

ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ «КИРОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»  
(ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России)**



УТВЕРЖДАЮ  
Директор института

И.В.Парамонов

« 17 » 10 2018 г.

**АКТ**

**О ВНЕДРЕНИИ В ПРАКТИКУ СПОСОБА ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ХИМЕРИЗМА ПРИ АНАЛИЗЕ  
ТОЧЕЧНЫХ МУТАЦИЙ ЗАМЕНЫ ОСНОВАНИЙ В ГЕНАХ F2, F5, F7,  
F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1**

Научно-техническая продукция по теме: «Разработка методов повышения терапевтического потенциала трансплантационных технологий в онкогематологии с учетом комплексной оценки факторов, определяющих долгосрочные результаты лечения»

(шифр: «Трансплантационные технологии – 17»)

СОГЛАСОВАНО

заместитель директора по НИР

д.м.н.

 А.В.РЫЛОВ

« 17 » 10 20 18 г.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

заместитель директора по лечебной  
работе к.м.н.

 Н.В.МИНАЕВА

« 17 » 10 20 18 г.

Киров - 2018

1. Наименование предложения: способ определения посттрансплантационного химеризма при анализе точечных мутаций замены оснований в генах F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1

2. Краткая аннотация: трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток (аллоТГСК) является одним из эффективных способов лечения больных с тяжелыми поражениями системы кроветворения. Основные осложнения аллоТГСК связаны с развитием реакции «трансплантат против хозяина», отторжением трансплантата и рецидивом основного заболевания. Генетический химеризм – это одновременное присутствие в организме двух и более маркеров генетически различных клеточных линий. Выделяют смешанный донорский химеризм (ДХ), при котором в крови больного определяются как собственные клетки, так и клетки донора; полный ДХ, характеризующийся 100% замещением кроветворения реципиента; отсутствие ДХ при отторжении трансплантата.

Несмотря на различия в методах мониторинга химеризма, в основе всех протоколов исследования лежит алгоритм, включающий в себя поиск генетических различий донора и реципиента, определение информативных маркеров, оценку ДХ после трансплантации с проведением как качественного, так и количественного анализа.

### 3. Эффект от внедрения

Выполнено исследование распространенности полиморфизмов генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1 у населения, проживающего на территории Кировской области. Генетический скрининг осуществлен у 114 доноров крови и ее компонентов. Частота встречаемости аллельных сочетаний генов представлена в таблице. Ни один из представленных генов не соответствует нормальному - менделевскому распределению, при котором число гомо- и гетерозиготных сочетаний аллелей в популяции составляет 1:2:1. Ближе других к нормальному распределению находятся гены F13, FGB, ITGA2, PAI-1.

Таблица – Частота встречаемости генетических полиморфизмов, связанных с тромбофилией и протромботическими состояниями

Ген	Генотип	Частота встречаемости, %	
		в популяции (n=114)	у доноров и реципиентов ГСК (n=48)
F2: 20210 G>A	G/G	97,4	95,8
	G/A	2,6	4,2
	A/A	0	0
F5: 1691 G>A	G/G	94,7	97,7
	G/A	4,4	2,3
	A/A	0,9	0
F7: 10976 G>A	G/G	78,9	87,5
	G/A	19,3	12,5
	A/A	1,8	0
F13: 103 G>T	G/G	45,6	37,5
	G/T	46,5	56,3
	T/T	7,9	6,3
FGB: -455 G>A	G/G	51,8	64,6
	G/A	42,1	27,1
	A/A	6,1	8,3
ITGA2: 807 C>T	C/C	40,5	41,7
	C/T	48,6	47,9
	T/T	10,8	10,4
ITGB3: 1565 T>C	T/T	77,2	66,7
	T/C	19,3	33,3
	C/C	3,5	0
PAI-1:-675 5G>4G	5G/5G	16,7	10,4
	5G/4G	53,5	54,2
	4G/4G	29,8	35,4

Проанализированы результаты исследования полиморфизма генов тромбофилии в группе из 78 человек, состоящей из 39 больных, которым в 2014-2017 гг. в отделении химиотерапии и трансплантации костного мозга института выполнена аллоТКМ, и 39 доноров ГСК. Донорами ГСК для 23 пациентов явились HLA-идентичные родные братья или сестры, для 6 – гаплоидентичные родственники, для 10 больных – доноры, подобранные в

регистре неродственных потенциальных доноров ГСК. Исследование полиморфизма генов осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием отечественного оборудования и реактивов (КардиоГенетика. ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Генетические различия выявлены у 38 из 39 пар донор-реципиент – 97,4%. Количество полиморфных различий для HLA-идентичных родственных пар составило от 1 до 5 (медиана –3); гаплоидентичных – от 2 до 8 (медиана – 3); неродственных – от 3 до 9 (медиана – 5). Наибольшее число аллельных различий установлено в генах ITGA2 (43,6%), FGB (41,0%). Наименьшее число различий в парах установлено для генов F2 (5,1%) и F5 (7,7%).

4. Место и время использования предложения: исследование полиморфизма генов тромбофилии для реализации способа определения посттрансплантационного химеризма при анализе точечных мутаций замены оснований в генах F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1 проводятся в лаборатории иммуногематологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России систематически по мере необходимости с 12.10.2016 года.

#### 5. Форма внедрения

Настоящая разработка внедрена в практику работы лаборатории иммуногематологии и отделения химиотерапии и ТКМ ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

6. Название и шифр темы: предлагаемый способ определения посттрансплантационного химеризма при анализе точечных мутаций замены оснований в генах F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1 разработан в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в рамках выполнения научно-исследовательской работы по теме: «Разработка методов повышения терапевтического потенциала трансплантационных технологий в онкогематологии с учетом комплексной оценки факторов, определяющих долгосрочные результаты лечения» (шифр: «Трансплантационные

технологии – 17»); сроки выполнения работы: начало — 2017 г., окончание — 2019 г.).

Авторы:

Заведующий лабораторией иммуногематологии

к.м.н.

Е.В.Бутина

Заведующий отделением химиотерапии и

трансплантации костного мозга к.м.н.

Н.В.Зорина

Заместитель директора по лечебной работе

к.м.н.

Н.В.Минаева

Врач-гематолог отделения химиотерапии и

трансплантации костного мозга

М.Н.Хоробрых

Руководитель научного направления

д.м.н., профессор

Г.А.Зайцева

Руководитель базы внедрения:

зам. директора по НИР

д.м.н.

А.В.Рылов