

УДК: 616.33-002-006.6:575.224.23

АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В КЛЕТКАХ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ И РАКЕ ЖЕЛУДКА МЕТОДОМ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ (CGH)

О.А. Матвеевко¹, Л.Н. Уразова¹, В.М. Перельмутер^{1,2}, А.Д. Черемных³,
И.Н. Лебедев³

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск¹

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²

НИИ медицинской генетики СО РАМН, г. Томск³

634050, Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: alterra@inbox.ru¹

Проведено молекулярно-цитогенетическое исследование эпителиальной ткани желудка на различных стадиях патологического процесса у 2 групп больных. Первая включала 24 человека с хроническим гастритом, у половины из которых не выявлено морфологических изменений, а остальные имели метаплазию и дисплазию эпителия. Во второй группе – 10 пациентов с гистологически верифицированным интестинальным типом рака желудка. У 9 из 12 (75 %) больных с хроническим гастритом без морфологических изменений эпителия были зарегистрированы хромосомные aberrации – делеция 15q11.2-q26 (66,6 %). При хроническом гастрите с диспластическими изменениями эпителия наиболее часто выявлялась амплификация хромосомного региона 3p12-p23 (55,5 %). Цитогенетический анализ опухолевой ткани желудка показал наличие хромосомных нарушений во всех исследуемых образцах, в то время как в клетках прилежащих очагов хронического воспаления aberrации были детектированы у 70 % больных. В эпителиальной ткани, прилежащей к опухолевому очагу, частыми нарушениями были делеции в хромосомных регионах 19p13.2, 19q13.1-q13.3 (30 %) и 18q12-q21 (30 %), тогда как в опухолевых клетках – делеции 5q12-q23 (30 %), 18q11.2-q21 (30 %), а также амплификации 20p11.2-p13 (20 %).

Ключевые слова: хронический гастрит, рак желудка, хромосомные нарушения, метод сравнительной геномной гибридизации (CGH).

CHROMOSOME ABERRATION ANALYSIS BY THE METHOD OF COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND GASTRIC CANCER

O.A. Matveenko¹, L.N. Urazova¹, V.M. Perelmutter^{1,2}, A.D. Cheremnykh³, I.N. Lebedev³

Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

Research Institute of Medical Genetics, SB RAMS, Tomsk³

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: alterra@inbox.ru¹

To carry out the cytogenetic study of chromosome aberrations in epithelial tissue of the stomach, the patients were divided into 2 groups. Group I comprised 24 patients with chronic gastritis (12 patients with metaplasia and dysplasia and 12 patients without morphological changes in the epithelium). Group II consisted of 10 patients with histologically verified intestinal-type gastric cancer. Chromosome aberrations were detected in 9 of the 12 patients (75 %) having no morphological changes in the epithelium (15q11.2-q26 deletion was found in 66 %). In patients with epithelial dysplasia, amplification of the chromosomal region 3p12-p23 was most frequently found (55,5 %). The cytogenetic analysis showed the evidence of chromosome aberrations in all studied epithelial samples, while in cells of chronic inflammation focus, aberrations were detected in 70 % of patients. Deletions in chromosomal regions 19p13.2, 19q13.1-q13 and 18q12-q21 were frequently observed in tumor-adjacent epithelial tissue (30 %), while in tumor cells, the frequent chromosomal aberrations were deletions in chromosomal regions 5q12-q23 (30 %) and 18q11.2-q21(30 %) as well as amplifications 20p11.2-p13 (20 %).

Key words: chronic gastritis, gastric cancer, chromosomal aberrations, comparative genomic hybridization.

В мировом масштабе рак желудка (РЖ) является четвертой по частоте встречаемости формой злокачественных новообразований и занимает второе место в структуре общей летальности от онкологической патологии, уступая лишь раку легкого [2, 13]. Согласно многоступенчатой модели гастроканцерогенеза человека [5] существует ряд последовательных этапов длительного патологического процесса в слизистой оболочке желудка (начинающегося с воспалительного процесса, на фоне которого формируется хронический гастрит, через кишечную метаплазию и дисплазию к возникновению рака), опосредованного взаимодействием факторов внешней среды и генетическими особенностями организма. Вероятность злокачественной трансформации такого предракового заболевания, как хронический гастрит, по разным оценкам, составляет от 3 до 50 % [2, 3]. Такая вариабельность поднимает вопрос о поиске информативных маркеров, ассоциированных с риском злокачественной трансформации клеток.

Как известно, процесс малигнизации клеток инициируется взаимодействием множества факторов, среди которых заметное место занимают генетические нарушения. Несмотря на то, что на сегодняшний день выявлен широкий спектр хромосомных нарушений в опухолевых клетках желудка, существуют разногласия во взглядах на роль определенных хромосомных aberrаций в процессах инициации и прогрессии РЖ. Одной из важных целей исследований в области цитогенетики предраковых заболеваний является определение вклада aberrаций конкретных хромосом в прогрессию предопухолевых состояний. Исследования показали наличие хромосомных перестроек уже

на ранних стадиях патологического процесса в слизистой оболочке желудка [17], однако когорта хронических гастритов остается малоисследованной с позиции этой области знаний. В табл. 1 представлены наиболее частые хромосомные aberrации при некоторых предраковых заболеваниях желудка и патологических состояниях слизистой.

Ввиду своей высокой распространенности и достаточно высокого злокачественного потенциала хронические гастриты вызывают особый интерес и нуждаются в ранней диагностике, в том числе и с применением методов молекулярно-цитогенетического анализа. Кроме того, исследования хромосомных aberrаций в эпителии при раке желудка на фоне хронического гастрита представляют большой научный интерес в аспекте более глубокого понимания генетических механизмов инициации канцерогенеза желудка, а также являются актуальными в отношении поиска маркеров злокачественной трансформации клеток.

Цель работы – выявление и характеристика хромосомных нарушений в клетках слизистой оболочки желудка больных хроническим гастритом и РЖ с использованием молекулярно-цитогенетического метода – сравнительной геномной гибридизации (CGH).

Материал и методы

Для проведения цитогенетического исследования хромосомных нарушений в эпителиальной ткани желудка на различных стадиях патологического процесса было сформировано две группы пациентов. В первую группу были включены больные с верифицированным хроническим гастритом (n=24), из них – 17 женщин и 7 мужчин, средний возраст – 53,5 года (24–75 лет). Показаниями для

Таблица 1

Хромосомные нарушения при некоторых патологических состояниях слизистой желудка [4, 7, 9]

Метод	Хронический атрофический гастрит		Язва желудка	Аденома
CGH	enh	–	–	8q
	dim	–	–	16p, 17p
Array-CGH	enh	–	–	20q13.12-q13.33, 11q23.2, 9q33.1-q34.3, 20
	dim	–	–	4q, 6q10-q22.1, 13q21.2-21.33, 5q22.1-q23.2, 10
FISH	+/-	3+, 7+, 7-, 8+, 9+, 17+	7+, 8+, 17+	–

Примечания: CGH – сравнительная геномная гибридизация; Array-CGH – сравнительная геномная гибридизация с использованием микрочипов; FISH – флуоресцентная in situ гибридизация; enh (enhanced) – амплификация хромосомного материала; dim (diminished) – делеция хромосомного материала; «+/-» – трисомия и моносомия по отдельным хромосомам.

проведения гастроскопии являлись жалобы на боли в области желудка, дискомфорт после приема пищи, тяжесть в животе, отрыжку, изжогу. Во время гастроскопии с помощью видеогастроскопа «GIF-Q160Z» оценивалось состояние слизистой желудка и из визуально измененных областей (атрофия эпителиальной ткани, гиперплазия отдельных участков слизистой) с помощью биопсийных щипцов производился забор ткани для морфологического исследования. По результатам гистологического анализа сформированная выборка пациентов была подразделена на 2 подгруппы ($n=12$) с морфологическими изменениями эпителия (метаплазия и дисплазия эпителия) и без таковых.

Для проведения сравнительного анализа хромосомных aberrаций в опухолевой ткани и в прилежащем эпителии была сформирована вторая группа пациентов ($n=10$) с гистологически подтвержденным интестинальным типом РЖ, из них – 5 женщин и 5 мужчин, средний возраст – 66,7 года (50–83 года). У каждого больного был взят материал опухолевой и прилежащей ткани с явлениями хронического воспаления. Образцы опухолевой ткани представляли собой операционный и биопсийный материал. В образцах ткани из визуально измененных регионов слизистой желудка было обнаружено выраженное хроническое воспаление без особых морфологических изменений эпителия.

Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии СО РАМН. Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288).

Для детекции геномных перестроек был использован метод сравнительной геномной гибридизации (CGH) [6]. Образцы геномной ДНК были выделены из биопсийного и операционного материалов стандартным методом с последующей фенол-хлороформной очисткой ДНК [1]. Включение флуоресцентных меток в последовательность тестовой и контрольной ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови здорового индивида мужского пола, осуществлялось в ходе реакции ник-трансляции с помощью дезоксирибонуклеотидов, меченных соответственно флуорохромами FITC-12-dUTP (зеленый) и TAMRA-5-dUTP (красный) [14]. Переосаждение смеси контрольной

и анализируемой ДНК осуществлялось в присутствии 50-кратного избытка C_0t1 -DNA в течение 24 ч при -20°C , после чего проводилось растворение зондов в гибридизационной смеси. После денатурации ДНК-зондов и препаратов хромосом осуществлялась конкурентная гибридизация меченых ДНК-библиотек на метафазные пластинки здорового индивида в течение 72 ч при 37°C . Детекцию гибридизационных сигналов проводили с использованием люминесцентного микроскопа «Axioskop 50» («Carl Zeiss», Германия) и CCD-камерой с набором специфичных светофильтров. Анализ гибридизационных профилей осуществлялся с помощью программы «CGHView 3.0» («Applied Spectral Imaging», США). Для повышения разрешающей возможности метода использовали опцию CGH высокого разрешения (HR-CGH).

Для статистического анализа использовались компьютерные программы «Microsoft Office Excel 2007» и «Statistica 8». Для выявления межгрупповых различий по числу хромосомных нарушений в группах больных с диспластическими изменениями и без них был применен статистический критерий Манна–Уитни. Сравнение числа хромосомных нарушений в образцах опухолевой ткани и эпителия на фоне хронического гастрита было проведено с применением критерия Уилкоксона. В качестве показателя достоверности отличий во всех проведенных анализах был выбран уровень значимости, не превышающий 0,05.

Результаты и обсуждение

Согласно данным сравнительной геномной гибридизации хромосомные нарушения в клетках слизистой желудка на фоне хронического гастрита были детектированы у 18 из 24 больных, что составило 75 %. Отсутствие опубликованных данных о хромосомных аномалиях при хроническом гастрите делает невозможным сопоставление выявленных нами нарушений с aberrациями кариотипа при данной патологии. Однако существуют работы по идентификации хромосомных нарушений при других предопухолевых заболеваниях желудка. Так, в ходе исследования аденомы отдела желудка пилорического была обнаружена амплификация короткого и длинного плеч хромосомы 17 и 20q и потеря хромосомного материала в 4q, 5q и 6q [7]. Показано, что уровень aberrаций при аденоме был ниже, чем при аденокарциноме желудка. Наиболее частым нарушением в клетках аденоматозной тка-

ни была потеря хромосомного материала в 16p и 17p участках. При этом основными аномалиями в клетках аденокарциномы являлись амплификации 8q, 13q, 20p и потери хромосомного материала в 12q, 14q, 15q, 16p и 17p [9]. Таким образом, из вышеизложенной информации следует, что клетки тканей при различных патологических состояниях желудка отличаются между собой по структуре нарушений хромосомного материала. Данный факт может свидетельствовать о различных патогенетических путях развития малигнизационных процессов в слизистой желудка, что указывает на дифференциальные программы трансформации клеток, формирование устойчивых клеточных клонов с определенным набором хромосомных aberrаций, которые могут способствовать преодолению клетками эндогенных регуляторных механизмов и приводить к образованию опухоли с определенным фенотипом.

Подгруппа больных хроническим гастритом без морфологических изменений эпителия характеризовалась узким спектром хромосомных нарушений (табл. 2). Однако aberrации хромосом были детектированы у 9 из 12 обследованных (75 %). Исключая три случая, общей аномалией для данной группы явилась делеция 15q11.2-q26 (66,6 %).

В подгруппе больных хроническим гастритом с диспластическими изменениями эпителия был зарегистрирован высокий уровень хромосомных нарушений. Aberrации, выявленные в клетках слизистой желудка данной группы пациентов, сум-

мированы в табл. 3. У 9 из 12 (75 %) больных были обнаружены амплификации и делеции хромосомного материала. Наиболее частой aberrацией была амплификация хромосомного участка 3p12-p23, которая встретилась в 5 из 9 случаев (55,5 %). Общее количество амплификаций и делеций в группе пациентов без дисплазии равнялось 11, тогда как в группе с диспластическими изменениями число aberrаций возросло до 56. Однако выявленный уровень хромосомных нарушений в группе больных с дисплазией не был статистически значимо выше, чем в группе без морфологических изменений слизистой желудка. Следует также отметить, что результатом CGH-анализа являются данные не о кариотипе какой-то определенной группы клеток, а о комплексных нарушениях в нескольких клеточных клонах, каждый из которых имеет свой набор aberrаций, возникших вследствие серии мутационных событий.

Цитогенетический анализ опухолевой ткани желудка показал наличие хромосомных нарушений во всех исследуемых образцах (100 %), в то время как в клетках из очагов хронического воспаления aberrации были детектированы у 70 % обследованных. Суммарные данные о хромосомных нарушениях в исследуемой когорте больных представлены в табл. 4.

В прилежащей к опухолевому очагу ткани слизистой частыми нарушениями были делеции в хромосомных регионах 19p13.2, 19q13.1-q13.3 (30 %) и 18q12-q21 (30 %), тогда как в опухолевых клетках

Таблица 2

Хромосомные нарушения в клетках эпителиальной ткани у больных при хроническом гастрите без морфологических изменений

Пациент	Результат CGH-анализа
1	ish cgh dim(15)(q12q15)
2	ish cgh amp(5)(p13p14)
3	ish cgh 46,XX
4	ish cgh 46,XX
5	ish cgh amp(3)(p24),amp(3)(q21q23),amp(7)(q32q35)
6	ish cgh dim(15)(q14q21)
7	ish cgh dim(15)(q21q24)
8	ish cgh 46,XX
9	ish cgh dim(15)(q13q14)
10	ish cgh dim(15)(q12q26)
11	ish cgh dim(15)(q11.2q14)
12	ish cgh amp(10)(q23q24)

Таблица 3

Хромосомные нарушения в клетках эпителиальной ткани у больных при хроническом гастрите с диспластическими изменениями

Пациент	Результат CGH-анализа
1	ish cgh amp(3)(p22)
2	ish cgh amp(1)(p21p31),amp(1)(q31q32),amp(2)(p11.2p16)amp(2)(q31q33), amp(3)(p14),amp(3)(q13.3q24q25q26.2),amp(4)(q21q25),amp(6)(q21),amp(7)(q21q31), amp(10)(q21q24),amp(11)(p15),amp(11)(q22),amp(12)(p12),amp(12)(q15), amp(12)(q21q22)
3	ish cgh dim(15)(q12q15)
4	ish cgh amp(2)(p12p23),amp(2)(q14.1q32),amp(3)(p12p23),amp(3)(q13.1q27), amp(4)(p13p14),amp(4)(q24q25),amp(4)(q27q32),amp(6)(p22), amp(6)(q16q21),amp(6)(q22q24), amp(7)(p14),dim(19)(pq)
5	ish cgh dim(13)(q21)
6	ish cgh dim(13)(q21)
7	ish cgh amp(1)(q24),amp(2)(p11.2 p13p23),amp(2)(q14.1q32),amp(3)(p13p24),amp(3)(q13.1q13.3),amp(3)(q26.3),amp(4)(p13p14),amp (4)(28q32),amp(6)(p21.2p22),amp(6)(q15q23),amp(7)(p14p15)
8	ish cgh amp(1)(p31),amp(1)(q32q41),amp(2)(p15p22),amp(3)(p21),amp(12)(q15q22)
9	ish cgh dim(15)(q12q15)
10	ish cgh 46,XX
11	ish cgh 46,XX
12	ish cgh 46,XX

Таблица 4

Хромосомные aberrации в клетках эпителиальной ткани у больных интестинальным типом РЖ на фоне хронического гастрита

Пациент	Область биоптата	Результат CGH-анализа
1	Предлежащий эпителий	ish cgh dim(4)(q12q25),dim(5)q11.2q21, dim(6)(q21),dim(7)(q21),dim(8)(q12q21.2),dim(15)(q22), dim(18)(q21)
	Опухоль	ish cgh amp(20)(q22),dim(4)(q28),dim(5)(q21), dim(7)(q22)
2	Предлежащий эпителий	ish cgh 46,XY
	Опухоль	ish cgh amp(7)(q22q31),amp(13)(q31),dim(20)(p11.2p12)
3	Предлежащий эпителий	ish cgh dim(19)(p13.2),dim(19)(q13.1q13.3)
	Опухоль	ish cgh dim(19)(p13.1p13.2),dim(19)(q13.1q13.3)
4	Предлежащий эпителий	ish cgh 46,XY
	Опухоль	ish cgh amp(7)(p14p15),amp(7)(q31q35),dim(5)(p13p15.3), dim(5)(q22q23)
5	Предлежащий эпителий	ish cgh amp(1)(q25q31),amp(3)(p24p25), amp(5)(q14q34),amp(8)(p11.1p11.2),amp(12)(q15q24.3), dim(19)(q13.1q13.3)
	Опухоль	ish cgh amp(11)(q22q23),amp(19)(q13.1),amp(20)p(12p13),dim(15)(q26)
6	Предлежащий эпителий	ish cgh dim(4)(q12q21),dim(8)(q21q23),dim(17)(q12q22),dim(18)(pq),dim(20)(p11.2)
	Опухоль	ish cgh enh(12)(p11.2), enh(12)(q13), ish cgh dim(1)(p21), dim(1)(p31), dim(1)(q23), dim(4)(p13p16), dim(4)(q13), dim(4)(q22q34), dim(5)(p14p15.1), dim(5)(q12q13), dim(5)(q23), dim(6)(q14), dim(6)(q16), dim(7)(q11.2), dim(8)(q21.2q21.3), dim(11)(p12), dim(11)(p14), dim(13)(q21q31),dim(18)(pq), dim(20)(p11.2p12)
7	Предлежащий эпителий	ish cgh amp(20)(p12p13),dim(2)(p12p22),dim(2)(q21q35), dim(7)(p14),dim(15)(q15) dim(21) (q21)
	Опухоль	ish cgh dim(22)(q13)

Продолжение таблицы 4

8	Предлежащий эпителий	ish cgh 46,XY
	Опухоль	ish cgh amp(8)(q21.2),dim(1)(p21p31), dim(2)(p13),dim(2)(q32),dim(18)(p11.2), dim(18)(q11.2q12)
9	Предлежащий эпителий	ish cgh amp(21)(q21q22)
	Опухоль	ish cgh amp(3)(p24p25),amp(5)(p14),amp(5)(q32), amp(7)(p21p22)
10	Предлежащий эпителий	ish cgh dim(10)(q21),dim(18)(q12),dim(19)(p13.2), dim(19)(q13.2), dim(20)q12q13.1,dim(22)(q12)
	Опухоль	ish cgh amp(12)(q24.1), enh(20)(pq),dim(2)(q22q23),dim(4)(p13p16), dim(4)(q21q31.1),dim(18)(q12q21)

наиболее частыми хромосомными нарушениями были делеции 5q12-q23 (30 %), 18q11.2-q21 (30 %), а также амплификации 20p11.2-p13 (20 %). В единичных случаях были зарегистрированы трисомия по 20-й хромосоме и моносомия – по 18-й. Увеличение числа копий ДНК в 7q21-q35 и 8q21.2-q24 было выявлено в 20 % случаев. Далее по частоте встречаемости следовали делеции в 20p11.2-p12 и 19p13.1-p13.2, 19q13.1-q13.3 (10 %).

Было выявлено увеличение числа амплификаций и делеций в клетках опухоли по сравнению с очагами хронического воспаления – на 40 % и 20 % соответственно. Однако проведение парных сравнений числа aberrаций в образцах гастрита и опухоли от одних и тех же пациентов показало отсутствие статистически значимых различий.

Полученные в ходе настоящей работы результаты по наиболее часто встречающимся в опухолевой ткани желудка aberrациям согласуются с данными литературных источников. Так, в опухолевой ткани нами были выявлены амплификации в хромосомных регионах 8q21.2-q24, 7q21-q35 и 20p11.2-p13, а также делеции 5q12-q23 и 18q11.2-q21. Согласно литературным данным, эти нарушения часто регистрируются при РЖ и коррелируют с различными клинико-морфологическими параметрами опухоли [8, 11]. Таким образом, результаты проведенного исследования не показали наличия каких-либо специфических хромосомных нарушений, которые с высокой частотой детектировались бы в каждом типе исследованных тканей.

Вместе с тем следует отметить некоторые тенденции относительно определенных хромосомных aberrаций. Так, в ходе нашего исследования было отмечено снижение частоты встречаемости делеции 15q11.2-q26. Являясь наиболее частой aberrацией для тканей без морфологических изменений (6/9), по ходу развития патологического процесса в эпителиальной ткани желудка частота встречаемости

данной аномалии снижается: в тканях с дисплазией она встречалась в 2 из 9 случаев, в окружающих опухоль – в 2 из 10, а непосредственно в опухолевой ткани она детектирована в одном образце. Таким образом, делеция 15q11.2-q26 была характерна для образцов слизистой без дисплазии эпителия, тогда как в диспластических и опухолевых тканях данная aberrация обнаружена в единичных случаях. Выявленные отличия статистически незначимы, однако подобные ситуации были описаны в литературе для других локализаций. Так, делеция по 16q с высокой частотой выявляется на ранних стадиях развития рака молочной железы, тогда как при РЖ III–IV стадий этот тип aberrаций встречается с меньшей частотой или отсутствует [15]. И хотя в настоящее время в 15q11.2-q26 регионе не обнаружено генов, играющих важную роль в канцерогенезе желудка, полученные результаты заслуживают, на наш взгляд, внимания и дальнейшего изучения.

Амплификации 20p11.2-p13, 8q21.2-q24, а также трисомия по 20-й хромосоме, характерные для опухолевой ткани, не были выявлены в образцах слизистой желудка больных хроническим гастритом. Этот факт, возможно, объясняется тем, что aberrации по вышеперечисленным регионам возникают только на поздних стадиях неопластического процесса, проявляя отчетливую корреляцию с неблагоприятным прогнозом заболевания. Также следует отметить, что нарушения в данных регионах не являются специфичными для РЖ и выявлены при других неоплазиях.

В опухолевой ткани и в клетках слизистой с диспластическими изменениями эпителия примерно с одинаковой частотой были обнаружены амплификации 7q21-q35 (2/10 и 1/12, соответственно). В эпителии без дисплазии, а также в ткани, прилежащей к опухоли, данной aberrации детектировано не было. Ввиду невысокого процента встречаемости, амплификация 7q может быть случайным событием

ем, однако следует обратить внимание на то, что в регионе 7q22.1 выявлен ген MCM7, участвующий в репликации ДНК, и ген цинковых пальцев ZKSCAN1. Как было показано, данный хромосомный регион часто амплифицирован при неоплазиях пищевода и верхних отделов желудка, а экспрессия рассматриваемых генов обнаружена в тканях, непосредственно прилежащих к опухолевым, что может свидетельствовать о возможной роли данных генов в регуляции клеточного цикла [12].

Наиболее общим типом хромосомных нарушений в образцах опухоли и прилежащей ткани была делеция 18q11.2-q21. Указанная аберрация встретилась в трех образцах опухолевой и прилежащей к ней ткани слизистой. Однако в группе пациентов с хроническим гастритом данный тип хромосомного нарушения зафиксирован не был. Делеции в различных регионах 18-й хромосомы были выявлены в ходе предыдущих исследований неоплазий желудка интестинального типа, которые связаны с различными опухолевыми характеристиками, такими как глубина инвазии, опухолевая прогрессия, специфическая картина опухоли [12]. В 18q21.2 хромосомном регионе локализуется ген-супрессор колоректальной карциномы DCC (deleted in colorectal carcinoma). Данный ген кодирует трансмембранный протеин из семейства иммуноглобулинов, и его работа контролирует клеточный рост. Таким образом, потеря хромосомного региона, в котором локализован этот ген, может привести к развитию опухолевого процесса и в дальнейшем к миграции опухолевых клеток. Кроме того, в 18q21.3 локализован ген Bcl-2, являющийся ингибитором апоптоза, чья повышенная экспрессия значимо связана со снижением агрессивного роста опухоли и более благоприятным прогнозом заболевания [10]. Напротив, снижение активности данного гена приводит к усилению пролиферативной активности клеток, что для эпителиальной ткани желудка является одной из основных характеристик на всех стадиях развития неопластического процесса. Делеции 18q21.3 в диспластических тканях могут способствовать развитию процесса малигнизации и поддерживать трансформацию в клетках уже сформировавшейся опухоли.

Таким образом, в результате проведенного молекулярно-цитогенетического исследования в клетках слизистой оболочки желудка больных хроническим гастритом и РЖ не выявлено общих хромосомных аберраций. Вместе с тем наличие высокого уровня несбалансированных хромосомных нарушений на ранних стадиях патологического процесса в слизистой желудка заслуживает пристального внимания в качестве фактора, сопутствующего развитию злокачественных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маниатис Т., Фрэнч Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984. С. 265–266.
2. Писарева Л.Ф., Коломиец Л.А. Рак желудка в регионе Сибири и Дальнего Востока. Факторы риска. Томск: Изд-во СГТУ, 2001. 276 с.
3. Сельчук В.Ю., Никулин М.П. Рак желудка // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 26. С. 1441–1448.
4. Cesar A., Calmon M., Cury P. et al. Genetic alterations in benign lesions: chronic gastritis and gastric ulcer // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. P. 625–629.
5. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Society Lecture on Cancer Epidemiology and prevention // Cancer Rev. 1992. Vol. 52. P. 6735–6740.
6. Kallioniemi A., Kallioniemi O., Sudar D. et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetics analysis of solid tumor // Science. 1992. Vol. 258. P. 818–821.
7. Kim Y., Chang J., Lee S. et al. Progression from chronic atrophic gastritis to gastric cancer: tangle, toggle, tackle with Korea red ginseng // J. Clin. Biochem. Nutr. 2010. Vol. 46. P. 195–204.
8. Kong G., Oga A., Park C. et al. DNA sequence copy number aberrations associated with histological subtypes and DNA ploidy in gastric carcinoma // Jpn. J. Cancer Res. 2001. Vol. 92 (7). P. 740–747.
9. Koshima R., Vieth M., Borchard F. et al. Gastric-type well-differentiated adenocarcinomas and pyloric gland adenoma of the stomach // Gastric Cancer. 2006. Vol. 9. P. 177–184.
10. Lee H.-K., Lee H., Yang H.-K. et al. Prognostic significance of bcl-2 and p53 expression in gastric cancer // Int. J. Colorectal Dis. 2003. Vol. 18 (6). P. 518–525.
11. Noguchi T., Wirtz H.C., Michaelis S. et al. Chromosomal imbalances in gastric cancer. Correlation with histologic subtypes and tumor progression // Am. J. Clin. Pathol. 2001. Vol. 115 (6). P. 828–834.
12. Panani A., Roussos C. Non-random structural chromosomal changes in primary gastric cancer // Cancer Letters. 2005. Vol. 225. P. 291–295.
13. Parkin D., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55. P. 74–108.
14. Rooney D., Czepulkowski B. Human cytogenetics. A practical approach. Oxford University Press, 1992. 274 p.
15. Roylance R., Gornam P., Harris W. et al. Comparative genomic hybridization of breast tumors stratified by histological grade reveals new insights into biological progression of breast cancer // Cancer Res. 1999. Vol. 59. P. 1433–1436.
16. van Dekken H., Alers J., Riegman P. et al. Molecular Cytogenetic Evaluation of Gastric Cardia Adenocarcinoma and Precursor Lesions // Am. J. Pathol. 2001. Vol. 158. P. 1961–1967.
17. Weiss M., Snijders A., Kuipers E. et al. Determination of amplicon boundaries at 20q13.2 in tissue samples of human gastric adenocarcinomas by high-resolution microarray comparative genomic hybridization // J. Pathol. 2003. Vol. 200. P. 320–326.

Поступила 11.10.11