

при наибольших концентрациях используемого соединения (1 мг/мл FeC + 40 мкг/мл DOX). При этом различия между группой FeC+DOX были статистически значимы по сравнению со всеми остальными используемыми группами.

При исследовании выживаемости опухолевых клеток в тесте с трипановым синим было показано, что максимальное количество мертвых (некротических) клеток и минимальное количество живых клеток наблюдается в группе с добавлением наночастиц железа в соединении с доксорубицином (85-92% мертвых клеток от

общего числа клеток). В то же время общее число клеток (живые + мертвые) в остальных группах (DOX; FeC) незначительно отличалось от группы FeC+DOX, а количество мертвых клеток в этих группах было значительно меньше.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о том, что наночастицы в соединении с доксорубицином способны более эффективно тормозить рост опухолевых клеток карциномы Эрлиха, чем один доксорубицин. При этом механизм гибели опухолевых клеток, по-видимому, связан с некротической гибелью клеток.

## ЧАСТОТА МУТАЦИИ ГЕНА BRAF V600E(T1799A) ПРИ ПАПИЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

Е.Ю. БУРАВЛЕВА, Е.С. МАЛАХИНА, Е.А. ХРАПОВ, М.Л. ФИЛИПЕНКО

*ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск*

**Актуальность.** Рак щитовидной железы – наиболее частая опухоль эндокринной системы. В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли щитовидной железы составляют 1-3%. Наиболее распространенным морфологическим вариантом рака щитовидной железы является папиллярная карцинома, которая составляет 75% от всех случаев заболевания. Частота случайного выявления онкологических заболеваний щитовидной железы при лечении эутиреоидного узлового зоба составляет 0,4-6%, а частота опухолей при токсическом зобе 0,5-21,5%. Диагностика гиперпластических и опухолевых процессов в щитовидной железе затруднена. В начальных стадиях болезни ошибки диагностики составляют 50-100%, а при поступлении больных в клинику наблюдаются в 33,2-85% случаев. В связи с этим уделяется большое внимание различным молекулярным маркерам, характеризующим биологические свойства опухоли. Молекулярные дефекты, найденные в папиллярной карциноме, выявлены в генах, кодирующих рецептор тирозинкиназы (RET, NTRK1) и в двух внутриклеточных эффекторах: ГТФ-связанном белке RAS, серин-треониновой киназе BRAF. Соматическая мутация в гене BRAFV600E(T1799) расценивается как наиболее распространенный молеку-

лярный дефект при спорадической папиллярной карциноме (39-83%), характеризует более агрессивное течение заболевания (метастазирование, экстратиреоидную инвазию) и определяется уже на I стадии опухолевого процесса.

**Цель.** Разработка метода выявления с помощью «real-time» ПЦР и исследование частоты соматической мутации гена BRAFV600E(T1799A) при папиллярной карциноме щитовидной железы в Западно-Сибирском регионе России.

**Материал и методы.** Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили 103 аспирата из узловых образований щитовидных желез, полученные при ТАБ под контролем УЗИ. Соматическую мутацию BRAFV600E определяли методом двунаправленной аллельспецифичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени («real-time» ПЦР), ПДРФ-анализом (полиморфизм длины рестриционных фрагментов) продуктов полимеразной цепной реакции специфического участка гена BRAF с использованием подобранных праймеров и соответствующего фермента рестрикции. Результаты анализа верифицировали прямым секвенированием полученных фрагментов ПЦР.

**Результаты.** Всего обследовано 103 пациента, средний возраст 55±3 года. В группу сравнения включили 8 больных (7,8%) с установленным ци-

тологическим диагнозом папиллярная карцинома. Группу контроля составили 95 человек с прочими цитологическими вариантами (фолликулярная опухоль -20,4%, медуллярная карцинома –2%, АИТ – 9,7%, коллоидный зоб – 61,2%). Показано, что

метод выявления мутации BRAFV600E с помощью «real-time» ПЦР обладает высокой специфичностью и чувствительностью. Частота соматической мутации составила 50%, что соответствует аналогичным показателям для европейской популяции.

## АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К РАЗВИТИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАПАДНО-СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

А.С. ВАЙНЕР<sup>1</sup>, Н.А. ЗАРУБИНА<sup>2</sup>, Е.Н. ВОРОНИНА<sup>3</sup>, У.А. БОЯРСКИХ<sup>3</sup>,  
Т.В. СИНКИНА<sup>2</sup>, А.Ф. ЛАЗАРЕВ<sup>2</sup>, В.Д. ПЕТРОВА<sup>2</sup>, М.Л. ФИЛИПЕНКО<sup>3</sup>

*Новосибирский государственный университет<sup>1</sup>,*

*Алтайский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул<sup>2</sup>  
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск<sup>3</sup>*

**Актуальность.** Метаболизм фолатов является важным звеном клеточного метаболизма: производные фолиевой кислоты поставляют одноуглеродные фрагменты для таких жизненно важных процессов, как регенерация метионина, превращение уридинмонофосфата в тимидинмонофосфат, биосинтез пуриновых нуклеотидов, метилирование ДНК. Гены фолатного цикла могут быть рассмотрены в качестве генов-кандидатов развития онкологических заболеваний, поскольку недостаточное метилирование ДНК может приводить к инактивации протоонкогенов и нарушению хромосомной сегрегации, а подавление синтеза тимидилата – к ошибочной встройке dUMP и повреждению ДНК.

**Целью нашей работы** являлось изучение роли аллельных вариантов генов фолатного цикла C677T и A1298C гена MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы), A66G гена MTRR (редуктазы метионин-синтазы), G1258A гена MTHFD (метилентетрагидрофолатдегидрогеназы), T833C/844INS68 гена CBS (цистатинин-β-синтазы) и A2756G гена MTR (метионин-синтазы) в формировании предрасположенности к развитию рака молочной железы.

**Материал и методы.** Определение полиморфных вариантов генов MTHFD и CBS проводилось методом ПЦР-ПДРФ анализа, а генов MTHFR, MTRR и MTR - методом ПЦР в режиме реального времени с использованием

конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Группа женщин со sporadic формой рака молочной железы и контрольная группа были сформированы в рамках эпидемиологического исследования, проводимого Алтайским филиалом РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Алтайским краевым онкологическим диспансером. Все женщины принадлежали к европеоидной расе русской этнической группы и проживали на территории Алтайского края РФ. В экспериментальную выборку было включено 670 больных в возрасте от 45 лет (средний возраст – 56 ± 8 лет). Контрольная группа состояла из 480 женщин (средний возраст – 54 ± 13), случайно выбранных из списка доноров крови и не имеющих рака молочной железы.

**Результаты.** И в контрольной, и в экспериментальной группах распределение генотипов для всех исследуемых полиморфных локусов соответствовало распределению Харди-Вайнберга. Нами не было выявлено статистически значимых различий частоты встречаемости аллелей или генотипов полиморфных локусов исследуемых генов между контрольной группой и группой больных раком молочной железы.

**Выводы.** Полученные нами результаты могут говорить о том, что данные полиморфизмы не оказывают влияние на развитие рака молочной железы в Западно-Сибирском регионе России.