

карциномы высоким метастатическим потенциалом и неблагоприятным прогнозом, концентрация DJ-1 в крови была выше. Отличие концентрации DJ-1 в сыворотке крови у больных в зависимости от гистологического типа опухоли связано с различной интенсивностью экспрессии белка в опухолевой ткани. Дифференциальная информативность предоперационной оценки уровня DJ-1 в крови до операции в отношении выявления форм рака тела матки с высокой степенью злокачественности дополняет диагностические возможности биопсии эндометрия до начала специализированного лечения и позволяет рационально определить тактику хирургического вмешательства до получения окончательного заключения о гистологическом типе опухоли.

#### Выводы

1. Для дифференциальной диагностики эндометриального и неэндометриального типов рака тела матки

информативным является измерение в сыворотке крови концентрации белковой дегликазы DJ-1.

2. У больных при превышении концентрации DJ-1 в крови выше 852 пг/мл риск выявления редкой формы рака тела матки с высоким злокачественным потенциалом повышен, что требует проведения оперативного лечения в специализированных центрах силами мультидисциплинарной команды квалифицированных онкогинекологов и морфологов для выработки правильной хирургической тактики.

#### Литература

1. Braun M. M. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer / M.M. Braun, E.A. Overbeek-Wager, R.J. Grumbo // *Am. Fam. Physician.* 2016; 93: 468–474.
2. DJ-1 is a new prognostic marker and predicts chemotherapy efficacy in colorectal cancer / W. Wang, H. Wang, L. Xiang [et al.] // *Oncol. Rep.* 2020; 44: 77–90. doi: 10.3892/or.2020.7593.
3. DJ-1 is a reliable serum biomarker for dis-

criminating high-risk endometrial cancer / A. Di Cello, M. Di Sanzo, F.M. Perrone [et al.] // *Tumor Biol.* 2017; 39(6): 1010428317705746. doi: 10.1177/1010428317705746.

4. Failure to recognize preoperatively high-risk endometrial carcinoma is associated with a poor outcome / A. Di Cello, E. Rania, V. Zuccala [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 194: 153–160. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.004.

5. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients / K. Abbink, P.L. Zusterzeel, A.J. Geurts-Moespot [et al.] // *Tumor Biol.* 2018; 40(2): 1010428318757103. doi: 10.1177/1010428318757103.

6. Improved preoperative risk stratification with CA-125 in low-grade endometrial cancer: A multicenter prospective cohort study / C. Reijnen, N.C. Visser, J.C. Kasius [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* 2019; 30: e70. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e70.

7. The clinical significance of DJ-1 and HE4 in patients with endometrial cancer / M. Benati, M. Montagnana, E. Danese [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* 2018; 32: e22223. doi: 10.1002/jcla.22223

8. Time interval between endometrial biopsy and surgical staging for type I endometrial cancer: association between tumor characteristics and survival outcome / K. Matsuo, N.R. Opper, M.A. Ciccone [et al.] // *Obstet Gynecol.* 2015; 125: 424–433. doi: 10.1097/AOG.0000000000000636.

Р.Д. Аль-Нсоур, Н.А. Петрусенко, В.В. Олексеев,  
А.Ю. Максимов, О.Н. Статешный

## ВАРИАЦИЯ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК (14 ОНКОАССОЦИИРОВАННЫХ ГЕНОВ) ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.03

УДК 616-006.04

Целью работы было изучение относительной копиинности 14 онкоассоциированных генов (*APC, AURCA, CCND1, GKN1, PIK3CA, NKX2-1, ERBB2, SOX2, EGFR1, BRCA1, BRCA2, TP63, CDKN2A, MDM2*) в образцах опухолевой ткани легкого как потенциальных онкомаркеров рака легкого. Статистически значимые события изменения CNV ( $p < 0,05$ ) были зафиксированы нами для генов *CCND1, GKN1, PIK3CA, EGFR1, SOX2, BRCA2, TP63, MDM2* в образцах плоскоклеточного рака и *NKX2-1* в образцах аденокарциномы легкого. Таким образом, эти гены могут быть использованы в качестве дифференцирующих и диагностических биомаркеров при НМРЛ.

**Ключевые слова:** рак легкого, относительная копиинность генов, плоскоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, биомаркеры.

The aim of our work was to study the relative number of copies of 14 onco-associated genes: *APC, AURCA, CCND1, GKN1, PIK3CA, NKX2-1, ERBB2, SOX2, EGFR1, BRCA1, BRCA2, TP63, CDKN2A, MDM2*, in lung tissue samples as tumor markers of lung cancer. The study included 72 patients with Slavic and Crimean Tatar (Crimean) population, aged 46–78 (median 64) years with a diagnosis of lung cancer T1–1aNO–2M0–1 (stage I–IV). The relative copy number of genetic loci was assessed by the RT-qPCR method. In our study, statistically significant CNV change events ( $p < 0,05$ ) were recorded for the *CCND1, GKN1, PIK3CA, EGFR1, SOX2, BRCA2, TP63, MDM2* genes in squamous cell carcinoma samples and *NKX2-1* in lung adenocarcinoma samples. Thus, these genes can be used as differentiating and diagnostic biomarkers in NSCLC.

**Keywords:** lung cancer, copy number variations, squamous cell lung cancer, lung adenocarcinoma, biomarkers.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»: **Аль-НСОУР Рашед Д.** – аспирант кафедры онкологии, xitrlis@mail.ru, **ОЛЕКСЕЕВ Виктор Валентинович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой;

ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону: **ПЕТРУСЕНКО Наталья Александровна** – м.н.с., **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., проф., зам. ген. директора, **СТАТЕШНЫЙ Олег Николаевич** – врач-онколог.

**Введение.** Рак легкого связан с плохим прогнозом и является ведущей причиной смертности от рака [4]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85% всех видов рака легкого, 15–30% из которых – плоскоклеточный рак легкого, 54% – аденокарцинома легкого [16]. Несмотря на исследование различных вариантов лечения, у пациентов с диагнозом НМРЛ (все стадии) смертность составляет более

50% в течение 1 года, а общая 5-летняя выживаемость составляет менее 18% [20].

Молекулярной основой рака легкого является постепенное накопление генетических и эпигенетических изменений в ядре клетки. Эти изменения приводят к ослаблению структуры ДНК и ее большей восприимчивости к последующим мутациям. Из-за опухолевого процесса в клетках наруша-

ются механизмы, контролирующие их деление и расположение. Это вызвано нарушениями в регуляции клеточного цикла (мутации протоонкогенов и генов-супрессоров) и нарушениями в процессах репарации поврежденной ДНК. Дальнейшие изменения, такие как повышенная экспрессия факторов роста, устойчивый ангиогенез, уклонение от апоптоза (мутации антиапоптотических и проапоптотических генов), безграничный репликативный потенциал, инвазия в ткани и метастазирование, влияют на прогрессирование опухоли [14].

Среди других изменений рак легкого характеризуется геномной нестабильностью, приводящей к высокой частоте соматических мутаций и обширным геномным изменениям в отдельных геномах [9]. Изменение числа копий (англ. copy number variations, CNV) обозначает изменение геномной ДНК, характеризующееся изменением порядковых номеров ДНК в нормальном (диплоидном) геноме. Эти изменения ДНК могут влиять на отдельные гены, хромосомные области или целые хромосомы. Было показано, что CNV связаны с раком легкого, а также с рядом других злокачественных заболеваний [7]. Как правило, при раке уменьшение или увеличение количества копий ДНК может влиять на гены-супрессоры опухоли и онкогены соответственно. CNV играют важную роль в этиологии заболевания. Понимание связи CNV с заболеваниями поможет раннему выявлению и прогнозированию исхода этих заболеваний, а также определит наиболее эффективные стратегии лечения пациентов.

**Цель исследования** - изучение копийности 14 онкоассоциированных ге-

нов *APC*, *AURCA*, *CCND1*, *GKN1*, *PIK3CA*, *NKX2-1*, *ERBB2*, *SOX2*, *EGFR1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP63*, *CDKN2A*, *MDM2* в опухолевой ткани легкого относительно условно здоровой ткани как потенциальных онкомаркеров рака легкого.

**Материалы и методы исследования.** Исследование включало 72 больных европеоидного типа, проживающих в Республике Крым, в возрасте 46-78 лет (медиана 64), с диагнозом рак легкого T1-1aN0-2M0-1 (стадия I-IV), проходивших плановое лечение в Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» в 2015-2020 гг. (табл. 1). Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на обработку персональных данных и передачу сведений, составляющих врачебную тайну, а также на передачу биологического материала. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Экстракцию тотальной ДНК из парафиновых блоков опухолевой и условно здоровой ткани (тканевые образцы, фиксированные в 10%-м забуференном формалине) проводили набором «ДНК-сорб-В» (AmpliSens) [3]. Оценку относительной копийности 14 генетических локусов (*APC*, *AURCA*, *CCND1*, *GKN1*, *PIK3CA*, *NKX2-1*, *ERBB2*, *SOX2*, *EGFR1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP63*, *CDKN2A*, *MDM2*) проводили методом RT-qPCR. Каждые 25 мкл ПЦР-смеси содержали 10 нг геномной ДНК, 0,2 mM dNTP's, по 600 нМ прямого и обратного праймеров, 2,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1x-ПЦР-

буфер, 0,05 u/μl ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* («Синтол», Россия). В качестве красителя использовали EvaGreen («Biotium», США). Амплификацию каждой из проб осуществляли в трех повторностях с использованием термоциклера CFX96 («Bio-Rad», США) по следующей программе: 95 °C 3 мин и 40 циклов при 95°C 10 с, 60 °C 30 с (чтение оптического сигнала FAM для красителя EvaGreen) и 72°C 15 с. Анализ первичных данных RT-qPCR проводили с помощью программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager (ver. 2.1) [2]. В качестве референсных использовали генетические локусы *GAPDH*, *B2M*. Последовательности праймеров для всех генетических локусов были разработаны с использованием базы NCBI GenBank в программе Primer-BLAST (табл. 2).

Относительную копийность генетического локуса (RCQ) рассчитывали по формуле 2-ΔCt. Дозу исследованного локуса считали равной диплоидному набору (2n), если отношение RCQ опухоль/норма ~1. Если отношение RCQ опухоль/норма было > 1,5 или < 0,5, дозу локуса считали увеличенной (>3n) или уменьшенной (<1n), соответственно. Статистический анализ и оценку достоверности различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни, критерия хи-квадрат, ОШ с указанием доверительного интервала (ДИ 95%) с верхней и нижней границей, в программе Statistica v.10. Результаты анализа считали статистически значимыми для критерия Манна-Уитни и хи-квадрата при значении p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** Результаты, полученные в настоящем исследовании, проиллюстрированы в табл. 3 и на рисунке.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп больных раком легкого

Характеристика	Переменные	Аденокарцинома легкого (n=30), абс.(%)	Плоскоклеточный рак легкого (n=42), абс.(%)
Возраст пациентов, лет	<50	3 (10)	3 (7,1)
	51-60	4 (13,3)	12 (28,6)
	61-70	16 (53,3)	23 (54,8)
	>70	7 (23,3)	4 (9,5)
Пол	мужчины	19 (63,3)	33 (78,6)
	женщины	11 (36,7)	9 (21,4)
TNM	T1-1aN0-2M0	4 (13,3)	3 (7,1)
	T2-2bN0-2M1	18 (63,3)	34 (81)
	T3N0-2M0	5 (16,7)	4 (9,5)
	T4N0-2M0	2 (6,7)	1 (2,4)
Степень дифференцировки опухоли	G1	2 (6,7)	2 (4,8)
	G2	18 (60)	26 (61,9)
	G3	10 (33,3)	14 (33,3)

Таблица 2

## Панель праймеров для определения относительной копияности генов

№	Ген	Хромосомная локализация	F (прямой)	R (обратный)
1	<i>APC</i>	5q22	ATCCCCGGGGCAGTAAAGAG	TGCCTCTCTTGTTCATCAGGC
2	<i>AURCA</i>	20q13.2	TGAAATTGGTTCGCCCTCTGG	CTGAGCTGATGCTCCACTCC
3	<i>CCND1</i>	11q13.3	GGTGAACAAGCTCAAGTGGAAAC	CCGGCCAGGGTCACCTAA
4	<i>GKN1</i>	2p13.3	CAACAATGCTGGAAGTGGGC	CAGGAGTCCCATCCGTTGTT
5	<i>PIK3CA</i>	3q26.3	GCTTGGGAGGATGCCCAAT	GCTGTGGAATGCGTCTGGA
6	<i>NKX2-1</i>	14q13.3	ACCAAGCGCATCCAATCTCA	CCCTAGCGTGGAAAACCCAT
7	<i>ERBB2</i>	7p11.2	CAAGGACCACTCTTCTGCGT	CTTGAATGGCAACGCTCCTC
8	<i>SOX2</i>	17q12	TTTGTTCGGAGACGGAGAAGC	CCGGGCAGCGTGTACTTAT
9	<i>EGFR1</i>	3q26.3-q27	GCCAAGTAAGGGCGTGTCT	GGCCGAAGAACGAAACGTC
10	<i>BRCA1</i>	17q21.31	GTAGCCCCTTGTTTCCGTG	CCCTTTCGGGACTCTACT
11	<i>BRCA2</i>	13q13.1	TGCATCCCTGTGTAAGTGCAT	ACGTAAGGGTTTTAGCAAGC
12	<i>TP63</i>	3q28	GCACAAGGTTGATGTAAAGTGGC	GGGATGCCTTTGTAGCTCTTG
13	<i>CDKN2A</i>	9p21.3	GCCACATTCGCTAAGTGCTC	CAAATCCTCTGGAGGGACCG
14	<i>MDM2</i>	12q15	TCTTTGGGACCCATCTACCCT	AGAATGCTTTAGTCCACCTAACCTT
15	<i>GAPDH</i>		GCTGAACGGGAAGCTCACT	GCAGGTTTTTCTAGACGGCAG
16	<i>B2M</i>		TGAGTGCTGTCTCCATGTTGA	ATTCTCTGCTCCCCACCTCT

В нашем исследовании отмечены как увеличение относительной копияности, так и потери для генов в опухолевых тканях легкого относительно условно здоровых. Так, для аденокарциномы легкого наблюдали статистически значимые увеличения дозы генов: *NKX2-1* ( $p=0,049$ ), *SOX2* ( $p=0,041$ ), *BRCA1* ( $p=0,032$ ), и потери для гена *TP63* ( $p=0,043$ ). При плоскоклеточном раке легкого отмечена амплификация генетических локусов: *CCND1* ( $p=0,007$ ), *PIK3CA* ( $p=0,005$ ), *NKX2-1* ( $p=0,006$ ), *ERBB2* ( $p=0,045$ ), *SOX2* ( $p=0,039$ ), *TP63* ( $p=0,005$ ) (табл. 3, рисунок).

Согласно полученным данным, для плоскоклеточного рака характерно значимое повышение относительной копияности для генов *CCND1*, *GKN1*, *PIK3CA*, *EGFR1*, *SOX2*, *BRCA2*, *TP63*, *MDM2*, встречающееся соответственно в 5,2; 5,0; 7,2; 3,4; 13,1; 4,8; 4,2; 4,8 раза чаще, чем при аденокарциноме. А для аденокарциномы легкого характерное повышение относительной копияности гена *NKX2-1* в 3,3 раза чаще, чем при плоскоклеточном раке (табл. 4).

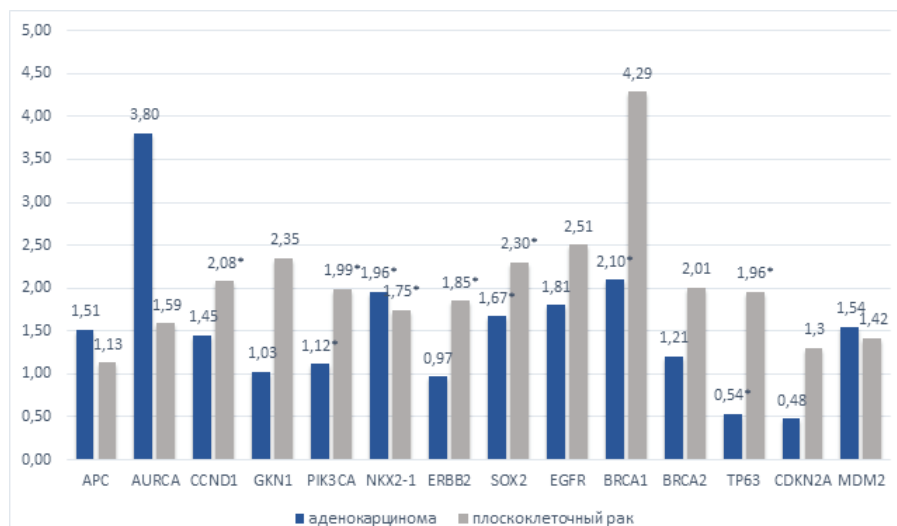
Гены *PIK3CA*, *SOX2* и *TP63*, расположенные в хромосомной области 3q, в настоящей работе амплифицировались чаще при плоскоклеточном раке, чем при аденокарциноме легкого. Известно, что наиболее значи-

Таблица 3  
Частота амплификаций и потерь генов в группе больных немелкоклеточным раком легкого

Ген	Аденокарцинома (n=30)		Плоскоклеточный рак (n=42)	
	RCQ>1,5 абс. (%)	RCQ<0,5 абс. (%)	RCQ>1,5 абс. (%)	RCQ<0,5 абс. (%)
<i>APC</i>	12 (40)	3 (10)	10 (23,8)	2 (4,8)
<i>AURCA</i>	15 (50)	6 (20)	13 (31)	4 (9,5)
<i>CCND1</i>	9 (30)	3 (10)	29 (69)	0
<i>GKN1</i>	3 (10)	6 (20)	15 (35,7)	4 (9,5)
<i>PIK3CA</i>	6 (20)	3 (10)	27 (64,3)	4 (9,5)
<i>NKX2-1</i>	18 (60)	3 (10)	13 (31)	4 (9,5)
<i>EGFR1</i>	9 (30)	0	25 (59,6)	4 (9,5)
<i>ERBB2</i>	6 (20)	3 (10)	15 (35,7)	4 (9,5)
<i>SOX2</i>	3 (10)	3 (10)	25 (59,6)	0
<i>BRCA1</i>	18 (60)	3 (10)	15 (35,7)	8 (19,)
<i>BRCA2</i>	6 (20)	9 (30)	23 (54,8)	6 (14,3)
<i>TP63</i>	9 (30)	3 (10)	27 (64,3)	4 (9,5)
<i>CDKN2A</i>	15 (50)	3 (10)	23 (54,8)	4 (9,5)
<i>MDM2</i>	6 (20)	3 (10)	23 (54,8)	2 (4,8)

мые события в ходе карциногенеза плоскоклеточного рака включают амплификацию 3q и утраты в 3p и 9p хромосомных областях. Амплификация 3q также связана с прогрессией опухоли [15].

Частота амплификации *SOX2* в нашем исследовании составила 59,6% случаев плоскоклеточного рака, 10% случаев аденокарцином. В своей работе J.S. Erdem с соавт. также показал, что амплификацию *SOX2* преимуще-



Показатели относительной копиности генов при немелкоклеточном раке легкого. \* Статистически значимые различия от условно нормальной ткани с использованием критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).

ственно наблюдали при плоскоклеточном раке с мутациями в гене *TP53*, кроме того, в различных образцах была корреляция между уровнями мРНК *SOX2* и *T53* [5]. *SOX2* как транскрипционный фактор в основном проявляет свою онкогенную активность, изменяя экспрессию генов. В этом контексте исследование Т. Fukazawa и соавт. показало, что *SOX2* подавляет экспрессию *CDKN1A* (ингибитора клеточного цикла) и, благодаря этому механизму, поддерживает рост плоскоклеточных опухолевых клеток легких [6]. Также имеются данные, что высокие уровни амплификации *SOX2* связаны с лучшим прогнозом при плоскоклеточном раке легкого [12].

В настоящей работе амплификацию гена *PIK3CA* чаще наблюдали при плоскоклеточном раке легкого (64,3%).

Таблица 4

#### Результаты статистического анализа поиска ассоциаций между относительной копиностью генов при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого

	RCQ>1,5			RCQ<0,5		
	ОШ	ДИ 95% (нижняя – верхняя граница)	Хи-квадрат, р	ОШ	ДИ 95% (нижняя – верхняя граница)	Хи-квадрат, р
<i>APC</i>	2,133	0,770-5,909	2,162, р=0,142	2,222	0,348- 14,199	0,743, р=0,389
<i>AURCA</i>	2,231	0,846-5,882	2,672, р= 0,103	2,375	0,607- 9,295	1,606, р= 0,206
<i>CCND1</i>	<b>0,192</b>	0,069-0,532	<b>10,706</b> , р= 0,002	н/р	н/р	4,383, р= 0,037
<i>GKN1</i>	<b>0,200</b>	0,052- 0,771	<b>6,171</b> , р= 0,013	2,478	0,632- 9,724	1,606, р=0,206
<i>PIK3CA</i>	<b>0,139</b>	0,046- 0,415	<b>13,825</b> , р<0,001	1,056	0,218- 5,105	0,005, р= 0,947
<i>NKX2-1</i>	<b>3,346</b>	1,255- 8,921	<b>6,023</b> , р= 0,015	1,056	0,218- 5,105	0,005, р= 0,947
<i>EGFR1</i>	<b>0,291</b>	0,108- 0,788	<b>6,120</b> , р= 0,014	н/р	н/р	3,025, р= 0,082
<i>ERBB2</i>	0,450	0,151- 1,345	2,818, р= 0,094	1,056	0,218- 5,105	0,005, р=0,947
<i>SOX2</i>	<b>0,076</b>	0,020- 0,289	<b>18,060</b> , р<0,001	н/р	н/р	4,383, р=0,037
<i>BRCA1</i>	1,700	0,621-4,657	<b>4,157</b> , Р=0,042	0,472	0,114-1,953	1,107, р=0,293
<i>BRCA2</i>	<b>0,207</b>	0,070-0,609	<b>8,243</b> , р=0,005	2,571	0,802-8,242	2,620, р=0,106
<i>TP63</i>	<b>0,238</b>	0,087-0,650	<b>8,229</b> , Р=0,005	1,056	0,218-5,105	0,005, р=0,947
<i>CDKN2A</i>	0,826	0,323-2,112	0,159, Р=0,690	1,056	0,218-5,105	0,005, р=0,947
<i>MDM2</i>	<b>0,207</b>	0,070-0,609	<b>8,791</b> , р=0,004	2,222	0,348-14,199	0,743, р=0,389

Примечание. Жирным выделены статистически значимые различия; н/р – не рассчитано, т.к. в выборке отсутствовала группа с исследуемым признаком для конкретного гена.

*PIK3CA* кодирует каталитическую субъединицу p110  $\alpha$  фосфатидилинозитол-3'-киназы (PI3K). PI3K-это протеинкиназа, которая фосфорилирует фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат (PIP<sub>2</sub>) с образованием фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфата (PIP<sub>3</sub>). PIP<sub>3</sub> - это второй мессенджер, который активирует протеинкиназу B (Akt), которая является серин/треонин-специфичной протеинкиназой. Akt ингибирует апоптоз и способствует пролиферации клеток. Ген *PIK3CA* является онкогенным и его аберрантные изменения отмечены при многих типах рака. Например, учет мутационного статуса *PIK3CA* со статусом CNV является важным в прогнозировании исхода у больных раком шейки матки [13].

В нашем исследовании ген *TP63* амплифицировался в 64,3% опухолей плоскоклеточного рака, уровень RCQ (RCQ=1,96, p=0,005) был в 3,6 раза выше, чем при аденокарциноме. Так, при аденокарциноме легкого наблюдали потери в гене *TP63* (RCQ=0,54, p=0,043). Ген *TP63* может быть дифференцирующим маркером плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы легкого. Отмечено, что ген *TP63* часто амплифицируется или сверхэкспрессируется при первичных плоскоклеточных карциномах головы и шеи [11].

Статистически значимое увеличение дозы гена *BRCA1* (60%) мы наблюдали при аденокарциноме легкого. Идентификация наследуемых мутаций в *BRCA1* и *BRCA2* привела к успешному применению ингибирующей терапии PARP при раке молочной железы и яичников. Определение герминальных мутаций при раке легких также может быть полезным, аналогично преимуществу, получаемому при скрининге патогенных мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [17].

В настоящем исследовании в 69% плоскоклеточных опухолей амплифицировался ген *CCND1* и его уровень RCQ был в 1,4 раза выше, чем при аденокарциноме легкого (p=0,007). *CCND1* регулирует более 35 различных транскрипционных факторов. Онкогенная роль *CCND1* была продемонстрирована в различных исследованиях, причем чрезмерная экспрессия *CCND1* была отмечена в многочисленных видах рака человека, включая рак щитовидной железы, аденокарциному легкого, печени, толстой кишки и простаты [19]. *CCND1* активирует сигнальный путь MAPK/PI3K-AKT, а сверхэкспрессия соответствующего гена нейтрализует FGFR1-эффект на

сигнальный путь MAPK/PI3K-AKT, что позволяет предположить, что FGFR1 частично ингибирует сигнальный путь MAPK/PI3K-AKT путем подавления *CCND1*. Y.Yang с соавт. показал, что экспрессия ядерных белков *CCND1* и FGFR1 коррелирует и не регулируется при плоскоклеточном раке легкого. Также *CCND1* не был связан с общей выживаемостью при аденокарциноме легкого, но был связан с плохим прогнозом при плоскоклеточном раке легкого [19].

В нашей работе уровень RCQ гена *ERBB2* был статистически значимо выше в 1,9 раза при плоскоклеточном раке легкого. *ERBB2* был широко изучен при раке молочной железы. Его амплификация или сверхэкспрессия кодируемого белка стала биомаркером анти-ERBB2-таргетной терапии при раке молочной железы. Однако мутации этого гена также часто встречаются и при раке легкого. *ERBB2* состоит из внеклеточного домена, который содержит два домена рецептора -L и фузин-подобный богатый цистеином домен, трансмембранный домен (TMD) и внутриклеточную структуру, которая содержит домен тирозинкиназы (TKD) и карбокси-концевой хвост. X.W. Wei и соавт. показали, что мутация, не связанная с TKD, составляет более половины мутаций в гене *ERBB2*, значительная часть которых была онкогенной. Мутация в гене *ERBB2* была плохим прогностическим фактором при немелкоклеточном раке легкого. Мутация в гене *ERBB2*, не связанная с TKD, также может быть использована в качестве терапевтической мишени в *ERBB2*-направленной таргетной терапии [18].

Статистически значимое повышение относительной копии гена *MDM2* встречалось в 4,8 раза чаще при плоскоклеточном раке легкого, чем при аденокарциноме. Ген *MDM2* является онкогеном, который способствует росту клеток, выживанию, инвазии и терапевтической резистентности. *MDM2* представляет собой белок с множеством функций, из которых наиболее широко изученной функцией является убиквитинлигаза E3. Основная функция *MDM2* заключается в регуляции p53. Клинические исследования показали, что амплификация гена *MDM2* происходит в нескольких типах опухолей и имеет тенденцию коррелировать с присутствием p53 дикого типа [10].

Ген *NKX2-1* в нашей работе в 3,3 раза чаще (60%) амплифицировался при аденокарциноме легкого. Ген

*NKX2-1* (TTF-1) кодирует тиреоидный транскрипционный фактор 1 (TTF-1), гомеодоменсодержащий мастер-транскрипционный фактор морфогенеза легких и дифференцировки легочных эпителиоцитов. Hokaï S. и соавт. в своей работе также показали, что TTF-1 экспрессируется в 75-80% случаев аденокарциномы легкого [8]. Таким образом, ген *NKX2-1* может быть маркером, дифференцирующим аденокарциному легкого от плоскоклеточного рака легкого.

**Выводы.** Лечение немелкоклеточного рака легкого претерпело изменения за последние 10 лет в результате лучшего понимания гетерогенности рака легкого и молекулярных аномалий, лежащих в основе этой гетерогенности, с последовательным развитием таргетной терапии и иммунотерапии, которые положили начало эре персонализированной медицины [1]. В нашем исследовании продемонстрированы статистически значимые события изменения показателя CNV (RCQ) для девяти из 14 изученных генов, которые дифференцировали плоскоклеточный рак (*CCND1*, *GKN1*, *PIK3CA*, *EGFR1*, *SOX2*, *BRCA2*, *TP63*, *MDM2*) и аденокарциному легкого (*NKX2-1*). Соответственно, указанные гены могут быть использованы в качестве биомаркеров НМРЛ и перспективных мишеней для таргетной терапии.

## Литература

1. Биомаркеры для иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого / Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Златник Е.Ю. [и др.] // Южно-Российский онкологич. журнал. - 2021;2(3):31-41
2. Biomarkers for non-small cell lung cancer immunotherapy / Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Zlatnik E.Yu. [et al.] // South Russian Journal of Cancer. - 2021;2(3):31-41 <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-4>
3. Петрусенко Н.А. Мутации в генах *BRCA1/2* у пациенток юга России с злокачественными новообразованиями яичников / Петрусенко Н.А., Вереникина Е.В., Якубова Д.Ю., Тимошкина Н.Н. // Якутский медицинский журнал. - 2020. - №4(72), с.87-89.
4. Petrusenko N.A. Mutations in the *BRCA1/2* genes in patients in the south of Russia with malignant neoplasms of the ovaries / Petrusenko N.A., Verenikina E.V., Yakubova D.Yu., Timoshkina N.N. // Yakut Medical Journal. - 2020. - No. 4 (72), p. 87-89. DOI 10.25789/YMJ.2020.72.21.
5. Петрусенко Н.А. Изменение копии генов в злокачественных опухолях шейки матки с эндофитной и экзофитной формами роста / Петрусенко Н.А., Никитина В.П., Спиридонова Д.А., Кечерюкова М.М. // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 3;
6. Petrusenko N.A. Changes in the copy number of genes in malignant tumors of the cervix with endophytic and exophytic forms of growth/

Petrusenko N.A., Nikitina V.P., Spiridonova D.A., Kecheryukova M.M. // Modern problems of science and education. - 2019. - No. 3.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28981> (date of access: 04/26/2021).

4. Duruisseaux M, Esteller M. Lung cancer epigenetics: From knowledge to applications. *Semin Cancer Biol.* 2018 Aug;51:116-128. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.09.005.

5. Erdem J.S., Skuag V., Bakke P., Guls-vik A., Haugen A., Zienoldiny S. Mutations in TP53 increase the risk of SOX2 copy number alterations and silencing of TP53 reduces SOX2 expression in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:28. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2061-3>.

6. Fukazawa T., Guo M., Ishida N., Yamatsuji T., Takaoka M., Yokota E., Haisa M., Miyake N., Ikeda T., Okui T., et al. SOX2 suppresses CDKN1A to sustain growth of lung squamous cell carcinoma. *Sci. Rep.* 2016;6:20113. doi: 10.1038/srep20113.

7. Gamazon E.R., Stranger B.E. The Impact of Human Copy Number Variation on Gene Expression. *Brief. Funct. Genom.* 2015;14:352-357. doi: 10.1093/bfpp/elv017.

8. Hokari S, Tamura Y, Kaneda A, et al. Comparative analysis of TTF-1 binding DNA regions in small-cell lung cancer and non-small-cell lung cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(2):277-293. doi:10.1002/1878-0261.12608.

9. Jabs V, Edlund K, König H, Grinberg M, Madjar K, Rahnenführer J, Ekman S, Bergkvist M, Holmberg L, Ickstadt K, Botling J, Hengstler JG, Mücke P. Integrative analysis of genome-wide gene copy number changes and gene expression in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2017 Nov 7;12(11):e0187246. doi: 10.1371/journal.pone.0187246.

10. Klein AM, de Queiroz RM, Venkatesh D, Prives C. The roles and regulation of MDM2 and MDMX: it is not just about p53. *Genes Dev.* 2021;35(9-10):575-601. doi:10.1101/gad.347872.120.

11. Lakshmanachetty S, Balaiya V, High WA, Koster MI. Loss of TP63 Promotes the Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by Activating MAPK and STAT3 Signaling. *Mol Cancer Res.* 2019;17(6):1279-1293. doi:10.1158/1541-7786.MCR-18-1355.

12. Li Q., Liu F., Zhang Y., Fu L., Wang C., Chen X., Guan S., Meng X. Association of SOX2 and Nestin DNA amplification and protein expression with clinical features and overall survival in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7:34520-34531. doi: 10.18632/oncotarget.9145.

13. Martell K, McIntyre JB, Kornaga EN, Chan AMY, Phan T, Köbel M, Enwere EK, Dean ML, Ghatage P, Lees-Miller SP, Doll CM. PIK3CA mutation and CNV status and post-chemo-

radiotherapy survival in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2020 Sep;158(3):776-784. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.06.506.

14. Potempa M., Jonczyk P., Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2014;10:199-211.

15. Rooney M., Devarakonda S., Govindan R. Genomics of squamous cell lung cancer. *Oncologist.* 2013;18:707-716. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0063.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7-30.

17. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat. Genet.* 2018;50:1212-1218. doi: 10.1038/s41588-018-0202-0.

18. Wei XW, Gao X, Zhang XC, Yang JJ, Chen ZH, Wu YL, Zhou Q. Mutational landscape and characteristics of ERBB2 in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(6):1512-1521. doi:10.1111/1759-7714.13419.

19. Yang Y, Lu T, Li Z, Lu S. FGFR1 regulates proliferation and metastasis by targeting CCND1 in FGFR1 amplified lung cancer. *Cell Adh Migr.* 2020;14(1):82-95. doi:10.1080/19336918.2020.1766308.

20. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016 Jun;5(3):288-300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07.

## А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова, Н.Н. Готовцев, Г.П. Романов, А.В. Соловьев, С.С. Кузьмина, Н.Н. Сазонов, С.А. Федорова

### ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ УРОВНЕЙ ИРИСИНА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.04

УДК 577.17

Проведен сравнительный анализ средних уровней ирисина между женщинами и мужчинами (с нормальным весом и ожирением) для оценки полового диморфизма. В исследованной нами выборке якутов половой диморфизм обнаружен в группе лиц с нормальным весом: уровни ирисина были значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами. Сравнительный анализ уровней ирисина в расширенной выборке обнаружил статистически значимый половой диморфизм только в группе лиц с ожирением, в группе лиц с нормальным весом половых отличий не было обнаружено. Таким образом, выявлено влияние ожирения на половой диморфизм.

**Ключевые слова:** ирисин, ожирение, жировая ткань, популяция якутов.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКАНОРОВА Елена Афанасьевна** – м.н.с., [nikanorova.alena@mail.ru](mailto:nikanorova.alena@mail.ru), **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., [barashkov2004@mail.ru](mailto:barashkov2004@mail.ru), **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., [pshennikovavera@mail.ru](mailto:pshennikovavera@mail.ru), **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** – н.с., [Donzcrew@mail.ru](mailto:Donzcrew@mail.ru).

Институт естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – н.с., [grromanov@gmail.com](mailto:grromanov@gmail.com), **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., [nelloann@mail.ru](mailto:nelloann@mail.ru), **КУЗЬМИНА Саргулана Семеновна** – к.б.н., доцент, [sskuzmina@bk.ru](mailto:sskuzmina@bk.ru), **САЗОНОВ Николай Никитич** – д.б.н., проф., [np.sazonov@s-vfu.ru](mailto:np.sazonov@s-vfu.ru), **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб., [sardaanafedorova@mail.ru](mailto:sardaanafedorova@mail.ru).

The aim of this study is to conduct a comparative analysis of average irisin levels between female and male populations (with normal weight and obese) to assess sexual dimorphism. In the sample of Yakuts studied, sexual dimorphism was found in the group of people with normal weight: irisin levels were significantly higher in women compared with men. The comparative analysis of irisin levels in an expanded sample revealed statistically significant sexual dimorphism, only in a sample of obese individuals, no sexual differences were found in a sample of individuals with normal weight. Thus, the influence of obesity on sexual dimorphism was revealed.

**Keywords:** irisin, obesity, adipose tissue, Yakut population.

**Введение.** В течение предыдущего десятилетия жировая ткань и скелетные мышцы были признаны как эндокринные органы, секретирующие гормоны, называемые адипокинами и миокинами соответственно. В настоящее время считается, что существует определенная связь между мышцами и жировой тканью [24], которая может иметь решающее значение для регуляции массы тела и метаболизма, но

специфические метаболические пути и медиаторы остаются неясными [12]. Ирисин представляет собой короткоживущий миокин и вырабатывается путем протеолитического расщепления белка, содержащего домен фибронектина III типа (FNDC5) в ответ на активацию гамма-коактиватора 1 альфа-рецептора, активируемого пероксисомой-пролифератором (PGC-1 $\alpha$ ) [1]. Хотя ирисин в первую очередь