

жизнеспособность и состояние здоровья населения. Для этого нами разрабатывается технология ДНК-диагностики геномной нестабильности в группах риска. В частности, дана характеристика состояния стабильного генома здоровых доноров РБ [14].

- 1 Medical Subject Headings, US National Library of Medicine, National Institute of Health, 15 May 2007 (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).
- 2 C. Mothersill, M. A. Kadhim, S. O'Reilly, D. Papworth, S. J. Marsden, C. B. Seymour, E. G. Wright Dose- and time-response relationships for lethal mutations and chromosomal instability induced by ionizing radiation in an immortalized human keratinocyte cell line // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2000. – V. 76, № 6. – P. 799-806.
- 3 I. E. Vorobtsova Irradiation of male rats increases the chromosomal sensitivity of progeny to genotoxic agents // *Mutagenesis.* – 2000. – Vol. 15, № 1. – P. 33-38.
- 4 N. I. Ryabokon, R. I. Goncharova Transgenerational accumulation of radiation damage in small mammals chronically exposed to Chernobyl fallout // *Radiat. Environ. Biophys.* – 2006. – V. 45, № 3. – P. 167-177.
- 5 M. Okada, A. Okabe, Y. Uchihori, H. Kitamura, E. Sekine, S. Ebisawa, M. Suzuki, R. Okayasu Single extreme low dose/low dose rate irradiation causes alteration in lifespan and genome instability in primary human cells // *Br. J. Cancer.* – 2007. – V. 96, № 11. – P. 1707-1710.
- 6 L. Hagmar, S. Bonassi, U. Stromberg, A. Brogger, L. Knudsen, H. Norppa, C. Reuterwall Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH) // *Cancer Res.* – 1998. – V. 58. – P. 4117-4121.
- 7 S. Bonassi, L. Hagmar, U. Strömberg, A. H. Montagud, H. Tinnerberg, A. Forni, P. Heikkilä, S. Wanders, P. Wilhardt, I. L. Hansteen, L. E. Knudsen, H. Norppa Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens. European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health // *Cancer Res.* – 2000. – V. 60, № 6. – P. 1619-1625.
- 8 A. Stewart, J. Webb, D. Hewitt. A survey of childhood malignancies // *Br. Med. J.* – 1958. – V. 1. – P. 1495-1508.
- 9 А. В. Аклеев, Ю. Е. Дуброва, О. Г. Площанская, О. С. Козионова Влияние хронического воздействия ионизирующего излучения на частоту возникновения мутаций в минисателлитных локусах ДНК лиц, проживающих в прибрежных селах реки Теча // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2007. – Т. 47, № 5. – С. 558-566.
- 10 С. Б. Мельнов Молекулярно-генетические и фенотипические эффекты антропогенных мутагенных воздействий у человека: Автореф. дис. док. биол. наук: 03.00.15. – Минск, 2004. – 45 с.
- 11 Е. И. Степанова, В. Ю. Вдовенко, Ж. А. Мишарина Постнатальные эффекты у детей, облученных в период внутриутробного развития, в результате аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2007. – Т. 47, № 5. – С. 523-529.
- 12 20 лет Чернобыльской катастрофы. Взгляд в будущее: Национальный доклад Украины. – Киев: Атика, 2006. – 232 с.
- 13 С. А. Зотова Роль радиационного фактора в формировании нервно-психических нарушений у детей, родившихся в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС и обоснование тактики диагностических и лечебно-профилактических мероприятий: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.19. – Москва, 2007. – 27 с.
- 14 Р. И. Гончарова, Н. В. Савина, М. П. Смаль, Т. Д. Кужир, А. Д. Политько, Т. М. Егорова, О. М. Хурс Анализ уровня aberrаций хромосом, эндогенных повреждений ДНК и чувствительности генома к окислительному стрессу в лимфоцитах человека // *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2008. – № 3. – С. 77-84.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА СИСТЕМЫ N-АЦЕТИЛИРОВАНИЯ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ С ЦЕЛЬЮ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

В.С. Фадеев¹, Е.В. Маркарова¹, Ж.М. Кожекбаева¹, О.А. Гра¹,
Т.В. Наседкина², И.В. Голденкова-Павлова¹

¹ - Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН (ИОГен РАН), Москва, Россия

² - Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия
irengold@vigg.ru

Частота заболеваемости той или иной патологией в разных популяциях различна, и это отличие связано не только с различными экологическими и социальными условиями, но также обусловлено генетическими различиями, приводящими к вариабельности в метаболических параметрах. Такие метаболические отличия зачастую могут быть обусловлены однонуклеотидными заменами (SNP) в колирующих последовательностях

генов, что приводит к модуляции функционирования белкового продукта: увеличению, снижению или полному отсутствию активности белка. Заболевание может развиваться в случае неблагоприятного сочетания полиморфных генов, вклад которых в развитие патологического процесса будет различным. Рак прямой кишки по распространенности и причине смертности населения занимает одно из первых мест среди злокачественных опухолей во многих экономически развитых странах. В связи с этим, актуальными являются исследования, посвященные поиску и идентификации генетических факторов риска этой патологии с целью разработки новых скрининговых программ профилактики и донозологической диагностики, а также индивидуального подбора лекарственных препаратов в клинике. Следует подчеркнуть, что для определения фенотип-специфичных генов заболевания, необходимо применять генетический анализ к различным клиническим группам больных, при этом клинический фенотип каждого пациента должен быть охарактеризован досконально. В связи с этим, разработка новых подходов в донозологической диагностики на основе анализа клинических, биохимических и генетических характеристик больных является важной медико-генетической задачей.

Для сравнительного изучения полиморфизма систем N-ацетилирования у пациентов с раком прямой кишки и здоровых индивидуумов московской выборки использовали метод гибридизации ДНК на биочипах. На основании результатов генотипирования образцов ДНК пациентов и здоровых индивидуумов была рассчитана частота аллелей и генотипов NAT2 в сравниваемых группах. Оцениваемые группы заметно отличаются только по частоте аллеля NAT2*4 (“быстрый” аллель) – частота аллеля NAT2*4 снижена в группе пациентов, однако различия не достигают порога статистической значимости. На рисунке 1 представлены данные попарного сравнения частот генотипов NAT2 в группах здоровых и пациентов с раком прямой кишки, сила ассоциаций оценена в значениях показателя соотношения шансов (OR).

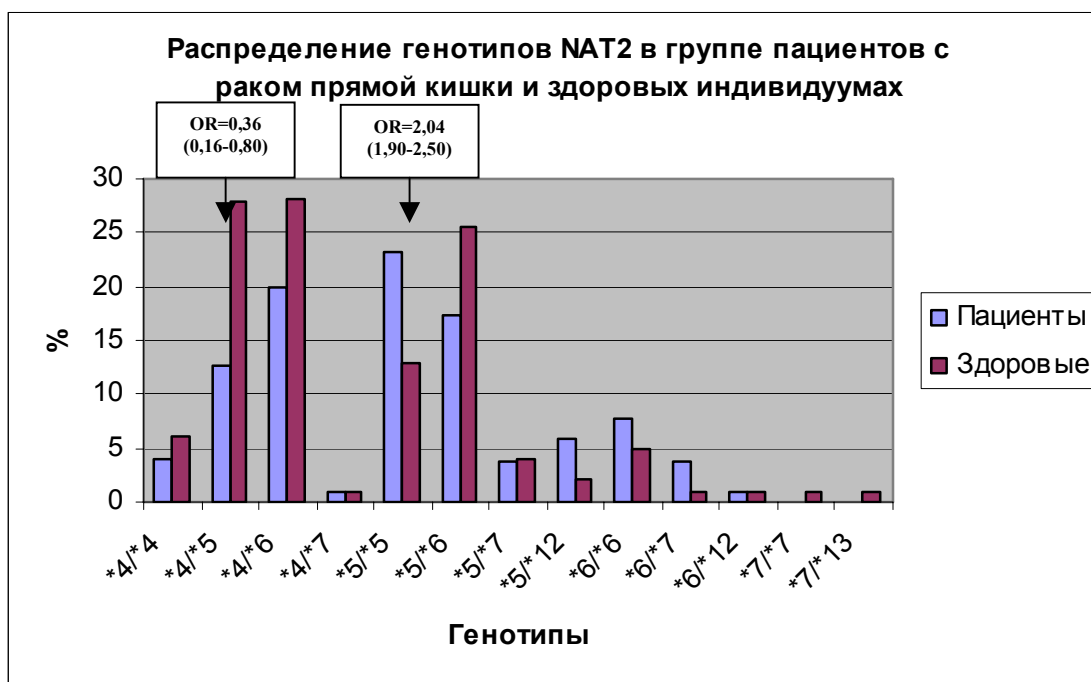


Рис. 1. Распределение частот генотипов NAT2 в сравниваемых группах.

При сравнении генотипов NAT2 были выявлены следующие закономерности: отмечена тенденция к повышению частоты генотипов NAT2*5/*5, NAT2*5/*12 и NAT2*6/*6 и снижение частоты генотипов NAT2*4/*5, NAT2*4/*6 и NAT2*5/*6 в группе пациентов по сравнению с контролем. При этом, достоверные отличия показаны только для генотипа

NAT2*5/*5 ($p < 0,06$) и NAT2*4/*5 ($p < 0,02$). Это означает, что индивидуумы, имеющие генотип NAT2*5/*5, могут быть включены в группу риска развития рака прямой кишки, тогда как индивидуумы, имеющие генотип NAT2*4/*5, могут проявлять низкую предрасположенность к данной патологии. Известно, что NAT2 полиморфизм имеет клинический интерес, поскольку генетические дефекты в ацетилировании могут выступать в качестве факторов риска возникновения целого ряда заболеваний, в том числе и онкологических. Следует подчеркнуть, что результаты генетического полиморфизма NAT2 у пациентов с раком прямой кишки и здоровых индивидуумов, полученные нами, позволяют предложить эти генетические маркеры для определения риска развития рака прямой кишки. Следует отметить, что большинство пациентов, имеющих гиперплазии, опухоли, кисты, полипы и метастазы в анамнезе, характеризуются генотипом NAT2*5/*5. Мы оценили силу ассоциации между генотипом NAT2*5/*5 и риском развития патологических изменений у пациентов с раком прямой кишки как показатель соотношения шансов. При этом группа пациентов с патологическими изменениями была разделена на пациентов, имеющих генотип NAT2*5/*5 и на пациентов, имеющих другие генотипы NAT2 (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с раком прямой кишки, имеющие генотип NAT2*5/*5 могут быть включены в группу риска более агрессивного прогрессирования опухолевого процесса (метастазирование), а также вероятного формирования нового опухолевого заболевания.

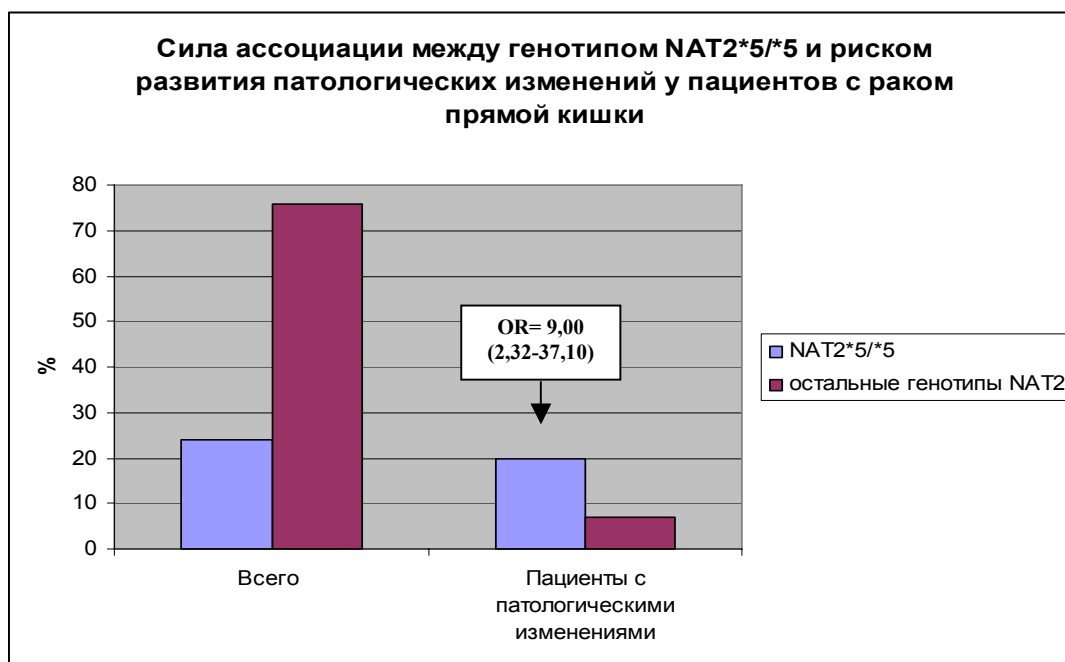


Рис. 2. Сила ассоциации между генотипом NAT2*5/*5 и риском развития патологических изменений (опухоли, полипы, кисты, гиперплазии и метастазы) для пациентов с раком прямой кишки.

На основании результатов анализа клинических характеристик пациентов с раком прямой кишки показано, что для создания баз данных могут быть использованы разработанные и апробированные нами критерии Индивидуальной информационной карты (ИИК), которые позволяют получать необходимую информацию для индивидуального описания пациента с раком прямой кишки. Выявлены особенности в распространении частот аллелей и генотипов гена NAT2 у практически здорового населения и пациентов с раком прямой кишки в московской выборке. Показано статистически достоверное преобладание у пациентов с раком прямой кишки группы генотипа NAT2*5/*5 по сравнению с контролем.