

Проведенное исследование не установило ассоциации полиморфных вариантов генов глутатион S-трансфераз M1, T1 и P1 с риском развития миомы матки, что может быть обусловлено как особенностью данной выборки, так и недостаточным объемом исследованных групп.

#### Литература

1. Arand M., Muhlbauer R., Hengstler J. et al. A multiplex polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathione S-transferase *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms // *Anal. Biochem.* 1996. V. 36. P. 184–186.

### ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ФЕРМЕНТЫ ГЛИКОЛИЗА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Кудрявцева<sup>1</sup>, А.В. Снежкина<sup>1</sup>, А.Ф. Садритдинова<sup>1</sup>, А.А. Дмитриев<sup>1</sup>, Н.В. Мельникова<sup>1</sup>, Е.Н. Славнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН, г. Москва

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена МЗ РФ, г. Москва

Канцерогенез характеризуется многочисленными генетическими и эпигенетическими нарушениями, которые приводят к активации или подавлению экспрессии многих генов, условно разделяемых на онкогены и гены-супрессоры опухолевого роста. Вследствие этого происходит нарушение различных метаболических и сигнальных путей, например энергетического обмена. Изучение экспрессии генов, кодирующих ферменты основных путей метаболизма, имеет важное практическое значение (новые онкомаркеры и мишени для таргетной терапии), а также вносит важный вклад в понимание фундаментальных механизмов канцерогенеза.

Рак молочной железы (РМЖ) является социально значимым заболеванием, основную группу риска составляют женщины в возрасте старше 40 лет. Ежегодно во всем мире регистрируется более 1,2 млн случаев рака молочной железы и более 500 тыс. человек умирает по причине этого заболевания.

Проведен биоинформатический анализ транскриптомных баз данных EST, Oncomine и TCGA – cancer genome project, содержащих информацию для нормальных и опухолевых тканей молочной железы. При этом были исключены данные, полученные из клеточных линий и из редких специфических опухолей (тубулярный, медуллярный и муцинозный рак молочной железы). Эти результаты позволили провести предварительную оценку содержания мРНК генов, кодирующих ферменты гликолиза, и выбрать 13 потенциальных онкоассоциированных генов: *HK1*, *HK2*, *HK3*, *ADPGK*, *GPI*, *PFKP*,

*ALDOA*, *GAPDH*, *PGK1*, *PGAM1*, *BPGM*, *ENO1* и *PKM2*. С помощью метода ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) проведена количественная оценка экспрессии генов, кодирующих ферменты гликолиза в 30 образцах тканей рака молочной железы. Для генов *HK1*, *HK2* и *HK3*, кодирующих ферменты первой основной стадии гликолиза (расщепление глюкозы до глюкозо-6-фосфата), выявлены частые изменения относительного уровня мРНК, значительное повышение регистрировалось в большинстве образцов РМЖ. Показана дерегуляция экспрессии генов *ALDOA*, *PFKP* и *PKM2* – наблюдались как случаи повышения, так и снижения уровня мРНК. Выявлено сохранение экспрессии генов *ADPGK*, *PGK1*, *PGAM1*, *GAPDH*, *GPI*, *BPGM* и *ENO1* в более чем 50% исследуемых образцов.

Таким образом, при раке молочной железы происходит частое и значительное нарушение экспрессии генов, кодирующих одни из ключевых ферментов гликолиза (гексокиназы 1, 2 и 3). Полученные результаты о нарушении экспрессии генов *PFKP* и *PKM2* согласуются с данными литературы для других типов рака, что свидетельствует об их вовлеченности в канцерогенез.

*Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации МК-5666.2013.4 и грантом программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология». Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Геном» ИМБ РАН.*

### ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ $\alpha$ У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛЬТОМ

С.Н. Миланова

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород

#### Введение

Инсульт является одной из самых распространенных причин смертности и инвалидизации взрослого населения во всем мире. На сегодняшний день этиология и механизмы протекания инсульта активно изучаются. Инсульт является мультифакторным заболеванием, в развитие которого вовлечены генетическая предрасположенность и внешнесредовые

факторы. Установлено, что с такими факторами, как высокое артериальное давление, курение, неправильное питание, ожирение и отсутствие физических нагрузок, связано 80% всех случаев возникновения инсульта. Тем не менее эти и традиционно называемые в качестве причин развития инсульта факторы не отражают в полной степени истинной картины, обуславливающей риск возникновения данного заболевания.

Целью исследования явилось изучение распределения генетических вариантов фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $-308G/A$  *TNF $\alpha$* ) у больных с инсультом.

#### Материал и методы

Были обследованы 144 больных (мужчин 64,3%, женщин 35,7%) в возрасте от 45 до 76 лет с установленным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения на фоне гипертонической болезни». Все пациенты находились на стационарном лечении в неврологическом отделении Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа (г. Белгород). Средний возраст, участвующих в исследовании, 60,2 года. Пациенты были обследованы и диагноз «инсульт» подтверждался при помощи магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографией головного мозга. Контрольную группу составили больные с артериальной гипертонией без инсульта (115 человек).

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов венозной крови обследованных индивидов методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ всех локусов проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов. Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми популяционно-генетическими методами.

#### Результаты и обсуждение

Исследование полиморфизма локуса  $-308G/A$  *TNF $\alpha$*  выявило, что среди больных с инсультом наиболее часто встречался гомозиготный генотип GG (83,34%). Вторым по распространенности был гетерозиготный генотип AG (15,97%), на долю гомози-

готного генотипа AA приходилось 0,69%. При этом частота аллеля  $-308G$  *TNF $\alpha$*  составила 0,91, а аллеля  $-308A$  *TNF $\alpha$*  0,09.

Сравнительный анализ полученных данных с контрольной группой (GG – 64,35%; AG – 33,91%; AA – 1,74%; A – 0,19%; G – 0,81%) показал, что частоты гетерозигот (AG) и гомозигот (AA) у больных инсультом были практически в 2 раза ниже, чем в группе контроля, однако статистически значимой разницы в распределении частот генотипов и аллелей не выявлено (таблица).

**Распределение генотипов, наблюдаемой  $H_0$  и ожидаемой  $H_E$  гетерозиготности, индекса фиксации  $D$  полиморфного маркера гена фактора некроза опухоли ( $-308 G/A$  *TNF $\alpha$* ) среди больных с инсультом и в контрольной группе**

Показатель	Больные (144 человека)	Контрольная группа (115 человек)
$N_0$ ( $N_E$ ) для локуса:		
–308GG	120 (120,09)	74 (64,35)
–308GA	23 (22,83)	39 (33,91)
–308AA	1 (1,09)	2 (1,74)
$\chi^2_{(HWE)}$	0,01	1,54
$p$	>0,05	>0,05
$H_0$ ( $H_E$ )	0,1597 (0,1585)	0,3391 (0,3040)
$D = (H_0 - H_E)/H_E$	+0,0075	+0,1155
$t$	0,03	0,6

Примечание.  $N_0$  ( $N_E$ ) – наблюдаемое (ожидаемое) число число генотипов;  $t$  – критерий Стьюдента.

Таким образом, можно заключить, что генетический полиморфизм  $-308G/A$  *TNF $\alpha$*  не ассоциирован с развитием инсульта у больных, страдающих гипертонической болезнью.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЛОКУСОВ $-1586C>T$ *MMP-2* И $-1612 5A/6A$ *MMP-3* У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛЬТОМ

М.И. Москаленко, О.А. Ефремова

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород

Ишемический инсульт представляет собой сложное мультифакторное заболевание со значительным влиянием генетических факторов. Вклад в патофизиологию данного заболевания вносят нарушения систем коагуляции, клеточной адгезии, липидного обмена и регуляции кровяного давления. Известно, что предикторами развития инсульта являются гипертония, курение, сахарный диабет, избыточная масса тела, однако эти факторы не в полной мере учитывают риск возникновения инсульта. Исследования последних лет показали, что несомненную роль в развитии инсульта играют матриксные металлопротеиназы (ММП). Эти молекулы отвечают за протектическое расщепление компонентов внеклеточного матрикса (КВМ), в том числе в центральной нервной системе [1]. Доказано, что ММП участвуют в регуляции функций клеток мозга и играют ключевую роль в реализации нейрональной пластичности, поэтому дисрегуляция их деятельности ведет к неконтролируемой деградации КВМ, нарушению нейрогенеза и формированию миелина, а также нейровоспалительным и нейротоксичным

эффектам [2]. Исследовательская группа А.С. Palei установила, что увеличение активности матриксной металлопротеиназы-2 (*MMP-2*) способствует эндотелиальной дисфункции; также эта протеаза коррелирует с высокой частотой кровоизлияний [3]. Матриксная металлопротеиназа-3 (*MMP-3*), как показано в работах J.P. Veilby, является важным фактором артериального ремоделирования, способствующего развитию гипертонии [4].

На сегодняшний день влияние полиморфизма генов ММП на восприимчивость к острым нарушениям мозгового кровообращения остается спорным, с противоречивыми данными в различных опубликованных исследованиях, поэтому целью данной работы является изучение полиморфизма локусов *MMP-2*  $-1586C>T$  (rs243865) и *MMP-3*  $-1612 5A/6A$  (rs3025058) в группах с инсультом и гипертонической болезнью (ГБ). Исследуемый SNP-полиморфизм локуса *MMP-2* находится в положении 1586 промоторной части (ген локализован в длинном плече хромосомы 16), а SNP-полиморфизм локуса *MMP-3* – в положении 1612