

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *CCR5* И *RANTES* В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ПРОМОТОРНЫХ РЕГИОНОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ

Н.В. ЛИТВЯКОВ<sup>1,2</sup>, Е.Ю. ГАРБУКОВ<sup>1</sup>, М.М. ЦЫГАНОВ<sup>2</sup>, М.К. МЕРЗЛЯКОВА<sup>2</sup>,  
М.В. ЗАВЬЯЛОВА<sup>1,3</sup>, В.М. ПЕРЕЛЬМУТЕР<sup>1,3</sup>, Е.М. СЛОНИМСКАЯ<sup>1,3</sup>,  
А.Н. СИЛКОВ<sup>4</sup>, Е.П. ГОРЕВА<sup>4</sup>, С.В. СЕННИКОВ<sup>4</sup>, В.А. КОЗЛОВ<sup>4</sup>,  
А.С. ЖОВМЕР<sup>4</sup>, О.В. ГОЛОВАНОВА<sup>5</sup>, В.И. КОНЕНКОВ<sup>5</sup>, А.В. ШЕВЧЕНКО<sup>5</sup>,  
М.Г. КОЛОМЕЙЧУК<sup>5</sup>, Н.В. ЧЕРДЫНЦЕВА<sup>1</sup>

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>*

*Томский государственный университет<sup>2</sup>*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск<sup>3</sup>*

*НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск<sup>4</sup>*

*НИИ экспериментальной и клинической лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск<sup>5</sup>*

Известно, что генетические полиморфизмы в промоторных областях генов, в том числе и хемокинов и их рецепторов, влияют на их транскрипцию. Такие полиморфизмы описаны для генов MCP 1, RANTES, CCR5, и SDF-1. В наших исследованиях мы, напротив, оценили взаимосвязь экспрессии CCR5 и RANTES с полиморфизмом промоторных регионов генов цитокинов, для которых известно участие в регуляции CCR5 и RANTES, таких как: *TNFA*, *IL10* и *IL4*, а также *IL1b*, *IL6* и *IL18*, для которых эта роль обсуждается.

**Материал и методы.** Обследовано 88 больных РМЖ T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>. Материалом для исследования служила периферическая кровь. Из лейкоцитов выделяли РНК «горячим фенольным методом» и ДНК методом фенол-хлороформенной экстракции с протеиназой К. Экспрессию генов *CCR5* и *RANTES* в лейкоцитах крови оценивали с помощью метода обратнo-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени. Экспрессию *CCR5* и *RANTES* выражали в процентах по отношению к конститутивно-экспрессируемому гену-реферу фермента *GAPDH* (glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase). При помощи ПДРФ-анализа был исследован однонуклеотидный полиморфизм промоторных регионов генов *IL4*, *IL6* и *IL10* в позициях -590 C→T, -174 G→C и -592 A→C соответственно. Генотипи-

рование *TNFA* было проведено в позициях -863 C→A, -308 G→A и *IL1β* в позициях -31C→T, -3954C→T их промоторных регионов. Участки промоторного региона генов амплифицировали с использованием пар специфических праймеров, затем продукты амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазами рестрикции. Детекцию двух полиморфных вариантов гена *IL18* проводили, используя аллель-специфическую ПЦР.

**Результаты.** Экспрессия CCR5 в лейкоцитах крови больных РМЖ до лечения ассоциирована с полиморфизмом промоторного региона гена *IL1b* -3954C/T rs1143634. У гетерозигот экспрессия CCR5 достоверно в 1,5 раза ниже, чем у гомозигот по мажорному CC аллелю (p=0,0153). Показана ассоциация с экспрессией CCR5 полиморфизма промоторного региона гена *IL10* -592C/A rs1800872. У гетерозигот экспрессия CCR5 достоверно в 1,5 раза ниже, чем у гомозигот по мажорному CC аллелю (p=0,0199), при этом редкий аллель A ассоциирован с низкой транскрипционной активностью *IL-10* и низкой экспрессией белка, и снижение экспрессии CCR5 у гетерозигот свидетельствует о роли *IL10* в up-регуляции экспрессии CCR5 в лейкоцитах крови больных РМЖ до лечения. В нашем случае редкие аллели полиморфного варианта промоторного региона гена *TNFA* -308G/A rs1800629 и -863 C/A rs1800630, которые уве-

личивают транскрипционную активность *TNF $\alpha$* , ассоциированы со сниженной экспрессией *RANTES* в лейкоцитах крови больных РМЖ до лечения. С другими полиморфизмами экспрессия *CCR5* и *RANTES* не ассоциирована. При исследовании полиморфизма гена рецептора *CCR5* установлено, что на уровне организма

больных РМЖ носительство гетерозиготного генотипа никак не влияет на экспрессию мРНК *CCR5* в лейкоцитах крови. В целом полученные данные указывают на новые взаимосвязи генов цитокинов и хемокинов в прогрессии рака молочной железы.

## ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ МЕТАХРОННЫЙ НЕСИСТЕМНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Н.В. ЛУБЕННИКОВА, Д.И. ГАНОВ**

*Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул  
Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, г. Барнаул*

В России высока распространённость рака предстательной железы (РПЖ), который занимает 4-е место среди всех злокачественных новообразований у мужчин и 3-е – в структуре смертности мужского населения старше 70 лет. Ежегодный прирост заболеваемости составляет 5,7%, смертности – 4,8%, а среди мужчин 40–49 лет показатель заболеваемости вырос за 10 лет более чем в три раза. По прогнозам, из тысячи сорокалетних мужчин в России на протяжении предстоящей жизни 10 рискуют заболеть раком предстательной железы и 7 – умереть от данного заболевания. В связи с ростом числа случаев рака простаты увеличивается выявление у данных пациентов и вторых опухолей.

**Цель работы** – изучить характерные особенности первично-множественных метакхронных злокачественных опухолей (ПМЗО) с поражением предстательной железы с учетом возрастных групп с максимальным уровнем проявления опухолей, временного интервала между ними.

**Материал и методы.** В исследование включены 171 пациент с двойными метакхронными несистемными ПМЗО, одна из которых – РПЖ.

**Результаты.** У больных с двойными метакхронными несистемными ПМЗО с поражением предстательной железы в 82,7% случаев заболевание выявлено в возрасте от 50 до 79 лет, с максимальным уровнем в 60–69 лет – 48,0%. Вторая опухоль в других органах у 81,3% больных диагностировалась в возрасте 60–79

лет. При этом уровень выявления в возрасте 60–69 лет и в 70–79 лет был примерно одинаков. Если злокачественное новообразование в предстательной железе было второй опухолью, то первая опухоль в других органах у 82,8% больных была в возрасте 50–79 лет, при этом её уровень в периоды 50–59 лет, 60–69 лет, 70–79 лет был примерно одинаковым. Вторая опухоль в предстательной железе диагностировалась у 72,0% больных в возрасте 60–79 лет. При этом её уровень в периоды 60–69 лет и 70–79 лет был одинаковым. Интервалы между установлением диагнозов у больных с двойными метакхронными несистемными ПМЗО с поражением предстательной железы, когда первая опухоль располагается в предстательной железе, в 78,7% были во временном промежутке от 0,5 до 7 лет, с максимальным уровнем от 0,5 до 3 лет – 40,0%. Интервалы между установлением диагнозов у больных с двойными метакхронными несистемными ПМЗО с поражением предстательной железы, когда вторая опухоль располагается в предстательной железе, в 64,0% были во временном промежутке от 0,5 до 5 лет, с максимальным уровнем от 0,5 до 3 лет – 40,0%.

**Выводы.** У больных с двойными метакхронными несистемными ПМЗО с поражением предстательной железы заболевание чаще выявляется в возрастной группе 60–69 лет, вторая опухоль выявляется чаще в интервале до 3 лет после первой.