон)), гена CASP8 (rs1045485 (c.904G>C / p.Asp302His) и rs3769818 (g.57983A>G / интрон)) и гена CASP9 (rs1052576 (c.907T>C / p.Gln221Arg) и rs1052571 (c.328C>T / p.Ala28Val)).

**Результаты.** Частота распределения полиморфизма Pro72Arg (rs1042522) гена TP53 у пациентов с миокардитами составила 21,1% - для генотипа c.215C/C (исходный вариант), 47,3% - для генотипа c.215C/G (гетерозиготный мутантный вариант) и 31,6% - для генотипа c.215G/G (гомозиготный мутантный вариант) (рисунок 2). Результаты исследования полиморфизма c.97-29C>A гена TP53 (rs17883323) свидетельствуют о 78,9% пациентов с «диким» (исходный) генотипом c.97-29C/C, 15,8% пациентов – с гетерозиготным мутантным генотипом c.97-29C/A и 5,3% пациентов – с гомозиготным мутантным генотипом c.97-29A/A (рисунок 2).

Полиморфизм Asp302His (rs1045485) гена CASP8 расположен в 10 экзоне, приводит к замене аминокислоты аспарагина на гистидин. В нашей выборке не было выявлено пациентов с гомозиготным мутантным генотипом c.904C/C. Частота встречаемости гетерозиготного мутантного генотипа и «дикого» генотипа составила 25% и 75% соответственно (рисунок 3). Полиморфизм g.57983A>G (rs3769818) гена CASP8 локализован в интронном участке гена, может оказывать влияние на процессы сплайсинга белка. Распределение частоты генотипов в этом полиморфном локусе была следующей: g.57983A/A – 16,7%, g.57983A/G – 25%, g.57983 G/G – 58,3% (рисунок 3).

Для гена CASP9 было рассмотрено два полиморфизма Gln221Arg (rs1052576) и Ala28Val (rs1052571). Полиморфизм rs1052576 локализован на хромосоме 1p36.21 в области кодирующего региона гена CASP9, влияет на конформацию белка и межбелковые взаимодействия. В исследуемой группе выявлены следующие частоты распространения генотипов: «дикий» генотип – c.907T/T – встречается у 8,3% пациентов, гетерозиготный мутантный генотип c.907T/C – у 75%, гомозиготный мутантный генотип c.907C/C – у 16,7% пациентов (рисунок 4). Полиморфизм Ala28Val (rs1052571) гена CASP9 приводит к снижению каталитической активности мутантного белка по сравнению с «диким» типом. Частоты генотипов в данном полиморфном локусе составили: 16,7% для гомозиготного «дикого» генотипа, 66,6% для гетерозиготного мутантного генотипа и 16,7% для гомозиготного мутантного генотипа (рисунок 4).

## Заключение

Ввиду небольшого количества пациентов с миокардитами в исследуемой выборке нами не проводился анализ ассоциации полиморфизмов изучаемых генов с развитием заболевания, однако в дальнейшем выявление закономерностей в носительстве генетических полиморфизмов и варианта манифестации заболевания поможет уточнить некоторые вопросы патогенеза миокардитов.

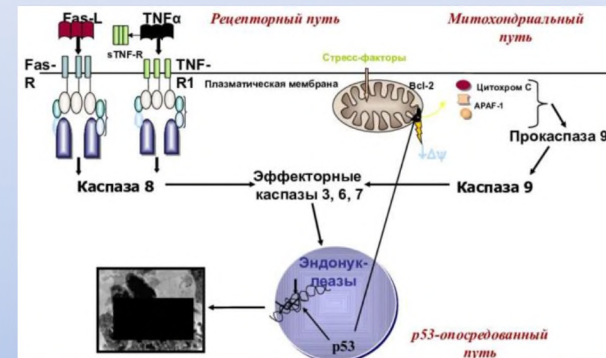


Рисунок 1 – Основные пути регуляции апоптоза

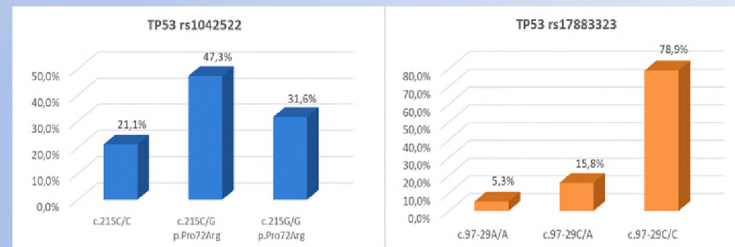


Рисунок 2 – Распределение частот встречаемости полиморфных вариантов гена TP53

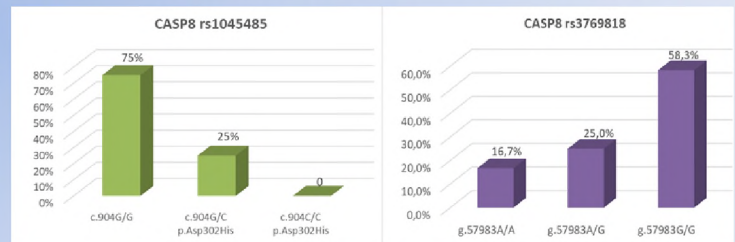


Рисунок 3 – Распределение частот встречаемости полиморфных вариантов гена CASP8

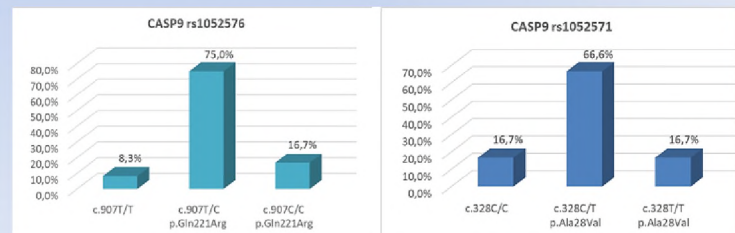


Рисунок 4 – Распределение частот встречаемости полиморфных вариантов гена CASP9