

РАМН в рамках интеграционного проекта СО РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии рака молочной железы: разработка критериев риска, прогноза клинического течения и чувствительности к химиотерапии на основании выявления информативных маркеров опухоли и организма». По показаниям в предоперационном периоде больным проводилось по 2–4 курса неoadъювантной химиотерапии. Анализ профиля метилирования был выполнен с использованием метилочипа GoldenGate Cancer Panel I (Illumina, США), включающего 1505 CpG-динуклеотидов в 807 генах. Для формирования групп, сходных по профилю метилирования, был применен кластерный анализ. Для выявления дифференциально метилированных CpG-сайтов использовался t-критерий для независимых выборок с предварительной нормализацией данных. Дифференциально метилированные CpG-сайты классифицировали по биологическим функциям согласно базе данных Gene Ontology.

Результаты. При проведении кластерного анализа была выявлена группа образцов с высокой степенью сродства по профилю метилирования, в которой представленность тканей с доброкачественными пролиферативными процессами и метастазами была значимо выше, чем в остальной выборке ($p < 0,001$). В вышеу-

помянутую группу попали все ткани с доброкачественными пролиферативными процессами и метастазами (кроме одного), а также по одному образцу с РМЖ и условным контролем. Все остальные ткани с РМЖ и морфологически нормальным эпителием были распределены по всей выборке и показали относительно слабое сходство по профилю метилирования. При проведении анализа с использованием t-критерия был выявлен 261 CpG-сайт, уровень метилирования которых обуславливал четкое выделение кластера образцов с доброкачественными пролиферативными процессами и метастазами ($FDR < 0,01$). Дифференциальное метилирование в исследуемом кластере наблюдалось в группах генов, ответственных за чувствительность к эстрадиолу, регулирующих овуляцию, циклазную активность, транспорт через ионные каналы и др.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют высокое сродство образцов с доброкачественными пролиферативными процессами и метастазами по профилю метилирования ДНК, что, в свою очередь, может свидетельствовать о значительной роли и общности эпигенетических модификаций в раннем формировании клонов клеток с фенотипом доброкачественных пролиферативных процессов и метастазов.

КЛАСТОГЕННЫЙ И АНЕУГЕННЫЙ ЭФФЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ХОДЕ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. СМОЛЬНИКОВА¹, А.А. МЕЛЬНИКОВ², С.А. ВАСИЛЬЕВ³

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск¹,

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск²,

НИИ медицинской генетики СО РАМН, г. Томск³

Актуальность. Одним из перспективных направлений в лечении онкологических заболеваний является терапия быстрыми нейтронами. При этом актуальной остается проблема лучевых повреждений нормальных тканей. Одним из способов оценки степени такого повреждения является анализ цитогенетических нарушений

в лимфоцитах периферической крови онкологических больных.

Цель исследования – определение влияния нейтронной терапии на цитогенетические повреждения в здоровых тканях онкологических больных.

Материал и методы. В исследовании

использовали лимфоциты периферической крови 10 больных раком молочной железы и 4 больных с опухолями околоушной слюнной железы в ходе терапии быстрыми нейтронами с энергией 6,3 МэВ по заданным схемам лечения с разовой очаговой дозой (РОД) от 1,4 до 2,4 Гр. Для проведения анализа использовался наиболее перспективный в настоящее время подход – микроядерный тест в комбинации с флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с панцентромерными ДНК-зондами. Данный метод позволяет в рамках одного анализа оценивать как отставание ацентрических фрагментов (центромеро-негативные микроядра – MnC–), так и потерю целых хроматид/хромосом (центромеро-позитивные микроядра – MnC+) в лимфоцитах периферической крови человека. Схема проведения исследования позволила оценить анеугенные и кластогенные эффекты быстрых нейтронов как в рамках одной фракции воздействия, так и в ходе всего курса лечения.

Результаты. В рамках одной фракции была показана значимая зависимость частоты MnC– ($R=0,928$, $p<0,001$), и нуклеоплазматических мостов ($R=0,595$, $p=0,0247$), соответствующих дицентрическим хромосомам, от РОД. При оценке динамики хромосомных нарушений в ходе прохождения нейтронной терапии было обнаружено значимое повышение частоты MnC–

($R=0,91$, $p<0,001$), MnC+ ($R=0,90$, $p<0,001$) и нуклеоплазматических мостов ($R=0,90$, $p<0,001$) в зависимости от накопленной дозы.

Выводы. Показано, что кластогенные эффекты ионизирующего излучения (центромеро-негативные микроядра и нуклеоплазматические мосты) напрямую зависят как от дозы облучения в рамках одной фракции, так и от накопленной дозы в ходе всего курса нейтронной терапии. При этом анеугенные эффекты (центромеро-позитивные микроядра) зависели лишь от суммарной эффективной дозы, что позволяет предполагать повышение окислительного стресса и развитие воспалительного ответа в качестве не прямых механизмов, опосредующих воздействие ионизирующего излучения на нормальные ткани человека. Было показано, что как до облучения, так и после каждой фракции воздействия быстрыми нейтронами отношение MnC–/MnC+ составляло 1-1,5. Таким образом, воздействие быстрыми нейтронами одинаково влияет на уровень MnC– и MnC+ в лимфоцитах периферической крови онкологических больных. Обнаруженная зависимость фиксируемых параметров от РОД и СОД позволяет рассматривать микроядерный тест в качестве перспективного метода анализа степени генетических повреждений здоровых тканей в ходе нейтронной терапии.

ВЛИЯНИЕ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

А.С. СЕНИНА, И.Г. СОЛОВЬЕВА, Д.Н. ЕГОРОВ, В.С. КОЖЕВНИКОВ,
В.В. АБРАМОВ, Т.Я. АБРАМОВА

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск.

Актуальность. Рак желудка занимает второе место в мире в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Известно, что нервная система способна оказывать модулирующие влияние на канцерогенез. По мере развития нейроиммунологии появились данные о влиянии структурно-функциональной асимметрии полушарий головного мозга (ФМА) на формирование иммунного ответа при многих заболеваниях. Целью настоящего исследования являлось определение наличия сопряженности

параметров ФМА и иммунологических показателей у больных раком желудка.

Материал и методы. Обследованы 74 больных раком желудка в дооперационном периоде при госпитализации в онкологическое отделение № 2 МКБ № 1 г. Новосибирска. План обследования: 1) параметры ФМА (по 4 парным функциям с помощью опросного метода и функциональных проб); 2) определение иммунологических показателей в периферической крови: относительное содержание субпопуля-