

20. Khalif IL, Loranskaya ID. Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease): clinical features, diagnosis and treatment. M.: Miklosh, 2004; 88 p. Russian (Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004; 88 с.).
21. Russian Gastroenterological Association recommendations for the treatment of Crohn's disease in adults (draft). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2012; 23 (6): 68–82. Russian (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2012; 23 (6): 68–82).
22. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005; 19 (Suppl. A): 5–36.
23. Sokolova EI. Clinical Immunology. M.: Medicine, 1998; 45 p. Russian (Соколова Е.И. Клиническая иммунология. М.: Медицина, 1998; 45 с.).
24. Haitov RM. Immunology. M.: GEOTAR-Med, 2009; 320 p. Russian (Хайтов Р.М., Иммунология: учебник. М.: GEOTAR-Med, 2009; 320 с.).
25. Gough SCL, Simmonds MJ. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. Current Genomics 2007; 8: 453–465.
26. Bugawan TL, Mack SJ, Stoneking M, et al. HLA class I distributions in six Pacific/Asian populations: evidence of selection at the HLA-A locus. Tissue Antigens 1999; 53: 311–319.
27. Begovich AB, Moonsamy PV, Mack SJ, et al. Genetic variability and linkage disequilibrium within the HLA-DP region: analysis of 15 different populations. Tissue Antigens 2001; 57: 424–439.
28. Sanchez-Mazas A, Meyer D. The Relevance of HLA Sequencing in Population Genetics Studies. Journal of Immunology Research 2014; article ID 971818. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/971818>.
29. Boldyreva MN. HLA (class II) and natural selection: "Functional" genotype hypothesis advantages of "functional" heterozygosity: DSc abstract. Moscow, 2007; 47 p. Russian (Болдырева М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор: «Функциональный» генотип, гипотеза преимуществ «функциональной» гетерозиготности: автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 2007; 47 с.).
30. Khromova NA Polymorphism of HLA system in representatives of different ethnic groups of Slavic (Russian, Belarusian and Ukrainian): PhD abstract. Moscow, 2006; 29 p. Russian (Хромова, Н. А. Полиморфизм системы HLA у представителей разных славянских этнических групп (русской, белорусской и украинской): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006; 29 с.).
31. Loranskaya ID, Khalif IL, Dolbin AG, Yazdovskiy VV. Genetic markers HLA-nonspecific inflammatory and functional diseases of the colon. Russian medical news 2001; 2: 43–46. Russian (Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Долбин А.Г., Яздовский В.В. Генетические HLA-маркеры при неспецифических воспалительных и функциональных заболеваниях толстой кишки. Российские медицинские вести 2001; 2: 43–46).

УДК 577.218

Оригинальная статья

ЭКСПРЕССИЯ ЗРЕЛЫХ МИКРОРНК, УЧАСТВУЮЩИХ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ P53-ЗАВИСИМОЙ СИСТЕМЫ СОХРАНЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА, У ЛИЦ, ОБЛУЧЕННЫХ В КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ДОЗАХ

Л. В. Шуленина — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, научный сотрудник; **И. А. Галстян** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующая лабораторией, доктор медицинских наук; **Н. М. Надежина** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, ведущий научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **В. Ф. Михайлов** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующий лабораторией, кандидат биологических наук; **Н. Ф. Раева** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, научный сотрудник.

EXPRESSION OF MATURE MICRO-RNA INVOLVED IN THE FUNCTIONING OF P53-DEPENDENT SYSTEM OF MAINTAINING THE GENOME STABILITY OF THE INDIVIDUALS EXPOSED TO RADIATION AT CLINICALLY RELEVANT DOSES

L. V. Shuleniina — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, scientist; **I. A. Galstyan** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Head of the laboratory, Doctor of Medical Science; **N. M. Nadezhina** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Leading researcher, Candidate of Medical Science; **V. F. Mikhailov** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Head of the laboratory, Candidate of Biological Science; **N. F. Raeva** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Scientist.

Дата поступления — 12.11.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.12.2014 г.

Шуленина Л.В., Галстян И.А., Надежина Н.М., Михайлов В.Ф., Раева Н.Ф. Экспрессия зрелых микроРНК, участвующих в функционировании p53-зависимой системы сохранения стабильности генома, у лиц, облученных в клинически значимых дозах. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (4): 749–753.

Цель: исследовать содержание зрелых микроРНК, участвующих в функционировании p53-зависимой системы сохранения стабильности генома, в крови пациентов в отдаленные сроки после облучения в клинически значимых дозах и сопоставить эти показатели с развитием злокачественных опухолей в период отдаленных последствий лучевого поражения. **Материал и методы.** Объектом исследования явилась кровь пациентов с диагнозом: острая лучевая болезнь (ОЛБ), острая лучевая болезнь с развитием местных лучевых поражений (ОЛБ+МЛП) и местные лучевые поражения (МЛП), полученная через 1–51 год после лучевого поражения. Зрелые miR34a, miR21, miR145, miR16, miR125b, let7a, содержащиеся в общей фракции РНК, были обратно транскрибированы с использованием специфических "stem-loop" — праймеров. Методом ПЦР в реальном времени определялось относительное количество микроРНК в крови пациентов. Статистическая обработка результатов

проводилась с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. Данные приведены как медиана и квартили, нормированные к медиане группы «контроль», принятой за 1. **Результаты.** Обнаружено достоверное снижение miR34a, miR21 в крови пациентов с диагнозом ОЛБ и увеличение содержания miR145 у больных МЛП. Анализ индивидуальных значений микроРНК в крови больных, у которых был выявлен рак, за исключением больных с базалиомами, показал соответствия изменений с риском развития канцерогенеза. **Заключение.** Впервые исследована функциональная активность p53-зависимой системы сохранения стабильности генома по содержанию микроРНК в крови пациентов, облученных в клинически значимых дозах, спустя годы после лучевого поражения. Обнаружено достоверное снижение miR34a, miR21 в группе больных ОЛБ и увеличение miR145 у больных МЛП. Полученные результаты позволяют надеяться, что дальнейшие исследования, с расширением групп обследуемых пациентов и анализом динамики изменения показателей, позволят использовать микроРНК в качестве показателей риска формирования отдаленных последствий после ОЛБ и МЛП.

Ключевые слова: радиационные поражения, экспрессия микроРНК, p53.

Shulenina LV, Galstyan IA, Nadezhina NM, Mikhailov VF, Raeva NF. Expression of mature micro-RNA involved in the functioning of p53-dependent system of maintaining the genome stability of the individuals exposed to radiation at clinically relevant doses. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (4): 749–753.

Purpose: to explore the content of mature micro-RNA involved in the functioning of p53-dependent system of maintaining the genome stability in the blood of patients in distant time after irradiation at clinically relevant doses and to compare these micro-RNA with the development of malignant tumors in the period of late consequences of radiation injury. **Materials and methods.** We used the blood samples of patients with acute radiation syndrome (ARS), acute radiation syndrome with the development of local radiation injury (ARS+LRI) and local radiation injury (LRI) obtained through 1–51 year after radiation injury. The mature miR34a, miR21, miR145, miR16, miR125b, let7a which contained in the common fractions of RNA were reverse transcribed by using specific “stem-loop” — primers. The relative amount of micro-RNA in blood of patients by real-time PCR. Statistical analysis of the results was carried out using the non-parametric Mann — Whitney test. Data are presented as median and quartiles, normalized to median of control group accepted for 1. **Results.** We found a significant reduction of content of miR34a, miR21 in the blood of patients with a diagnosis ARS and the increase of content of miR145 in patients with LRI. Analysis of the individual values of micro-RNA expression in the blood of patients whose cancer was detected, except for patients with a basaloma, showed consistency of changes with risk of carcinogenesis. **Conclusion.** For the first time was investigated the functional activity of p53-dependent system of maintaining the genome stability by measuring of micro-RNA in the blood of patients after many years post radiation injury. We found a significant reduction of content of miR34a, miR21 in blood of patients with ARS, and increased miR145 in patients with LRI. Our results suggest that further research with groups of patients, and analysis the dynamics of micro-RNA content would allow for use the micro-RNA as indicators of risk of late consequences after ARS and LRI.

Key words: radiation injury, expression of p53, micro-RNA.

Введение. Острая лучевая болезнь (ОЛБ) может возникнуть как в военное, так и в мирное время при несоблюдении правил работы с источниками ионизирующих излучений в учреждениях, в случае выхода из строя различных атомных предприятий и т.д. Однако общее число зарегистрированных людей, пострадавших в радиационных авариях и в последующем перенесших ОЛБ, невелико. В литературе подробно описаны основные клинические проявления ОЛБ, имеются немногочисленные сведения о состоянии здоровья в отдаленные сроки после облучения лиц, перенесших ОЛБ [1, 2]. Около половины всех случаев ОЛБ сопровождаются тяжелыми местными лучевыми поражениями (МЛП), что обусловлено крайне неравномерным распределением поглощенной дозы по телу человека при некоторых условиях и случаях облучения.

Одним из тяжелых последствий перенесенной ОЛБ является учащение развития онкогематологических образований, а в случае возникновения МЛП — рака кожи с длительным латентным периодом [3]. Поэтому врачи должны быть осведомлены о потенциальном онкологическом риске перенесенных ОЛБ и МЛП, иметь представление о существующих факторах риска и умело управлять ими, т.е. уметь прогнозировать.

При всем разнообразии нарушений экспрессии генов и эпигенетических изменений при онкотрансформации важнейшими являются изменения функционирования систем, отвечающих за сохранение стабильности генома, пролиферации клеток и их

инвазии. Проявление нестабильности генома является специфическим признаком, присущим раковым клеткам. Среди обширного набора механизмов, использованных раковыми клетками для выживания, инактивация p53 — одна из наиболее частых и эффективных стратегий. В настоящее время p53 активно изучается не только в «мутационной и транскрипционной плоскостях», но и на посттранскрипционном уровне, поскольку важным остается не столько количество этого белка в клетке, как его функциональная активность. Более того, с терапевтической точки зрения, по мнению некоторых авторов, наиболее перспективным является использование именно малых молекул, регулирующих деятельность p53 (Nutlin-3a, MI-319, MI-219), в связи с их низкой генотоксичностью [4]. Система белка p53 и его взаимоотношения с регуляторами и эффекторами изучены на многих клеточных и животных моделях. Известно, что малые некодирующие РНК-микроРНК встраиваются в работу этой системы, а конкретно miR125b комплементарно связывается с мРНК гена P53 и инактивирует ее, а сам белок p53 опосредует апоптоз и остановку клеточного цикла через взаимодействие с miR145, miR34a, miR16. Диалектика взаимоотношений этих молекул может быть разной в зависимости от типа повреждающего воздействия и может иметь тканеспецифический характер.

Отдельный интерес представляет собой miR21, поскольку показана диагностическая ценность его содержания в крови, сыворотке, плазме и в тканях пациента для обнаружения рака молочной железы [5]. Мета-анализ прогностической значимости высокой экспрессии miR21 выявил корреляцию с метастазами и стадиями заболевания у больных раком желудка [6], плохой выживаемостью больных колоректальным раком [7]. В клетке miR21 действует

Ответственный автор — Шуленина Лилия Викторовна
Тел. 8-916-435-93-20
E-mail: shulenina2010@mail.ru

как антагонист p53, т.е. способствует пролиферации и ингибированию апоптоза.

Вопрос о том, как изменяется функциональная активность p53 после перенесенных ОЛБ и МЛП и какова роль p53-зависимой системы в инициации радиационного канцерогенеза, остается открытым. Поэтому целью данного исследования было изучить изменения экспрессии зрелых микроРНК, модулирующих активность онкосупрессора p53, в крови у пациентов через десятки лет после перенесенных ОЛБ и МЛП и сопоставить полученные результаты с особенностями проявления рака в зависимости от лучевого воздействия на организм.

Материал и методы. Пациенты, перенесшие ОЛБ, ОЛБ+МЛП и МЛП.

Объектом исследования явились образцы крови от 28 пациентов: 14 пациентов имели в анамнезе диагноз ОЛБ, 8 ОЛБ+МЛП и 6 МЛП. Больные наблюдались в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна со времени лечения лучевых поражений и до момента взятия крови: от двух лет до 51 года. В группах ОЛБ и ОЛБ+МЛП в поздние сроки после облучения были диагностированы онкогематологические заболевания и солидные опухоли у больных в каждой группе. Но большая нагруженность эпизодами возникновения опухолей выявлялась у больных ОЛБ+МЛП. В группе ОЛБ+МЛП обнаружено 9 эпизодов опухолей на 5 человек, из которых 5 базалиом. В группе ОЛБ установлены 6 эпизодов опухолей на 5 человек, из них 2 базалиомы. Во время очередного стационарного обследования в 2004–2007 гг. были взяты образцы крови. В течение 7–10 лет до настоящего исследования они сохранялись в условиях морозильной камеры при минус 75°C, наиболее оптимальных для хранения РНК.

В качестве контрольной группы исследованы здоровые доноры в количестве 27 человек (по данным Центра переливания крови Минздравсоцразвития России за период 2004–2008 гг). Все доноры обследованы на ВИЧ-носительство и признаны практически здоровыми по результатам стандартной процедуры медицинского освидетельствования. Возрастной диапазон группы «доноры» статистически значимо не отличался от группы «пациенты» (от 1927 по 1982 год рождения).

Выделение РНК. Выделение тотальной РНК проводили тризольным методом с использованием набора Trizol RNA Prep 100 (ООО «Лаборатория Изоген») в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Суммарная РНК содержала фракцию зрелых микроРНК.

Обратная транскрипция. Обратная транскрипция зрелых *miR21*, *miR34a*, *mir125b*, *mir145*, *mir16*, *let7a* осуществлялась с использованием специфических праймеров особой шпилькообразной структуры, последовательности которых взяты из зарубежных работ, и готового набора реагентов фирмы Applied Biosystems. Температурный профиль синтеза к ДНК, проводимый на амплификаторе «Терцик» (НПФ «ДНК-технология»), был следующим: 16°C/30 мин, 42°C/30 мин и 85°C/5 мин. Для оценки специфичности обратной транскрипции использованы отрицательные контроли, не содержащие РНК.

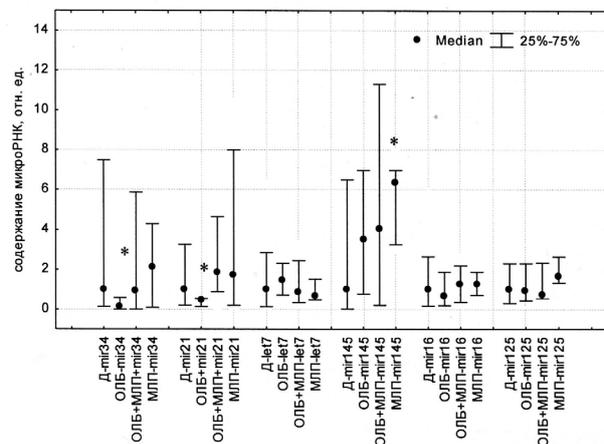
ПЦР в реальном времени. ПЦР в реальном времени проводили на амплификаторе «DTprime 5M3» (НПО «ДНК-Технология») в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green (Thermo Scientific Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X) или специфического TaqMan-зонда (ООО «ДНК-синтез»).

Олигонуклеотидная последовательность праймеров и зондов, а также температурные условия ПЦР были взяты из зарубежных работ и адаптированы к нашим экспериментам.

Полученные данные анализировали с использованием метода определения порогового цикла амплификации ДДС, где C_t -пороговый цикл.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Statistica 7.0 и включала в себя определение медианы и интерквартильного размаха. Каждая ПЦР проводилась не менее двух раз, для оценки достоверности различий применялся непараметрический критерий Манна — Уитни. Значения медианы в контрольной группе приняты условно за 1, а значения медианы в исследуемых группах показывали, во сколько раз уровень экспрессии гена выше или ниже по отношению к контрольной группе.

Результаты. Общие данные об экспрессии зрелых микроРНК, модулирующих активность p53-зависимой системы сохранения стабильности генома, в крови пациентов с диагнозом ОЛБ, ОЛБ+МЛП и МЛП представлены на рисунке.



Изменение содержания микроРНК, модулирующих активность p53-зависимой системы сохранения стабильности генома в крови пациентов с диагнозом ОЛБ, ОЛБ+МЛП, МЛП в отдаленные сроки после облучения. В качестве контрольной группы взяты здоровые доноры (Д).

Примечание: * — отличия от контроля статистически значимы ($p < 0,05$)

Как видно из рисунка, у пациентов через десятки лет после перенесенной ОЛБ в крови наблюдается снижение содержания зрелой *miR34* по сравнению с группой «здоровые доноры» (Д). Медиана этого показателя уменьшалась в 3,3 раза по сравнению с контролем (медиана равна 0,3), а содержание *miR21* в крови у этой группы больных достоверно снижалось в 3 раза (медиана равна 0,37).

При обследовании пациентов с диагнозом МЛП обнаружено статистически значимое увеличение содержание *miR145* по сравнению с контролем (медиана равна 6,07).

Не обнаружено статистически значимых отличий в экспрессии *miR125b*, *miR16*, *let7a* у всех обследованных групп пациентов вне зависимости от диагноза, хотя и отмечены существенные внутригрупповые индивидуальные различия.

Обсуждение. В настоящее время в литературе активно обсуждается роль микроРНК в p53-зависимой

системе сохранения стабильности генома. МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, которые включены в регуляцию генов-мишеней на посттранскрипционном уровне. МикроРНК могут ковалентно связываться с комплементарными последовательностями 3' — UTR-региона мРНК и репрессировать трансляцию, а могут взаимодействовать с белковыми факторами и обеспечивать стабильность мРНК. МикроРНК управляют многими биологическими процессами, в том числе принимают участие в онкогенезе [8]. Известно, что p53 опосредует клеточный ответ, действуя как транскрипционный фактор на различные гены-мишени, запуская процессы остановки клеточного цикла и апоптоза. Работа p53-программы обеспечивается комплексом взаимодействий p53 с различными его регуляторами и эффекторами. Современные достижения системной биологии и математического моделирования позволяют предсказывать итог работы такой системы с учетом времени жизни белка и мРНК, скорости синтеза и распада этих молекул, их количественного баланса в клетке. Поэтому в клинической практике не достаточно определения содержания онкосупрессора p53 в качестве биомаркера заболевания, так как функциональная активность белка модулируется многими факторами.

В 2007 г. в журнале «Nature» опубликована статья Lin He с соавт., где авторами показано, что p53 активирует транскрипцию генного кластера miR34, который действует по механизму РНК-интерференции на гены-мишени, определяющие процессы апоптоза и прохождения клеточного цикла [9]. Для оценки важности участия miR34 в p53-зависимом клеточном ответе сравнивали профиль экспрессии микроРНК в мышечных эмбриональных фибробластах с «диким» типом и «выключенным» p53. Обнаружено, что различные ДНК-повреждения вызывали экспрессию miR34 только в клетках с «диким» типом p53. Установлено, что p53 активирует промотор гена miR34. Чуть позже американцами был зарегистрирован патент по использованию miR34 в качестве биомаркера p53-статуса.

Результаты нашего исследования показали, что miR34a достоверно снижен у больных ОЛБ, но у этой группы больных понижен также miR21. Однако снижение уровня miR34 характеризует активность онкосупрессора p53, в то время как уменьшение экспрессии miR21 сказывается на потере пролиферативной активности и радиорезистентности клеток. Поэтому способность клеток к p53-зависимому сохранению стабильности генома, включающая не только уничтожение дефектных клеток, но и активацию процессов репарации, страдает в большей степени, чем при снижении уровня miR21, что, скорее всего, может способствовать развитию онкотрансформации.

Из литературы известно, что p53 индуцирует miR145 путем связывания непосредственно с его промотором, после чего miR145 ингибирует c-Myc, демонстрируя свои p53-опосредованные онкосупрессорные возможности.

Многими исследователями была показана прямая корреляция между p53 и miR145. Suh с соавт. обнаружили, что подавление miR145 вызвано метилированием ДНК и мутациями в p53 [10], которые часто возникают в различных злокачественных опухолях; p53 может повысить посттранскрипционное созревание miR145 в ответ на повреждение ДНК, а транскрипционно неактивные «p53-мутанты» приводят к ослаблению экспрессии miR145. Наши результаты

демонстрируют достоверное увеличение miR145 у больных МЛП по сравнению с контрольной группой, что, возможно, свидетельствует об активности p53 и способствует хорошей выживаемости и благоприятному прогнозу. Стоит отметить, что на сегодняшний день нет единого регламента оценки p53-зависимой системы сохранения стабильности генома. Было показано, что экспрессия miR34 под влиянием p53 в различных клеточных линиях изменяется в десятки раз. Тем не менее микроРНК — довольно стабильные молекулы, которые могут находиться и вне клеток и являть собой надежные критерии определения работы p53. Однако из-за своего плейотропного характера p53 действует на многие микроРНК, задействуя разные механизмы: активируя либо их транскрипцию, либо их биогенез, что в конечном итоге сопровождается гибелью клеток и остановкой клеточного цикла.

Отсутствие изменений показателей miR16, miR125b, let7a, характеризующих средний уровень (медиану) в группах ОЛБ, ОЛБ+МЛП и МЛП, говорит о том, что данные показатели не могут служить для характеристики работы p53-зависимой системы сохранения стабильности генома после такого генотоксического воздействия при их измерении в крови. Однако, учитывая большой индивидуальный разброс данных, связанных с гетерогенностью групп, возможность индивидуальной прогностической значимости сохраняется.

Анализ экспрессии зрелых miR34 и miR21 у пациентов, у которых уже после обследования были диагностированы онкозаболевания, показал, что за 4–6 лет до образования базалиом экспрессия этих микроРНК не отличалась от уровня нормы. Уровень miR34 в крови у пациента за два года до появления рака толстой кишки был в 800 раз ниже контрольных значений. У 3 онкологических больных (с диагнозом «рак щитовидной железы», «рак мочевого пузыря» и «хронический миелолейкоз»), перенесших ранее ОЛБ, во время лечения уровень miR34 составлял 0,0036. Кроме этого, у пациента с миелолейкозом содержание miR21 в крови в 22 раза превышало контрольные значения. Таким образом, показано, что определение микроРНК, модулирующих активность p53, по-видимому, может дать информацию о риске развития ряда онкологических заболеваний после ОЛБ. Проведенные нами ранее исследования больных с раком молочной железы, раком предстательной железы и раками области головы и шеи также выявили существенные изменения экспрессии изученных нами микроРНК. Обнаружено, что не только уменьшение экспрессии зрелой miR34, но и значительное увеличение уровня этой микроРНК является неблагоприятным признаком, поскольку сигнализирует о высоком метастазировании.

Сделанные нами предположения о снижении эффективности функционирования p53-зависимой системы сохранения стабильности генома у больных, основанные на результатах по определению содержания miR34 и miR21 в крови, в большинстве своем согласуются с риском выявления онкологических заболеваний как у отдельно взятых индивидуумов, так и у всей группы больных ОЛБ. Высокий уровень miR145 у больных МЛП, возможно, коррелирует с благоприятным прогнозом в случае необнаруживаемых на момент исследования признаков онкотрансформации и, возможно, связан с тем, что локальное переоблучение перепрограммирует p53-систему в сторону стимуляции процессов репарации.

Для заключений о прогностической значимости изученных показателей риска формирования новообразований необходимы дальнейшие исследования в сопоставлении с возникающими отдаленными последствиями лучевого поражения при регулярном динамическом наблюдении за данными показателями.

Заключение. Используя уникальный материал в виде крови пациентов, перенесших ОЛБ, ОЛБ+МЛП и МЛП, наблюдавшихся в ФМБЦ им. А. И. Бурназяна, мы оценили эпигенетические изменения функционирования p53-зависимой системы по содержанию miR34a, miR145, miR16, miR125b, let7a в крови в отдаленные сроки после облучения. Обнаружены достоверное снижение miR34a, miR21 в группе больных ОЛБ и увеличение miR145 у больных МЛП. Полученные результаты позволяют надеяться, что дальнейшие исследования, с расширением групп обследуемых пациентов и анализом динамики изменения показателей, позволят использовать микроРНК в качестве показателей риска формирования онкологических заболеваний в период отдаленных последствий ОЛБ и МЛП.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Gus'kova AK, Baysogolov GD. Human radiation syndrome (outline). Moscow: Medicine, 1971; 380 p. Russian (Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека (очерки). М.: Медицина, 1971; 380 с.)
2. Nadezhina NM, Galstyan IA, Savitskiy AA, et al. Long-term consequences of acute radiation syndrome. Med Radiol (Mosk) 2003; 48 (3): 17–27. Russian (Надежина Н.М., Галстян И.А., Савицкий А.А. и др. Отдаленные последствия острой лучевой болезни. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2003; 48 (3): 17–27.)
3. Galstjan IA. Health status of persons during remote period after acute radiation syndrome: DScabstract. Moscow, 2011; 44 p. Russian (Галстян И.А. Состояние здоровья пострадавших в отдаленные сроки после перенесенной острой лучевой болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011; 44 с.)
4. Brummelkamp TR, Fabius AW, Mullenders J, et al. An shRNA barcode screen provides insight into cancer cell vulnerability to MDM2 inhibitors. Nat Chem Biol 2006; 2: 202–206.
5. Pan F, Mao H, Deng L. Prognostic and clinicopathological significance of microRNA-21 overexpression in breast cancer: a meta-analysis. Int J Clin Exp Pathol 2014; 15; 7 (9): 5622–5633.
6. Zhenqiang W, Qiang C, Zhaoyan J. Prognostic Role of MicroRNA-21 in Gastric Cancer: a Meta-Analysis. Med Sci Monit 2014; 18 (20): 1668–1674.
7. Xiaochun X, Baixia, Xiaogang Zh, et al. Prognostic Role of microRNA-21 in Colorectal Cancer: a Meta-Analysis. PLoS One 2013; 8 (11): e80426.
8. Kolesnikov NN, Titov SE, Veryaskina YuA, et al. MicroRNA, evolution and cancer. Tsitologiya 2013; 55 (3): 159–164. Russian (Колесников Н.Н., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. и др. МикроРНК, эволюция и рак. Цитология 2013; 55 (3): 159–164.)
9. Lin H, Xingyue H, Lee P, et al. A microRNA component of the p53 tumor suppressor network. Nature 2007; 447: 1130–1134.
10. Suh SO, Chen Y, Zaman MS, et al. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer. Carcinogenesis 2011; 32: 772–778.