

ПОКАЗАТЕЛИ СООТНОШЕНИЯ КОРТИЗОЛА/КОРТИЗОНА КАК ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

М.А. АВЕРКИН, Е.М. ФРАНЦИЯНЦ, Е.Ф. КОМАРОВА,
Д.А. ХАРАГЕЗО, М.М. САЛЬНИКОВА

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону

Актуальность: эндокринной системе принадлежит важная роль в возникновении и росте злокачественных опухолей и в формировании противоопухолевой резистентности.

Цель – выявить связь между показателями гормонов коры надпочечников и эффективностью лечения больных раком желудка после оперативного лечения.

Материал и методы. Показатели гормонального гомеостаза на этапах комплексного лечения исследовались у 90 больных раком желудка T₂₋₄N₀₋₂M₀₋₁, в возрасте от 42 до 69 лет.

Результаты: как показали результаты исследования, эффективное лечение сопровождалось нормализацией метаболизма кортикоидов на периферии. В случае неэффективного лечения поддержание физиологического уровня кортизола происходило за счет адаптивных реакций, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза. Динамика изменения коэффициента кортизола/кортизона, определяющего естественную трансформацию активного глюкокортикоида в депо-форму, на этапах исследования обеих групп носила фазный характер. Исходный коэффициент у всех больных через 3–6 месяцев

после хирургического лечения снизился до нормальной величины. На 2-м и 3-м этапах исследования у больных с неэффективным лечением соотношение кортизола/кортизона увеличилось соответственно в 1,4–1,5 раза по сравнению со здоровыми (p<0,01). Необходимо подчеркнуть, что повышение данного коэффициента отмечалось у 75% пациентов до появления признаков прогрессирования заболевания и при возникновении рецидива и метастазов отношение кортизона/кортизола оставалось стабильно высоким. У больных с эффективным лечением на указанных этапах наблюдения соотношение глюкокортикоидов колебалось в пределах нормы. При положительном результате лечения послеоперационных больных раком желудка отмечается нормализация соотношения кортизола и кортизона.

Выводы: определение величины соотношения кортизола к кортизону в суточной моче больных раком желудка после хирургического лечения можно использовать в качестве прогностического критерия эффективности лечения, что даст возможность своевременно проводить профилактику прогрессирования заболевания.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ В РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ФОНЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

А.М. АГЕЕВА, О.О. ГОНЧАРИК, С.А. МЕЖЕРИЦКИЙ, Н.В. ЛИТВЯКОВ

Северский биофизический научный центр ФМБА России

В настоящее время признаны несколько основных путей репарации, которые являются главными механизмами устранения повреждений, вызванных ионизирующим излучением:

1) гомологичная рекомбинация (homologous recombination – HR); 2) негомологичное присоединение концов (non-homologous end-joining – NHEJ); 3) эксцизионная репарация двух типов

(exzision repair – ER) base excision repair (BER) и nucleotide excision repair (NER) (http://www.cgal.icnet.uk/DNA_Repair_Genes.html). В настоящем исследовании мы оценили взаимосвязь полиморфизмов некоторых генов всех названных типов и путей системы репарации, с развитием ЗНО на фоне низкоинтенсивного облучения.

Материал и методы. 1300 исследованных индивидов были разделены на три группы: первую группу составили больные ЗНО работники основного производства Сибирского химического комбината (СХК), которые подвергались длительному воздействию внешнего γ -излучения с медианой дозы 76 мЗв (интерквартильный размах 20–350 мЗв); во вторую группу вошли больные ЗНО работники вспомогательных производств СХК и жители ЗАТО Северск, не подвергавшиеся воздействию γ -излучения. В третью – контрольную – группу вошли практически здоровые работники основного производства СХК, которые в процессе профессиональной деятельности подвергались воздействию низкоинтенсивного γ -излучения в дозе, аналогичной 1 группе. Все обследованные были прогенотипированы по 8 полиморфизмам генов репарации при помощи ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Гены гомологичной репарации (HR) и, в частности *BRCA1*, играют важную роль в развитии ЗНО независимо от фактора облучения с очень высокой пенетрантностью (от 20–90%). Было обнаружено, что специфичная мутация славян и евреев ашкенази 5382 *insC* практически в 15 раз чаще встречается у необлучённых и облучённых больных ЗНО по сравнению с группой контроля. Система негомологичной репарации NHEJ также взаимосвязана с риском развития ЗНО. Нами было показано, что мажорный аллель *Ex21+466A** гена негомологичной репарации *XRCC5* увеличивает риск ЗНО (примерно в 1,5 раза), но на фоне облучения этот эффект не проявляется. Дикий генотип полиморфизма *XRCC5 Ex21-238GG* rs2440 также ассоциирован с риском ЗНО, но в отличие от предыдущего полиморфизма его предрасполагающая роль не ассоциирована с

действием ИИ. Напротив, носительство минорного генотипа и аллеля этого гена более чем в 2 раза уменьшает риск развития ЗНО в условиях облучения, но защитный эффект не проявляется без воздействия γ -излучения. Установлены ассоциации 2 билатеральных полиморфизмов генов BER с риском возникновения ЗНО на фоне облучения. У облучённых больных ЗНО статистически значимо ($p=0,0304$) по сравнению со здоровыми работниками отмечается повышение частоты гомозигот по G аллелю 280 кодона гена *XRCC1 839G>A* (Arg280His) rs25489 системы BER. Наличие мажорного (G) аллеля в 280 кодоне гена *XRCC1* почти в 3 раза повышает риск развития ЗНО у лиц, работающих на предприятиях ядерной промышленности (OR (95% CI) -2,79(1,09-7,42)). Практически аналогичная ситуация с полиморфизмом другого гена BER - *hOGG1 977C>G* (Ser326Cys) rs1052133. Мажорный (CC) генотип по 326 кодону этого гена ассоциирован с повышенным риском ЗНО на фоне облучения, гетерозиготное состояние этого аллеля, наоборот, оказывает протективный эффект в отношении онкологических заболеваний. Но эти эффекты проявляются только в условиях облучения. В системе NER установлена ассоциация с повышенным риском ЗНО на фоне облучения полиморфизма гена *XPD1 2251A>C* (Lys751Gln) rs13181. У носителей мажорного генотипа по этому SNP более чем в 1,5 раза повышается риск развития ЗНО. Отношение шансов равно 1,79 с индивидуальной вариабельностью от 1,02 до 3,13.

Таким образом, установлена важная патогенетическая роль основных путей системы репарации: BER, NER, HR и NHEJ в защите организма человека от канцерогенного действия ИИ. Система эксцизионной репарации (BER и NER) оказалась чувствительной и специфичной к модифицирующему действию γ -излучения, в то время как системы гомологичной и негомологичной репарации связаны с канцерогенным риском как на фоне облучения, так и без него, что свидетельствует об их чрезвычайной важности в процессах канцерогенеза любой этиологии.