филактики и лечения осложнений учитывался характер нарушений в лимфатической системе, а также её транспортные, гомеостатические, детоксикационные, биотрансформационные функции и тесная связь с иммунной системой организма. Мы считаем, что применение лимфотропной методики у данной категории больных позволяет достигнуть лучших результатов лече-

ния, что проявляется положительной динамикой клинических и лабораторных показателей, формированием адекватной адаптационной реакции, улучшением течения послеоперационного периода, сокращением сроков лимфореи, уменьшением времени пребывания пациентки в стационаре.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ ГЕНОВ КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА RB1, CDKN2B, P14ARF В ТКАНЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

**Е.Н. ТОЛМАЧЁВА¹, О.В. ВАСИЛЬЕВА¹, И.Н. ЛЕБЕДЕВ¹, Н.В. ЧЕРДЫНЦЕВА²,
Е.М. СЛОНИМСКАЯ², В.М. ПЕРЕЛЬМУТЕР²**

*ГУ «НИИ медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН»
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»*

В последнее десятилетие установлено, что в многостадийном процессе образования опухолей нарушение функций клеточных генов может происходить не только в результате генетических мутаций (точечные мутации, делеции, амплификации), но и в результате эпигенетических изменений, в том числе локального гиперметилирования ДНК. В настоящее время ведется активное изучение характера метилирования промоторных и регуляторных областей ряда генов, которые играют важную роль в нарушении контроля за нормальным делением и пролиферацией клеток при спорадическом раке молочной железы (РМЖ). Разработаны методы идентификации гиперметилированных районов ДНК, позволяющие выявить дифференциальный статус метилирования CpG-островков в нормальных и опухолевых клетках. С их помощью были идентифицированы гены, инактивируемые в опухолях путем aberrантного метилирования ассоциированных с ними CpG-островков. Среди них обнаружены как новые гены, утрата функций которых оказалась существенной для развития опухолей, так и ранее известные гены, подавление экспрессии которых в опухолях уже было продемонстрировано ранее. Число генов, для которых обнаружен эпигенетический меха-

низм инактивации в опухолях, постоянно растет, что свидетельствует о широком распространении этого явления в процессе канцерогенеза. Выявление генов – потенциальных маркеров aberrантного метилирования кардинальным образом расширяет список генов, вовлеченных в канцерогенез, что, в свою очередь, обеспечивает новые возможности для молекулярных подходов к диагностике, мониторингу и прогнозированию течения заболевания. Целью настоящего исследования явилось изучение эпигенетических модификаций генов контроля клеточного цикла – RB1, CDKN2B и p14ARF в тканях молочной железы при развитии опухолевого процесса.

Материал и методы. Объектом исследования являлись образцы опухолевой ткани, полученные от 43 женщин со спорадическим РМЖ, при этом в 8 случаях в группе были доступны ткани молочной железы с фиброзно-кистозными изменениями (ФКИ), а также лимфатических узлов с метастазами. ДНК была выделена из тканей с использованием набора «GenElute™ Mammalian Genomic DNA» («Sigma», США). Бисульфитную модификацию ДНК осуществляли в течение 1 ч при 95°C. Модифицированную ДНК очищали с помощью набора «Wizard DNA Clean-up System» («Promega», США). Метилспе-

цифическую ПЦР проводили с использованием праймеров на промоторные регионы генов (Xing et al., 1999; Roncalli et al., 2002; Gonzalez-Gomez et al., 2003). Фрагменты ДНК фракционировали с помощью гель-электрофореза в 2,5% агарозном геле и визуализировали в проходящем свете с использованием системы анализа изображений «GelDoc» («Bio-Rad», США).

Результаты. Анализ статуса метилирования гена p14ARF в опухолевых тканях показал, что 26 из 43 образцов (61 %) имели как метилированный, так и неметилированный аллели. Еще в 4 случаях (9 %) наблюдали только метилированный аллель. В целом aberrантное метилирование гена было обнаружено в 70 % опухолей. При обследовании тканей с фиброзно-кистозными изменениями 7 из 8 исследуемых образцов (88 %) имели как метилированный, так и неметилированный аллели, а 1 образец (12 %) имел только метилированный аллель. В лимфоузлах с метастазами во всех 8 случаях были выявлены как метилированные, так и неметилированные аллели. У шести женщин ген p14ARF был метилирован во всех обследованных тканях, а в двух случаях только в тканях с ФКИ и в метастазах, поскольку ткани первичной опухоли исследованы не были. Частота метилирования гена CDKN2B в опухолях составила 7 % (3 из 43 исследуемых образцов, причём все они

имели как метилированный, так и неметилированный аллели). Aberrантного метилирования гена CDKN2B в тканях с фиброзно-кистозными изменениями и в лимфоузлах с метастазами выявлено не было. Метилирование RB1 также отсутствовало во всех обследованных образцах тканей.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте метилирования гена p14ARF в тканях молочной железы при развитии злокачественной опухоли. При этом метилирование выявляется не только в опухолевых клетках, но и в тканях с фиброзно-кистозными изменениями, а также в метастатических лимфоузлах. Ядерный белок p14 обладает способностью стабилизировать и активировать p53 – «хранитель генома», за счет инактивации белка MDM2, который вызывает деградацию p53. Aberrантное метилирование промотора p14ARF, приводящее к инактивации экспрессии гена, способно нарушить механизм регуляции функций p53 в клетке. Гиперметилирование промоторной области гена p14ARF обнаруживается также при раке пищевода (15 %) (Xing E. et al., 1999), легкого (8 %) (Zochbauer-Muller S. et al., 2001) и толстой кишки (28 %) (Esteller M., 2001). Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли метилирования гена p14ARF в развитии рака молочной железы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД С 2001 ПО 2004 Г.

**И.В. УДОВИЧЕНКО, А.В. ВАЖЕНИН, С.А. МАЛЬЦЕВА,
Л.П. КУКЛЕНКО, Т.В. КУКЛЕНКО, Д.Н. БУЛЫНСКИЙ**

*Челябинский областной онкологический диспансер – Уральская клиническая база
ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росздрава Проблемная
научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология и ангиология» ЮУНЦ РАМН*

Рост заболеваемости женского населения РМЖ отмечен во многих странах мира. За последние 20 лет более чем в 2 раза выросли уровни в США, Мали, Японии. В США, по крайней мере, до 1987 г. этот рост носил прогрессирующий характер. Если в начале столетия прирост заболеваемости составлял 1 %, то к концу указанного периода он уже был равен 32 % (Garfinkel L. et al.,

1994). В разные периоды времени отмечен рост заболеваемости женщин РМЖ в Европе (Ferttero J.M., Nater M.L., 1994), Италии (Patavino V.M. et al., 1995), Исландии (Waard F., 1978), Англии (Montoro A.F., 1990) и других странах.

Целью исследования явилось изучение заболеваемости РМЖ на территории Челябинской области.